



Altérations de l'intégrité de la matière blanche avec l'obésité

Mémoire

Justine Daoust

Maîtrise en nutrition - avec mémoire
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

Altérations de l'intégrité de la matière blanche avec l'obésité

Mémoire

Justine Daoust

Sous la direction de :

Andréanne Michaud, directrice de recherche

Catherine Bégin, codirectrice de recherche

Résumé

L'obésité est de plus en plus décrite comme une maladie chronique, complexe et progressive caractérisée par une accumulation anormale ou excessive de graisses corporelles nuisibles à la santé. En plus d'entraîner des altérations métaboliques, physiques et psychologiques importantes, cette condition est associée à une fonction cognitive altérée et une augmentation du risque de maladies neurodégénératives. Afin d'améliorer la prise en charge de l'obésité et de développer des interventions individualisées, il s'avère essentiel de mieux comprendre les facteurs impliqués dans sa physiopathologie, dont l'implication du cerveau. Cet organe joue un rôle central dans la régulation de l'appétit, la prise alimentaire et la prise de poids. Des études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont montré des altérations au niveau de la matière grise et de la matière blanche cérébrales avec l'obésité. Ces altérations pourraient être induites par les nombreux désordres métaboliques associés à l'obésité. À l'inverse, ces altérations pourraient rendre un individu vulnérable à l'environnement actuel, ce qui favoriserait le gain de poids. Pour mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les altérations cérébrales observées avec l'obésité, il est important de mieux caractériser les différences cérébrales et d'examiner leurs implications dans le développement et la progression de l'obésité. Le Chapitre 1 de ce mémoire présente les résultats d'une méta-analyse visant à examiner les altérations de l'intégrité de la matière blanche dans un contexte d'obésité. Nous avons montré que les individus avec obésité sont caractérisés par une réduction de l'intégrité de la matière blanche dans la partie antérieure droite du corps calleux, un faisceau qui relie les régions frontales impliquées dans les processus cognitifs. Des études futures sont nécessaires pour valider les mécanismes et vérifier si les altérations cérébrales associées à l'obésité sont permanentes ou si elles peuvent être renversées à la suite d'une intervention visant à améliorer la santé cardiométabolique.

Abstract

Obesity is a chronic, complex and progressive disease characterized by an abnormal or excessive body fat accumulation that induces health issues. In addition to the well-known metabolic, physical and psychological alterations related to this disease, this condition is associated with impaired cognitive function and is a risk factor for neurodegenerative diseases. In order to improve the management of obesity and to develop individualized interventions, it is essential to better understand the factors involved in its physiopathology, including the involvement of the brain. This organ plays a central role in the regulation of appetite, food intake and weight gain. Magnetic resonance imaging (MRI) studies have shown alterations in the brain's grey matter and white matter with obesity. These brain abnormalities could be a consequence of the cardiometabolic alterations associated with obesity. Conversely, these brain differences might constitute risk factors for overeating and weight gain when individuals are exposed to favorable environmental or endogenous conditions. To better understand the mechanisms underlying brain alterations observed with obesity, it remains important to better characterize the brain differences and examine their implications in the development and progression of obesity. The Chapter 1 presents the results of a meta-analysis aiming to examine the most robust and reliable white matter integrity alterations with obesity. Our findings provide evidence that obesity is consistently associated with reduced white matter integrity in the genu of the corpus callosum, a region linking frontal areas involved in cognitive function. Future studies are needed to identify the mechanisms linking obesity with loss of white matter integrity and to verify if these brain alterations are permanent or whether they can be reversed after interventions targeting cardiometabolic health.

Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract	iii
Table des matières.....	iv
Liste des figures, tableaux, illustrations.....	vi
Figures	vi
Tableaux.....	vii
Liste des abréviations, sigles, acronymes	viii
Remerciements	ix
Avant-propos	x
Introduction.....	1
1 La problématique de l'obésité.....	1
1.1 Définition et prévalence	1
1.2 Impacts de l'obésité sur la santé	4
1.3 Le cerveau et son rôle dans la régulation de la prise alimentaire	9
2 Imagerie par résonance magnétique	17
2.1 Principes de l'IRM.....	17
2.2 IRM structurelle du cerveau.....	18
2.3 Altérations de la structure du cerveau associées à l'obésité	23
3 Problématique de recherche.....	27
Objectifs et hypothèses	28
Chapitre 1 : Altérations de l'intégrité de la matière blanche cérébrale avec l'obésité : une méta-analyse d'études d'imagerie par diffusion	29
Résumé	30
Abstract	31
1 Introduction.....	32
2 Materials/subjects and methods	32
2.1 Search protocol	32
2.2 Study eligibility criteria	33
2.3 Data extraction	33
2.4 Anisotropic effect-size seed-based d mapping (AES-SDM) meta-analysis	34
2.5 WM tract counting and classification	34
3 Results.....	34
3.1 Study characteristics.....	34
3.2 AES-SDM meta-analysis result	35
3.3 Cluster Characteristics and tracts implicated.....	35
4 Discussion	35
References	38
Figures	43
Tables.....	45
Conclusion	50
Discussion générale.....	50
Principales forces et limites.....	51

Perspectives de recherche.....	53
Conclusion générale.....	57
Bibliographie.....	59
Annexe A : Association entre l'index d'adiposité viscérale, les comportements hyperphagiques et la densité de matière grise du cortex cingulaire antérieur dans l'obésité sévère	73

Liste des figures, tableaux, illustrations

Figures

Introduction

Figure 1. Les trajectoires projetées de la prévalence de l'obésité pour 9 pays.....	3
Figure 2. Les problèmes de santé reliés à l'obésité.....	4
Figure 3. Les perturbations anatomiques et fonctionnelles des tissus adipeux qui contribuent aux complications de l'obésité.....	5
Figure 4. Les facteurs qui influencent le poids corporel.....	10
Figure 5. Schématisation de la centralisation du cerveau dans la régulation de la prise alimentaire	11
Figure 6. La composition de la MG et de la MB cérébrales	12
Figure 7. Les systèmes cérébraux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire	12
Figure 8. Les circuits hypothalamiques impliqués dans le système homéostatique de la régulation de la prise alimentaire	13
Figure 9. Le cercle vicieux des altérations des systèmes homéostatique et hédonique dans un contexte d'obésité	15
Figure 10. Modèle cyclique de l'obésité, des fonctions exécutives, du contrôle de soi et des comportements alimentaires	16
Figure 11. Principes de l'imagerie par résonance magnétique	18
Figure 12. Les différentes mesures de la quantité de MG et MB cérébrales	19
Figure 13. Représentation du tenseur de la diffusion de l'eau dans la MB.....	21
Figure 14. Les principaux faisceaux de la MB cérébrale	22
Figure 15. Régions du cerveau montrant une réduction du volume de MG avec l'obésité	24

Chapitre 1

Figure 1. Flow diagram of the study selection.....	43
Figure 2. Consistent FA reduction related to obesity measurements in the genu of the corpus callosum.....	44

Annexe A

Figure 1. Representation of the distribution of visceral adiposity index scores by sex	94
Figure 2. Correlations between binge eating scores and BMI, waist-to-hip ratio, fat mass %, or visceral adiposity index	95
Figure 3. Voxel-based morphometry value for our regions of interest in men and women with high- versus low-visceral adiposity index.....	96
Figure 4. Voxel-based morphometry caudal anterior cingulate cortex density as a mediator of the relationship between visceral adiposity index and binge eating scale score	97

Tableaux

Chapitre 1

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the current meta-analysis.....	45
Table 2. Characteristics of whole-brain DTI studies included in the meta-analysis	46
Table 3. AES-SDM meta-analysis results on decreases in FA values related to obesity	48
Table 4. Classification of changes in FA related to obesity from whole-brain DTI studies.....	49

Annexe A

Table 1. Comparison of anthropometric and biological parameters between participants with high- versus low-VAI.....	98
Table 2. Comparison of psychological parameters between participants with high- versus low-VAI.....	99

Liste des abréviations, sigles, acronymes

ACC :	Cortex cingulaire antérieur
AgRP :	Neurones à la protéine liée au gène Agouti (<i>Agouti-related peptide neurons</i>)
AOS :	Apnée obstructive du sommeil
CRP :	Protéine C-réactive (<i>C-reactive protein</i>)
dIPFC :	Cortex préfrontal dorsolatéral
DTI :	Imagerie par tenseur de diffusion (<i>diffusion tensor imaging</i>)
FA :	Anisotropie fractionnelle (<i>fractional anisotropy</i>)
GLP-1 :	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
HDL :	Lipoprotéine à haute densité (<i>high density lipoprotein</i>)
IL-6 :	Interleukine-6
IMC :	Indice de masse corporelle
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
LBP :	Protéine de liaison au lipopolysaccharide (<i>lipopolisaccharide biding protein</i>)
LCR :	Liquide céphalorachidien
LDL :	Lipoprotéines à faible densité (<i>low density lipoprotein</i>)
MB :	Matière blanche
MC4R :	Récepteurs 4 aux mélanocortines (<i>Melanocortin 4 receptor</i>)
MD :	Moyenne de diffusion (<i>mean diffusion</i>)
MG :	Matière grise
NAc :	Noyau accumbens ou striatum ventral
OFC :	Cortex orbitofrontal (<i>orbitofrontal cortex</i>)
POMC :	Neurones à la proopiomélanocortine (<i>Proopiomelanocortin neurons</i>)
VAI :	Indice d'adiposité viscérale (<i>visceral adiposity index</i>)
VAT :	Tissu adipeux viscéral (<i>visceral adipose tissu</i>)
VBM :	Morphométrie basée sur les voxels (<i>voxel based morphometry</i>)
vmPFC :	Cortex préfrontal ventromédian (<i>ventromedian prefrontal cortex</i>)

Remerciements

En premier lieu, j'aimerais exprimer toute ma gratitude à chacun des membres de mon équipe de recherche pour leur contribution à la réussite de mon parcours. Plus particulièrement, je remercie ma directrice de recherche, Andréanne Michaud, pour son dévouement, ses conseils judicieux, ses encouragements et son habileté à pousser mes réflexions sur diverses questions de recherche. Je remercie ma co-directrice de recherche, Catherine Bégin, pour son ouverture d'esprit et son soutien dans mes projets. Un grand merci à Mélissa Pelletier pour sa bienveillance quant à l'organisation de nos projets de recherche. Je remercie sincèrement Vicky Leblanc pour ses heures passées à la relecture de nos rédactions. Également, un immense merci à André Tchernof pour sa grande générosité et sa confiance en mes capacités. À mes collègues, un grand merci pour votre partage de connaissances, votre solidarité et votre implication à cette expérience inoubliable. À ma famille et amis, merci de croire en moi et de m'encourager dans mes folies.

Ce projet de maîtrise n'aurait pas été de même envergure sans la contribution des coauteurs, des membres de l'équipe de recherche, de l'ensemble des chirurgiens spécialisés en chirurgie bariatrique et des membres de la plateforme d'imagerie de l'IUCPQ. Je remercie également Diabète Québec, le Réseau de bio-imagerie du Québec (RBIQ), les Fonds Jean-Paul Houle de l'Université Laval, la fondation du Centre de recherche de l'IUCPQ, les Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQS) et les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) pour le soutien financier octroyé durant mon parcours.

Avant-propos

Ce mémoire découle de mon projet de maîtrise débuté en mai 2020 sous la direction de la Dre Andréanne Michaud, professeure adjointe à l'École de Nutrition de l'Université Laval. Considérant l'impact délétère des désordres métaboliques associés à l'obésité sur de nombreux organes incluant le cerveau, ce projet de maîtrise vise à explorer l'intégrité de la structure cérébrale dans un contexte d'obésité. Ces notions sont essentielles afin de mieux comprendre la vulnérabilité neurologique et les altérations cognitives associées à l'obésité.

L'article inséré au premier chapitre, intitulé *White Matter Integrity Differences in Obesity : A Meta-Analysis of Diffusion Tensor Imaging Studies*, a été publié dans la revue *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* en juillet 2021 et vise à identifier les principaux faisceaux de matière blanche (MB) altérés avec l'obésité. Dans ce mémoire, cet article est présenté dans le format de la première soumission au journal, en date du 23 octobre 2020, pour des considérations éthiques. La principale différence entre la version soumise et la version publiée de l'article est qu'une analyse de validation des résultats a été réalisée dans la version publiée. Mon rôle a été de participer à la recherche d'articles et l'extraction des données, d'exécuter la méta-analyse, de présenter et interpréter les résultats et de rédiger l'article. **Dre Andréanne Michaud**, chercheuse principale de l'étude, a été responsable du financement, de la conception, de l'élaboration et de la supervision de l'étude présentée. **Dre Isabel García-García**, chercheuse à l'Université de Barcelone, a planifié la recherche d'articles, contribué à l'extraction des données, en plus de participer aux analyses statistiques. **Dr Alain Dagher**, neurologue et chercheur à l'Université McGill, se spécialise dans les troubles du mouvement et les techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale. Il a contribué à la conception de la recherche et la révision de l'article. Puis, **Joelle Schaffer**, auxiliaire de recherche dans le laboratoire d'Alain Dagher, a participé à la recherche d'articles et l'extraction des données. Les résultats de cette étude ont été présentés sous forme d'affiches et de présentations orales à plusieurs congrès, notamment à la 38^e rencontre annuelle *The Obesity Society* (TOS), aux 37^e journées scientifiques de l'Association Française d'Étude et de Recherche sur l'obésité (AFERO), à la réunion annuelle de la Société Québécoise de Lipidologie, de Nutrition et de Métabolisme (SQLNM) et aux journées scientifiques de la recherche du centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ). À l'automne 2021, un résumé de cet article, écrit par Monsieur Jean Hamann, a été publié sur la page ULaval nouvelles. À notre connaissance, ce résumé a été partagé sur plusieurs plateformes médiatiques, dont Twitter (les pages de l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels de l'Université Laval (INAF), du Centre de recherche CERVO et du journal La Tribune), Facebook (les pages de l'IUCPQ et de l'INAF), Instagram et plusieurs journaux (Le Droit, Opera News, Science et vie, Le Soleil et Le Quotidien).

Pendant mes études, j'ai également contribué en tant que co-auteure à un article intitulé *Association between Visceral Adiposity Index, Binge Eating Behavior, and Grey Matter Density in Caudal Anterior Cingulate Cortex in Severe Obesity*, publié dans le journal *Brain Sciences* en août 2021. Cet article vise à examiner les associations entre l'adiposité, les comportements alimentaires hyperphagiques et la densité de matière grise (MG) dans une cohorte d'individus avec obésité sévère. **Dr Sylvain Iceta**, médecin-psychiatre à l'IUCPQ et chercheur postdoctoral dans l'équipe d'Andréanne Michaud au moment de la réalisation de l'article, a participé à la conceptualisation de l'étude, les analyses statistiques, l'interprétation et la présentation des résultats ainsi qu'à la rédaction de l'article. **Dre Mahsa Dadar**, professeure adjointe au département de psychiatrie de l'Université McGill et chercheuse au Centre de recherche Douglas, a participé aux analyses d'IRM structurelle. **Anais Scovronec** et moi-même, toutes deux étudiantes du laboratoire d'Andréanne Michaud au moment de réaliser l'article, avons procédé à la collecte des données et participé à l'écriture de l'article. **Vicky Leblanc** et **Mélissa Pelletier**, professionnelles de recherche, ont participé à la conception de l'étude, la collecte de données et la révision de l'article. **Dr Laurent Biertho**, médecin spécialiste en chirurgie bariatrique, ainsi que **Dr André Tchernof**, chercheur et directeur de l'axe de recherche en obésité, diabète de type 2 et métabolisme de l'IUCPQ, ont contribué à la conception et au financement de l'étude. **Dre Catherine Bégin** et **Dre Andréanne Michaud**, principales chercheuses de l'étude, ont conceptualisé, élaboré et supervisé l'étude. Cet article est présenté en Annexe de ce présent mémoire et représente l'extension de mes travaux à la maîtrise.

Introduction

L'introduction décrit, dans un premier temps, la problématique de l'obésité. Cette première section permet de définir l'obésité, de résumer les impacts de l'obésité sur la santé et de mettre en évidence l'importance du cerveau dans la régulation de la prise alimentaire et le poids corporel. Au cours des dernières décennies, des études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont permis d'examiner la structure et la fonction du cerveau humain dans un contexte d'obésité. Ainsi, la deuxième section de l'introduction présente les principes généraux de l'IRM structurelle, les différentes techniques de mesure des tissus cérébraux et les principales altérations cérébrales associées à l'obésité, incluant notamment les altérations des faisceaux de matière blanche (MB). Les études ne sont toutefois pas unanimes quant aux faisceaux de la MB altérés avec l'obésité. De plus, il n'est pas clair si les désordres métaboliques associés à l'obésité contribuent à ces altérations cérébrales ou bien si ces altérations cérébrales sont impliquées dans la vulnérabilité d'un individu à développer l'obésité. Pour mieux examiner les implications de ces altérations cérébrales dans le développement et la progression de cette condition, il s'avère nécessaire d'identifier les faisceaux de MB qui sont systématiquement altérés avec l'obésité. Enfin, l'introduction se terminera en énonçant l'objectif de recherche et l'hypothèse qui permettront d'introduire l'article inséré dans le Chapitre 1 de ce mémoire.

1 La problématique de l'obésité

1.1 Définition et prévalence

1.1.1 Définition et méthodes permettant de mesurer l'obésité

Au cours de la dernière décennie, il y a eu plusieurs discussions et réflexions autour de la définition de l'obésité. Selon l'Organisation mondiale de la santé, l'obésité est définie comme une accumulation anormale ou excessive de graisse qui altère la santé [1]. Les nouvelles lignes directrices canadiennes émises par Obésité Canada en 2020 définissent l'obésité comme une maladie chronique, complexe et progressive où l'accumulation anormale et excessive de graisse dans les tissus corporels compromet la santé, augmente le risque de complications et réduit l'espérance de vie [2]. Obésité Canada ajoute même que l'obésité est une maladie progressive qui s'apparente au diabète de type 2 et à l'hypertension [3]. Ainsi, l'obésité ne s'arrête pas seulement à un excès de poids.

Il existe plusieurs méthodes pour quantifier le niveau d'adiposité et la composition corporelle. En clinique et dans les études épidémiologiques, on utilise fréquemment l'indice de masse corporelle (IMC), correspondant au poids divisé par la taille au carré (kg/m^2). Un IMC entre 18,5 et 24,9 kg/m^2 représente un poids

normal, un IMC entre 25 et 29,9 kg/m² représente un surpoids, alors qu'un IMC supérieur à 30 kg/m² représente une obésité. Plus précisément, l'obésité est subdivisée en trois classes (1 : 30 à 34,9 kg/m², 2 : 35 à 39,9 kg/m², 3 : >40 kg/m²), en plus d'être qualifiée de sévère au-delà de 35 kg/m² [1]. Bien que l'IMC soit facile à mesurer et fortement relié aux comorbidités et à la mortalité [4–6], il est maintenant bien reconnu que le risque de problèmes de santé à l'intérieur d'une même catégorie d'IMC est très hétérogène [7, 8]. Ceci s'expliquerait par le fait que les catégories d'IMC regroupent des individus présentant des caractéristiques cliniques et biochimiques différentes [9].

Des mesures anthropométriques qui représentent davantage l'accumulation excessive de tissu adipeux au niveau abdominal, telles que la circonférence de la taille, sont rapidement devenues des marqueurs importants du risque cardiométabolique [10]. Ainsi, la combinaison de la mesure de l'IMC et de la circonférence de la taille permettrait une meilleure évaluation du risque cardiométabolique que l'IMC seul [11, 12]. Également, les mesures de la distribution des graisses au niveau abdominal, qui incluent le tissu adipeux sous-cutané (SAT) et le tissu adipeux viscéral (VAT), permettraient de mieux expliquer l'hétérogénéité de la santé cardiométabolique entre les classes d'IMC [12–15]. Ces mesures de distribution des graisses nécessitent toutefois un accès à du personnel qualifié et des appareils d'imagerie sophistiqués, tels que la tomographie par ordinateur ou l'IRM [16, 17]. Puisque l'accessibilité à ces mesures est restreinte, des indices d'adiposité ont été élaborés, dont l'indice d'adiposité viscérale (VAI). Ce dernier permet d'estimer rapidement la graisse viscérale à l'aide d'une équation comprenant le tour de taille, l'IMC et les niveaux sanguins de triglycérides et de cholestérol de lipoprotéines à haute densité (HDL) [18, 19]. Cet indice est très prometteur puisqu'il est fortement associé aux désordres du métabolisme glucidique et lipidique [19].

Les mesures anthropométriques présentées précédemment, c'est-à-dire l'IMC et la circonférence de la taille, demeurent essentielles au dépistage et à l'évolution de l'obésité dans le temps. Toutefois, pour évaluer le stade d'obésité, il est de plus en plus suggéré d'utiliser des outils multidimensionnels incluant la densité et la distribution du tissu adipeux, les comorbidités et l'environnement de l'individu [20]. En lien avec ces recommandations, l'*Edmonton Obesity Staging System* (EOSS) et l'*Adiposity-Based Chronic Disease* (ABCD) sont des outils récemment développés afin de caractériser l'obésité [21–24].

1.1.2 Prévalence de l'obésité

Malgré les nombreuses recherches sur l'obésité et les moyens de la prévenir, cette condition a pris de l'ampleur au cours des dernières années. Le nombre d'individus présentant une obésité a triplé depuis 1975 se chiffrant à 650 millions d'adultes, c'est-à-dire 13% de la population mondiale âgée de plus de 18 ans [25]. De façon inquiétante, la prévalence de l'obésité chez les jeunes de 5 à 19 ans est passée de moins de 1% en 1975 à 6% chez les filles et 8% chez les garçons en 2016 [25]. Au Canada, l'obésité atteint 8,3 millions d'adultes, soit

26,4% de la population, classant ce pays parmi les plus touchés par cette condition [26]. La prévalence de l'obésité sévère a aussi doublé depuis 1978-1979, affectant 10,9% des Canadiennes et 6,8% des Canadiens en 2007-2009 [27]. Ceci est particulièrement alarmant puisqu'au niveau populationnel, il est démontré qu'une obésité sévère augmente le risque de problèmes de santé et de mortalité comparativement à une obésité de classe 1 [4, 27, 28]. De plus, les prévisions de l'Organisation de coopération et de développement économique (OECD) estiment que le pourcentage d'individus avec obésité poursuivra son ascension et sera particulièrement élevé aux États-Unis, au Mexique, en Angleterre et au Canada en 2030 (Figure 1)[29].

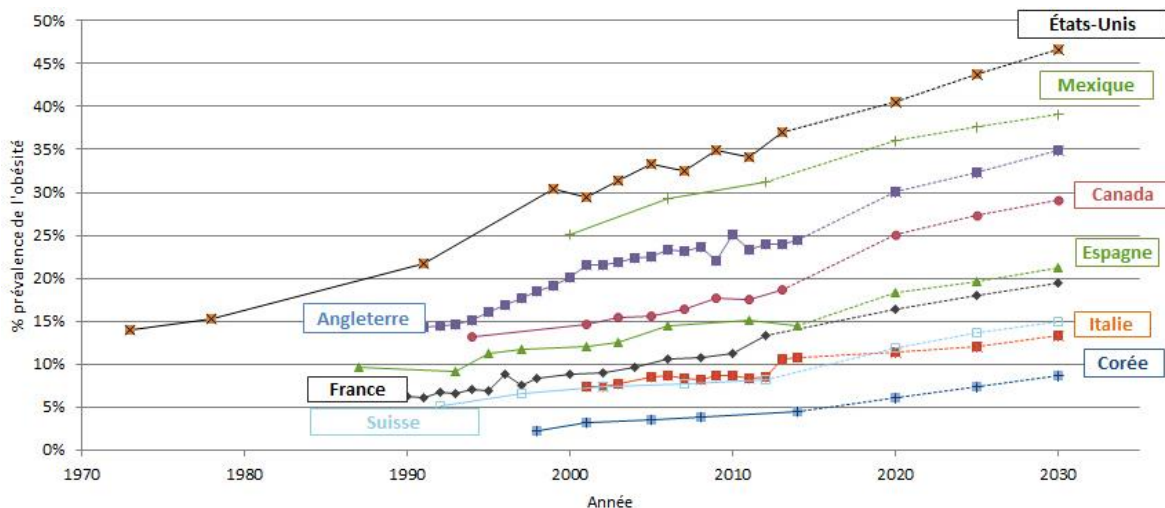


Figure 1. Les trajectoires projetées de la prévalence de l'obésité pour 9 pays. Les projections de l'OECD se basent sur le principe que l'IMC continuera à augmenter de manière linéaire. Adaptée et tirée de l'Organisation de coopération et de développement économique (OECD) 2017 [29].

Cette condition de santé occasionne des coûts considérables au système de santé. Ces coûts sont estimés à près de 425 milliards de dollars américains par année pour l'ensemble des 52 pays industrialisés [30]. Aux États-Unis seulement, les coûts directs de l'obésité s'élèveraient à 260,6 milliards en 2016 [31]. De plus, ces coûts augmenteraient considérablement avec la classe d'obésité, passant de 68,4% pour la classe 1 à 233,6% pour la classe 3 comparativement aux individus de poids normal [31].

Ainsi, les difficultés rencontrées quant à la caractérisation de l'obésité, l'augmentation de la prévalence et de la progression de l'obésité ainsi que l'envergure des coûts liés à cette condition sont des problèmes à l'échelle mondiale auxquels on doit remédier. Il est donc essentiel de mieux comprendre la physiopathologie de l'obésité pour élaborer des stratégies préventives efficaces et des traitements individualisés.

1.2 Impacts de l'obésité sur la santé

La physiopathologie de l'obésité est complexe et se reflète dans la diversité des problèmes de santé associés à cette condition et l'étendue des atteintes sur l'ensemble des organes, incluant le cerveau (Figure 2)[32]. Bien qu'il soit connu que l'obésité puisse affecter la santé métabolique, la mécanique corporelle et la santé mentale [33], de plus en plus d'études suggèrent également que cette condition est associée à une altération de la santé cognitive [34]. Il a été récemment démontré que les désordres métaboliques liés à l'obésité sont associés à des atteintes des tissus cérébraux qui, à leur tour, pourraient entraîner une altération des performances cognitives [35]. Un sommaire des principaux impacts de l'obésité sur la santé métabolique, mécanique, mentale et cognitive et leurs implications en tant que mécanismes potentiels des altérations des tissus cérébraux seront présentés dans les prochains paragraphes.

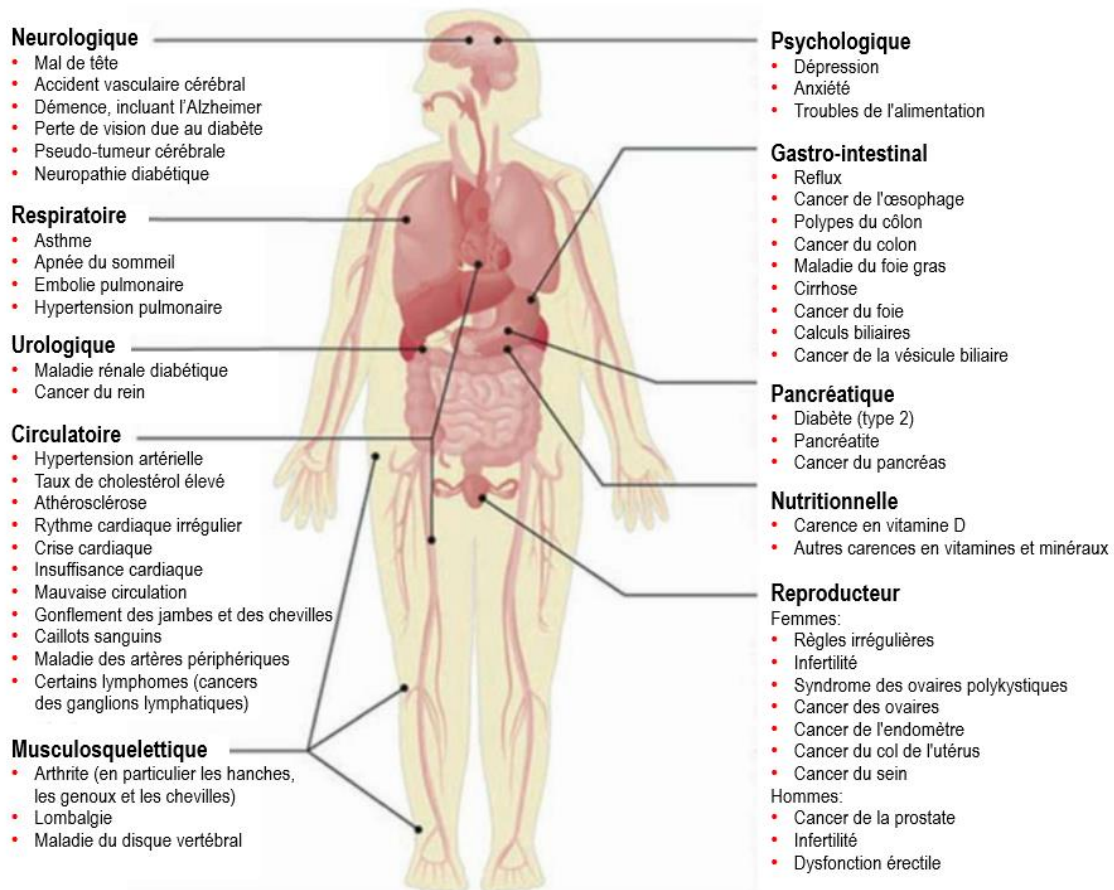


Figure 2. Les problèmes de santé liés à l'obésité. Adaptée et tirée de Kastanias et al. 2017 [32].

1.2.1 Santé métabolique

Il est bien connu que l'obésité, surtout abdominale, soit un facteur de risque important du développement des complications métaboliques, telles que la résistance à l'insuline, la dyslipidémie, l'hypertension et l'état pro-inflammatoire [12]. Ces anomalies seraient en partie causées par des perturbations anatomiques et fonctionnelles des tissus adipeux, telles qu'une diminution de l'adipogenèse, une hypertrophie adipocytaire, une synthèse des triglycérides réduite, une résistance à l'effet de l'insuline sur la lipolyse et une augmentation de l'infiltration de cellules immunitaires (Figure 3)[36, 37]. L'ensemble de ces altérations réduisent la capacité du tissu adipeux à entreposer les lipides entraînant un débordement des graisses dans d'autres tissus et organes, en plus de générer un excès d'adipokines et de médiateurs inflammatoires. Ces dépôts de lipides au niveau ectopique contribuent au développement des complications métaboliques, telles que le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires [13].

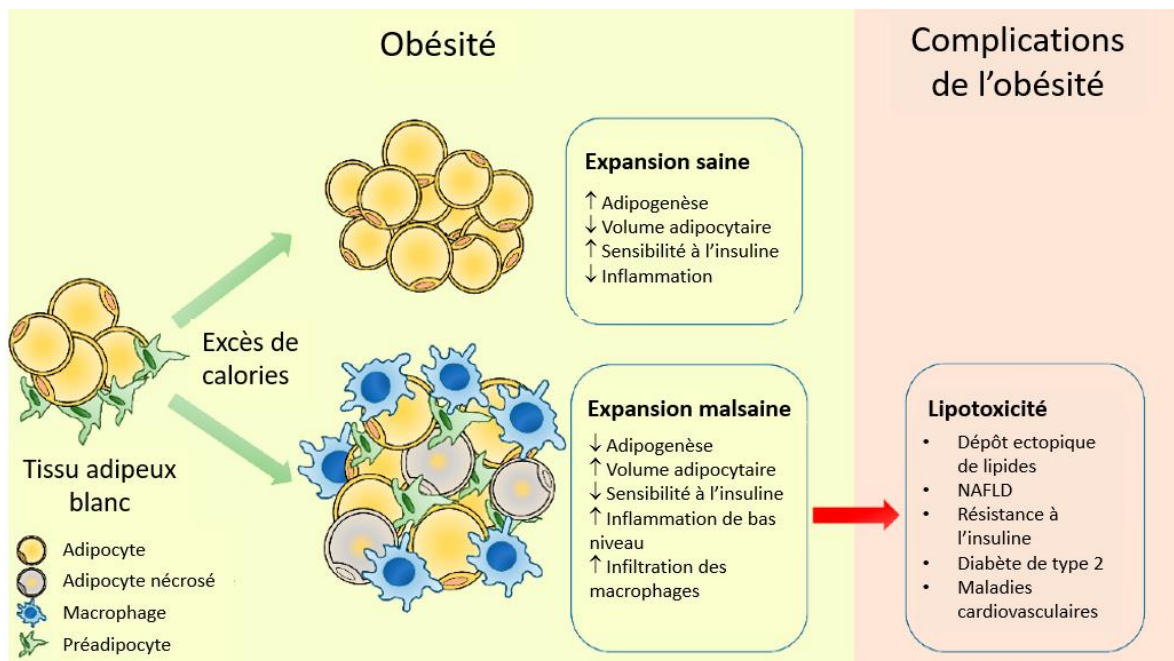


Figure 3. Les perturbations anatomiques et fonctionnelles des tissus adipeux qui contribuent aux complications de l'obésité. NAFLD : maladie du foie gras non-alcoolique. Adaptée et tirée de Longo et al. 2019 [36].

L'insuline joue un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie du glucose, carburant principal du cerveau. La résistance à l'insuline liée à l'adiposité a été associée à une réduction de l'épaisseur des tissus cérébraux dans plusieurs régions du cerveau chez des femmes âgées de plus de 50 ans [38]. De plus, une étude sur une cohorte d'individus avec obésité a rapporté que l'épaisseur du tissu cérébral était plus faible chez les diabétiques comparativement aux non-diabétiques [39]. Bien que l'insuline ne soit pas nécessaire au transport du glucose vers les neurones du cerveau, ceci démontre que la résistance à l'insuline et les désordres

au niveau de l'homéostasie du glucose en périphérie peuvent accentuer les altérations cérébrales dans un contexte d'obésité.

Comparativement aux individus de poids normal, les individus avec un IMC supérieur à 25 kg/m² ont un risque plus élevé de dyslipidémie athérogène, caractérisée par de faibles niveaux de cholestérol-HDL sanguin, des niveaux élevés de cholestérol non-HDL et de triglycérides, et un niveau de cholestérol de lipoprotéines à faible densité (LDL) sanguin sous optimal [40]. Cette dyslipidémie athérogène est susceptible de produire des plaques d'athérosclérose qui réduisent la lumière des vaisseaux sanguins. Dans l'étude de Morys et al., la concentration de cholestérol-HDL semble être un médiateur de la relation entre l'adiposité, mesurée par le pourcentage de gras et la circonférence de la taille, et les lésions cérébrales de type vasculaire, marqueurs des maladies cérébrovasculaires [35]. Cette étude suggère donc que la dyslipidémie est associée aux altérations cérébrales observées dans un contexte d'obésité.

En plus des plaques d'athérosclérose, l'obésité a été associée à une altération de la dilatation des artères suggérant un moins grand débit sanguin au cerveau [41]. Une étude a également démontré que l'élévation de la pression artérielle semble être un médiateur de la relation entre l'augmentation de la circonférence de la taille et la réduction de l'intégrité des tissus cérébraux [42]. De plus, les atteintes des petits vaisseaux sanguins cérébraux pourraient médier jusqu'à 60% la relation entre l'obésité et les atteintes des tissus cérébraux [35]. En effet, la formation de plaques d'athérosclérose, l'augmentation de la rigidité des artères, les atteintes aux capillaires sanguins et les dysfonctions des cellules endothéliales peuvent affecter la perméabilité de la barrière hématoencéphalique, la perfusion sanguine cérébrale et l'intégrité des tissus cérébraux [43]. Ainsi, ces études démontrent que les altérations vasculaires liées à l'obésité sont associées à une réduction de l'intégrité cérébrale.

L'inflammation est un processus normal et nécessaire qui utilise de nombreuses cellules du système immunitaire pour initier la guérison des tissus [44]. Dans un contexte d'obésité, le nombre de marqueurs inflammatoires circulants peut devenir excessif, inapproprié et chronique suite au dysfonctionnement du tissu adipeux, à la perméabilité de la membrane gastro-intestinale et à la surcharge hépatique [44]. Cette inflammation chronique de bas niveau, en plus de l'augmentation des acides gras libres et des lipopolysaccharides circulants, peut affecter la perméabilité de la barrière hématoencéphalique et le fonctionnement du système nerveux central et des plexus choroïdes, une cavité entre le sang et le système nerveux central qui sécrète le liquide céphalorachidien (LCR)[45]. Ceci induit un processus inflammatoire chronique du système nerveux central, nommé neuroinflammation, qui diffère des processus inflammatoires périphériques [45]. Une étude a montré que l'augmentation des marqueurs inflammatoires avec l'obésité, telle que la protéine de liaison au lipopolysaccharide (LBP), est associée à des altérations des tissus cérébraux [46].

De plus, il a été démontré que la combinaison des niveaux de protéine C-réactive (CRP) et d'interleukin-6 (IL-6) serait le principal médiateur de la relation entre l'adiposité et les altérations des tissus cérébraux [47]. Le fibrinogène, un marqueur inflammatoire qui favorise la formation de caillot, a aussi été associé à une réduction du tissu cérébral, et ce indépendamment de l'âge, de l'hypertension, du ratio-taille-hanches et des niveaux de lipides et glucose sanguins [48]. Ainsi, ces études démontrent que l'état inflammatoire dans un contexte d'obésité peut être impliqué en tant que mécanisme des atteintes cérébrales.

En résumé, les désordres métaboliques associés à l'obésité, dont la résistance à l'insuline, la dyslipidémie, les altérations vasculaires et l'inflammation chronique de bas niveau, représentent des mécanismes potentiels pour expliquer l'association entre l'obésité et les altérations des tissus cérébraux [49, 50]. De plus, d'autres problèmes de santé reliés à l'obésité semblent impliqués dans le développement des atteintes cérébrales et seront abordés dans les prochaines sous-sections.

1.2.2 Mécanique corporelle

Dans un contexte d'obésité, certaines fonctionnalités de la mécanique corporelle peuvent être altérées. Ceci inclut notamment des problèmes respiratoires tels que l'asthme et l'apnée obstructive du sommeil (AOS), le reflux gastro-œsophagien, les douleurs chroniques et l'ostéoarthrite [5, 33]. Il a été démontré que ces atteintes ont un impact négatif sur les capacités fonctionnelles et la qualité de vie des individus [51–53]. Certaines de ces atteintes pourraient également affecter le tissu cérébral. À titre d'exemple, l'AOS, mesurée par l'index d'apnée hypopnée et l'index de désaturation d'oxygène dans le sang, a été associée positivement à des lésions cérébrales de type vasculaire [54]. De plus, des atteintes des tissus cérébraux ont également été rapportées chez les individus atteints d'AOS comparativement aux individus sans AOS [55]. De façon intéressante, l'utilisation de la ventilation en pression positive continue (CPAP) chez des individus atteints d'AOS a permis d'augmenter le débit sanguin cérébral et la qualité du tissu cérébral [56]. Ainsi, il semble important d'identifier les désordres mécaniques associés à l'obésité et d'offrir un support adapté afin de réduire le risque potentiel d'atteintes aux tissus cérébraux.

1.2.3 Santé mentale

La santé mentale est un état de bien-être dans lequel l'individu peut se réaliser, surmonter les obstacles au quotidien et être productif dans ses activités [57]. Il a été démontré que les désordres de santé mentale sont davantage présents chez les individus avec obésité (de 46,7% à 60,1%) comparativement aux individus de poids normal (de 29,8 à 41,7%)[58]. Ces désordres incluent notamment la dépression, l'anxiété et les troubles alimentaires [58–61]. En plus de réduire la qualité de vie, l'anxiété et la dépression non traitées peuvent diminuer l'adhésion et la volonté de suivre des interventions thérapeutiques, ce qui pourrait entraîner un cercle vicieux

favorisant le maintien et la progression de l'obésité [62, 63]. Il a été démontré que les individus avec obésité atteints de dépression ont une moins grande quantité de tissus cérébraux et plus de dommages au niveau de l'intégrité des tissus cérébraux comparativement aux individus de poids normal atteints de dépression [64]. D'autre part, une étude sur les troubles alimentaires de type hyperphagie boulimique, caractérisée par des épisodes récurrents de perte de contrôle sur la quantité alimentaire ingérée en l'absence de comportements compensatoires, a montré que les individus avec obésité et hyperphagie boulimique ont moins de tissus cérébraux dans certaines régions du cerveau comparativement aux individus avec obésité et sans hyperphagie [65].

Les individus avec obésité peuvent également éprouver une insatisfaction quant à leur image corporelle, avoir une faible estime de soi et subir de la discrimination pouvant affecter leur bien-être [59, 66, 67]. À l'inverse, la stigmatisation, la discrimination et les préjugés envers les individus avec obésité sont des facteurs pouvant accentuer la faible estime de soi, les insatisfactions de l'image corporelle et les symptômes dépressifs [68]. Ainsi, la stigmatisation et la discrimination dont sont victimes les personnes avec l'obésité peuvent être des déterminants importants de la santé mentale et potentiellement affecter l'intégrité des tissus cérébraux.

La relation de causalité entre les problèmes de santé mentale et l'obésité n'est toutefois pas claire. Ainsi, plusieurs éléments qui influencent la santé mentale peuvent aussi se retrouver parmi les facteurs qui influencent le poids. Il est donc possible que la relation entre les problèmes de santé mentale et l'obésité soit bidirectionnelle, dont la causalité peut varier d'un individu à l'autre. Ainsi, il est essentiel de tenir compte de l'état psychologique et psychosocial des individus avec obésité dans l'évaluation de leur santé.

1.2.4 Santé cognitive

La santé cognitive se caractérise par une fonction adéquate des capacités à percevoir, se concentrer, acquérir des connaissances, raisonner, s'adapter et interagir avec notre environnement [69]. Bien que les altérations de la santé cognitive soient moins connues dans cette condition, de plus en plus d'études montrent que l'obésité est associée à des altérations des **fonctions cognitives** [70–73]. Plus précisément, les études rapportent que l'obésité est associée à une diminution de l'attention [74], la vitesse d'exécution [74, 75], les fonctions motrices [74], la mémoire [76–78] et les fonctions exécutives [34, 75, 79]. Chez les individus qui cherchent à contrôler leur poids, certaines altérations cognitives ont été associées à l'augmentation de la restriction cognitive alimentaire [80, 81]. Il est donc possible que les comportements alimentaires adoptés (ex. restriction cognitive ou autre) observés dans un contexte d'obésité s'expliquent par des altérations des fonctions cognitives. Les mécanismes potentiels qui relient l'obésité aux altérations des fonctions cognitives sont notamment la réduction du débit sanguin cérébral, les altérations de la structure cérébrale, la neuroinflammation et l'augmentation de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique [50, 73, 82, 83].

L'obésité semble également associée à l'augmentation du risque de **maladies neurodégénératives** [84]. En effet, selon une méta-analyse qui regroupe 15 études, le risque de démence de type Alzheimer est doublé chez les individus avec obésité comparativement à ceux de poids normal [85]. En 2016, Pedditzi et coll. ont appuyé ces résultats montrant que la présence d'obésité avant l'âge de 65 ans augmentait le risque de démence [86]. Une autre étude longitudinale a montré qu'un IMC plus élevé vers la cinquantaine est associé à une apparition plus précoce de la maladie d'Alzheimer [87]. Dans cette même étude, l'IMC a été associé positivement à la dégénérescence neurofibrillaire des neurones à l'autopsie cérébrale, phénomène couramment observé dans la maladie d'Alzheimer.

L'obésité semble donc altérer la santé cognitive et augmenter le risque de développer des maladies neurodégénératives. La relation de causalité entre l'obésité et les altérations de la santé cognitive n'est toutefois pas claire. Malgré des résultats parfois contradictoires, il a été suggéré que les interventions neuropsychologiques ciblant l'amélioration des performances cognitives soient des pistes de solutions très prometteuses pour réduire l'impact de l'obésité sur la santé cognitive [88].

En résumé, l'obésité engendre de nombreuses problématiques de santé, autant au niveau métabolique, mécanique, psychologique que cognitif. De manière intéressante, celles-ci ont été associées à des altérations au niveau de l'intégrité des tissus cérébraux. Ainsi, les altérations cérébrales associées à l'obésité pourraient être une conséquence de l'obésité. D'un autre côté, ces altérations cérébrales pourraient également être impliquées dans le développement de l'obésité. La prochaine section de l'introduction abordera donc l'importance et le rôle du cerveau dans la régulation de la prise alimentaire et le poids corporel.

1.3 Le cerveau et son rôle dans la régulation de la prise alimentaire

Le gain de poids est depuis longtemps expliqué comme un déséquilibre entre les apports alimentaires et la dépense énergétique. Toutefois, les études récentes suggèrent que les nombreux facteurs qui influencent le gain de poids complexifient l'étiologie de l'obésité [90]. En effet, les nombreux facteurs socio-environnementaux, liés à l'héritage familial, individuels et biologiques sont susceptibles d'influencer les comportements alimentaires et la dépense énergétique (Figure 4)[91]. Les facteurs socio-environnementaux comprennent notamment la disponibilité des aliments, les déterminants sociaux de la santé, le milieu de vie et le statut socio-économique. Les facteurs liés à l'héritage familial comprennent la susceptibilité génétique, les modifications épigénétiques et les origines ancestrales. Les facteurs individuels font davantage référence aux comportements et aux expériences personnelles telles que les habitudes alimentaires et d'activités physiques, les facteurs culturels, les facteurs psychologiques et le mode de vie. Les facteurs biologiques comprennent l'environnement gestationnel, le poids à la naissance, l'âge, le sexe et les maladies concomitantes.

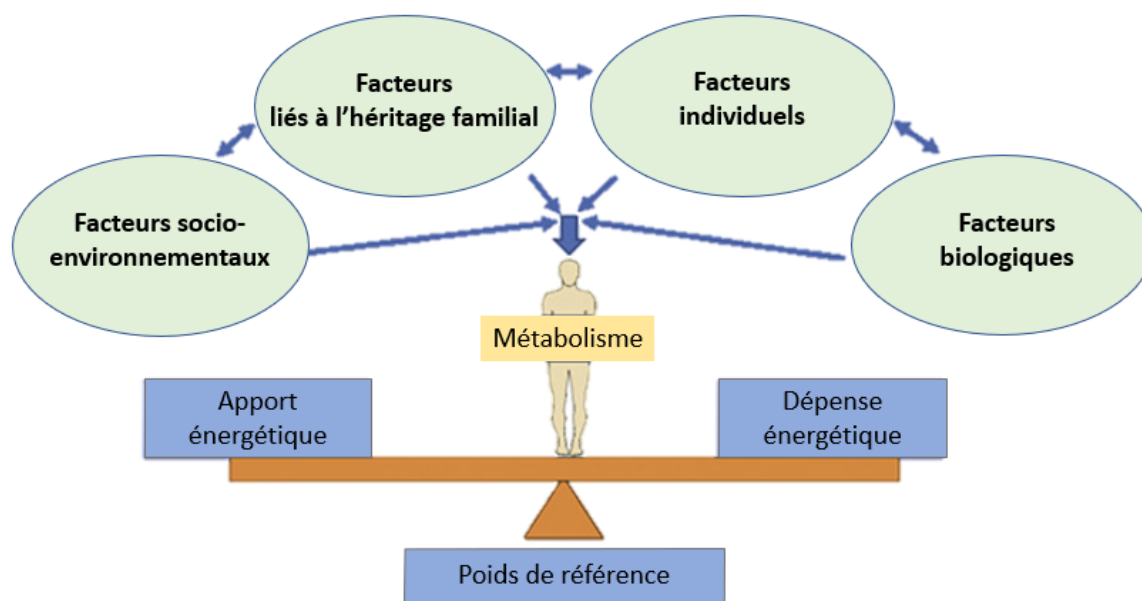


Figure 4. Les facteurs qui influencent le poids corporel. Adaptée de Garvey et al. 2022 [91].

Certaines études ont montré que ces facteurs peuvent influencer la régulation de la prise alimentaire et le poids corporel potentiellement via des changements de structure et de processus cérébraux. À titre d'exemple, la surabondance des publicités dans notre environnement pourrait stimuler la désirabilité, renforcer l'attractivité et augmenter la consommation d'aliments riches en calories, et ce, par des modulations des connexions cérébrales [92]. D'autre part, les mutations polygéniques, expliquant 21% de la variation de l'IMC, s'exprimeraient principalement dans les tissus du système nerveux central notamment l'hypothalamus, l'hypophyse, l'hippocampe et le système limbique, étant des régions impliquées dans la régulation de l'appétit, la mémoire, la cognition et les émotions [93]. Vainik et al. (2018) ont appuyé cette observation en montrant que l'héritabilité de l'IMC est associée à des anomalies des tissus cérébraux [94]. Pour ce qui est de l'environnement gestationnel, il a été montré que l'obésité maternelle augmenterait le risque d'obésité chez l'enfant s'expliquant par une organisation du cerveau fœtal similaire à celui de la mère lors de la gestation [95]. Une autre étude décrit même que les nouveau-nés de mères avec obésité ont une épaisseur de tissu cérébral moindre dans certaines régions du cerveau comparativement aux nouveau-nés de mères de poids normal [96]. Ainsi, ces études suggèrent que des facteurs qui influencent le poids corporel peuvent moduler la fonction et la structure des tissus cérébraux augmentant par le fait même la vulnérabilité de certains individus à l'obésité. D'ailleurs, de plus en plus d'études suggèrent que l'obésité est une maladie neurocomportementale résultant d'une combinaison d'une vulnérabilité neurologique et d'un environnement favorable [97, 98]. Certains chercheurs suggèrent même que l'obésité serait d'abord une maladie du cerveau [99–101].

Le cerveau est un organe impliqué dans l'interprétation des signaux internes provenant du métabolisme, en plus d'être influencé par les facteurs socio-environnementaux, liés à l'héritage familial, individuels et biologiques (Figure 5)[102]. C'est également un organe qui coordonne la prise de décisions alimentaires, c'est-à-dire de choisir quoi, quand et en quelle quantité nous devons consommer, en plus de contrôler les sensations de plaisir associées à l'alimentation [99]. Vu son implication dans la balance énergétique et la régulation de la prise alimentaire, il est de plus en plus probable que le cerveau joue un rôle important dans le développement de l'obésité.

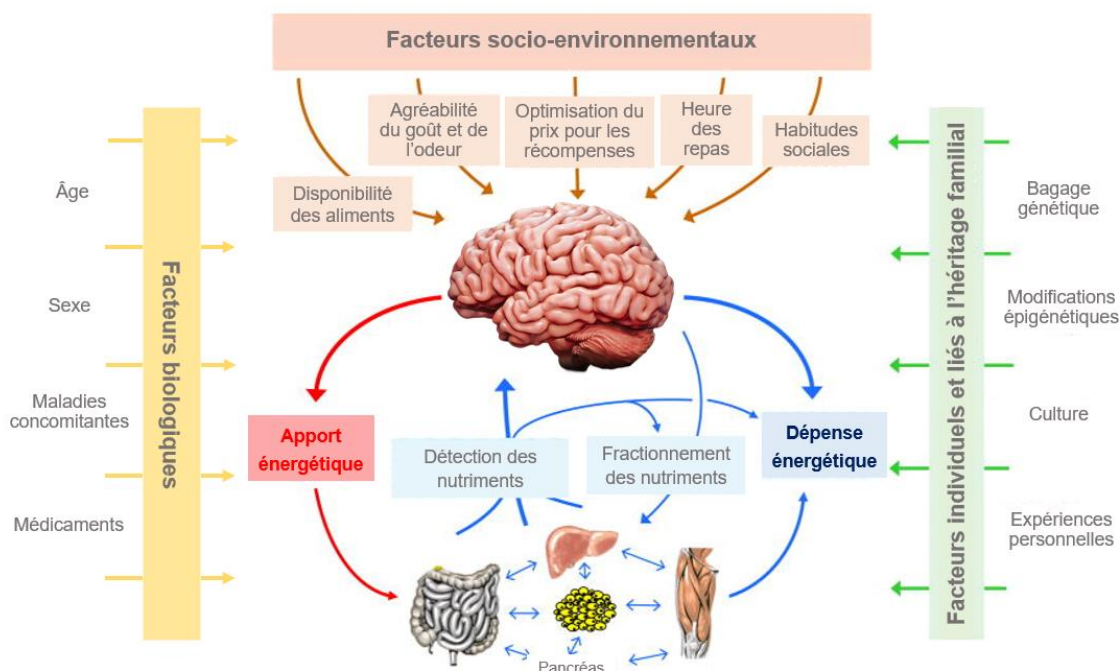


Figure 5. Schématisation de la centralisation du cerveau dans la régulation de la prise alimentaire. Les facteurs socio-environnementaux, liés à l'héritage familial, individuels et biologiques et les signaux internes influencent les processus cérébraux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire. Adaptée et tirée de Berthoud 2011 [102].

1.3.1 Le tissu cérébral

Le tissu cérébral est composé de matière grise (MG) et de matière blanche (MB) ayant des fonctions distinctes [103]. La MG représente 40% du tissu cérébral et se compose des corps de neurones qui permettent de capter, interpréter et élaborer une réponse (Figure 6)[104]. La MB, représentant 60% du tissu cérébral, est constituée de regroupements d'axones en faisceaux qui permettent le transfert de l'information d'une région de MG à l'autre. Ces axones sont recouverts d'une gaine de myéline composée de cellules gliales de type oligodendrocytes. La myéline protège les axones et facilite la conduction de l'influx nerveux entre les régions cérébrales [105]. Ainsi, le cerveau peut capter les signaux internes de satiété, communiquer l'information entre les régions cérébrales via la MB, interpréter l'information et élaborer une réponse qui favorisera soit l'arrêt,

l'abstinence ou la prise alimentaire [106]. D'autres éléments du cerveau, dont le liquide céphalo-rachidien (LCR), les vaisseaux sanguins et l'ensemble des cellules gliales ne seront pas abordés dans le cadre de ce mémoire, mais demeurent importants dans le fonctionnement cérébral.

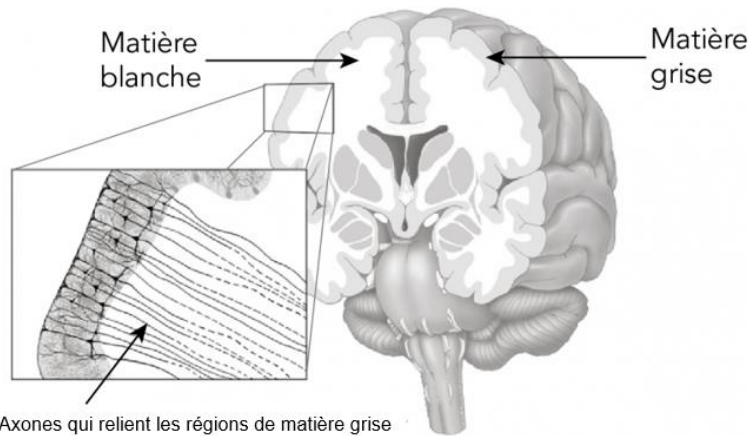


Figure 6. La composition de la MG et de la MB cérébrales. Adapté et tirée de Bonilha et al. 2015 [104].

1.3.2 Systèmes cérébraux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire

Trois systèmes cérébraux semblent impliqués dans la régulation de la prise alimentaire. Il s'agit du système homéostatique, du système du réseau appétitif et du système du contrôle cognitif, tous composés d'une ou plusieurs régions de MG qui communiquent ensemble à l'aide des faisceaux de MB (Figure 7)[107, 108].

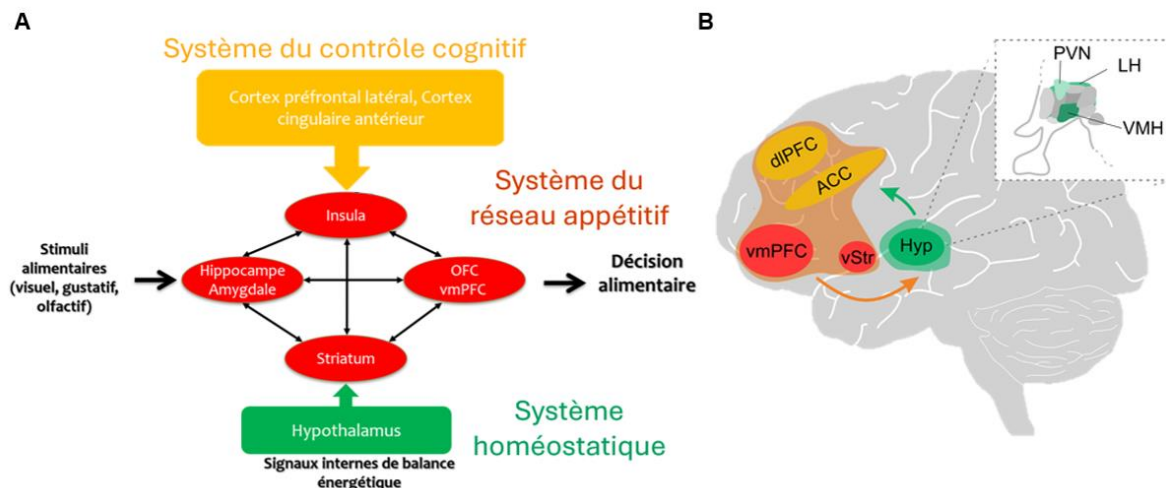


Figure 7. Les systèmes cérébraux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire. Les relations (A) et l'emplacement (B) des principales régions des trois systèmes cérébraux. OFC : cortex orbitofrontal; vmPFC : cortex préfrontal ventromédian; dlPFC cortex préfrontal dorsolatéral; ACC : cortex cingulaire antérieur; vStr : striatum ventral; Hyp : hypothalamus; PVN : noyau périventriculaire de l'hypothalamus; LH : noyau latéral de l'hypothalamus; VMH : noyau ventromédian de l'hypothalamus. Adaptée et tirée de Dagher et al. 2012 et de Plassmann et al. 2022 [107, 108].

Le système homéostatique, constitué principalement de l'hypothalamus, est impliqué dans la régulation de la prise alimentaire pour maintenir un état énergétique relativement stable en fonction des signaux internes émis par les organes périphériques [108]. Ces signaux, qui servent à informer l'état des réserves énergétiques de l'organisme, sont acheminés au cerveau principalement via la circulation sanguine et captés par deux populations neuronales du noyau arqué de l'hypothalamus : i) les neurones à *Agouti-related peptide* (AgRP) et ii) à proopiomélanocortine (POMC) (Figure 8)[109]. Les hormones orexigènes, notamment la ghréline, activent les AgRP et inhibent les POMC ce qui favorise la prise alimentaire, diminue la dépense d'énergie et enclenche les processus d'utilisation de l'énergie emmagasinée sous forme de lipides. À l'inverse, les hormones anorexigènes, telles que la leptine et l'insuline, ont pour effet d'activer les POMC et d'inhiber les AgRP pour induire un sentiment de satiété. Ceci favorise la réduction de la prise alimentaire, l'augmentation de la dépense énergétique et la réduction de la production d'énergie par le foie. Ainsi, ce système de contrôle homéostatique a le potentiel de réguler la prise alimentaire à lui seul. Toutefois, la régulation de la prise alimentaire est beaucoup plus complexe et d'autres systèmes cérébraux y jouent un rôle important. D'ailleurs, d'autres régions cérébrales sont également influencées par les niveaux de leptine, de ghréline, d'insuline et du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1)[109].

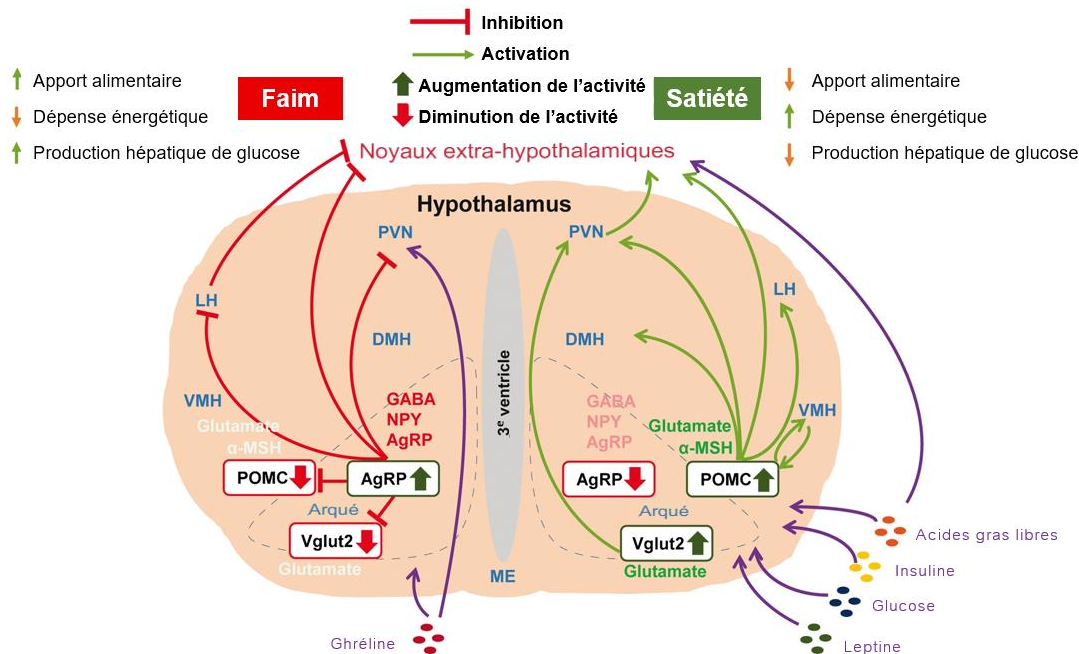


Figure 8. Les circuits hypothalamiques impliqués dans le système homéostatique de la régulation de la prise alimentaire. PVN : noyau périventriculaire de l'hypothalamus; LH : noyau latéral de l'hypothalamus; VMH : noyau ventromédian de l'hypothalamus; DMH : noyau dorsomédian de l'hypothalamus. Adaptée et tirée de Najam et al. 2019 [110].

Le système du réseau appétitif, aussi appelé le système de la récompense, regroupe plusieurs régions cérébrales impliquées dans l'attribution de la valeur subjective des aliments et les comportements

motivacionnels de la prise alimentaire [108]. Ces régions cérébrales sont innervées par les neurones dopaminergiques du circuit de la récompense qui sont impliqués dans les processus de renforcement et de motivation. Les deux principales régions cérébrales de ce système sont le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC) et le striatum, dont sa partie ventrale inclut le noyau accumbens (NAc). Ces régions sont impliquées dans l'évaluation des choix et la prise de décisions alimentaires. Quant aux insulas et aux amygdales, elles sont impliquées dans le codage des informations gustatives et émotionnelles des stimuli sensoriels. Finalement, les hippocampes sont impliqués dans la mémorisation des expériences alimentaires [99]. Les fonctions de ce système sont accentuées lorsque les noyaux hypothalamiques transmettent des signaux de faim à l'aire tegmentale ventrale (VTA) et le NAc via des projections axonales [109, 111]. À l'inverse, l'activation des récepteurs hypothalamiques à la leptine a un effet inhibiteur sur le système du réseau appétitif par des connexions axonales entre le noyau hypothalamique latéral et le VTA [112].

Le système du contrôle cognitif, qui comprend notamment le cortex préfrontal dorsolatéral (dIPFC) et le cortex cingulaire antérieur (ACC), est impliqué dans la gestion des conflits et des tentations, mais également dans le contrôle de soi [108]. Le contrôle de soi regroupe des fonctions exécutives qui permettent de contrôler les émotions et les comportements en fonction de la situation qui se présente [113]. Ce système module l'activité du système du réseau appétitif principalement par des projections axonales entre le dIPFC et le vmPFC [108].

En résumé, ces trois systèmes sont interconnectés et agissent ensemble pour moduler les décisions alimentaires. Des altérations à l'un ou l'autre de ces systèmes ou dans la communication entre ces systèmes pourraient potentiellement expliquer le développement ou la progression de l'obésité. Afin de mieux comprendre les anomalies de la régulation de la prise alimentaire, il est essentiel d'étudier les atteintes au niveau de ces systèmes cérébraux et la façon dont l'information est communiquée entre ces systèmes. La prochaine sous-section présente les principales altérations de ces systèmes cérébraux dans un contexte d'obésité.

1.3.3 Altérations de ces systèmes cérébraux avec l'obésité

Des altérations dans les processus homéostasiques et hédoniques ont été proposées pour expliquer le gain de poids de même que la progression de l'obésité (Figure 9)[99]. Il a été suggéré que l'obésité peut être induite par des processus homéostasiques altérés affectant la réponse aux signaux internes et favorisant la sensibilité à l'incitation alimentaire et la suractivation des processus hédoniques. La surstimulation des processus hédoniques peut favoriser la suralimentation, mener au développement de l'obésité, en plus d'altérer les processus homéostasiques. À l'inverse, l'obésité peut induire des altérations des processus homéostasiques et hédoniques entraînant un cercle vicieux qui favorise la progression de l'obésité. L'ensemble de ces altérations seraient affectées par la qualité de l'alimentation, la génétique et les prédispositions individuelles [99].

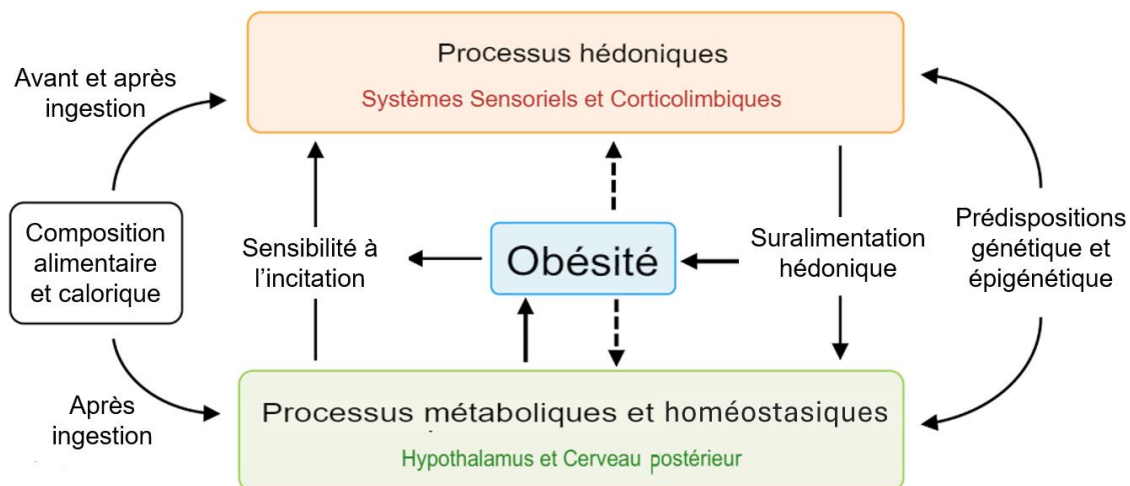


Figure 9. Le cercle vicieux des altérations des systèmes homéostasique et hédonique dans un contexte d'obésité. Adaptée et tirée de Berthoud et al. 2017 [99].

Les altérations du **système homéostasique** sont diverses. D'abord, dans un contexte d'obésité, des études ont rapporté que le système homéostasique peut être insensible à l'action de la leptine. Les adipocytes en grand nombre produisent davantage de leptine, mais celle-ci ne permet pas d'inhiber la prise alimentaire [114]. Ce phénomène, appelé la résistance à la leptine, n'est pas encore complètement élucidé, mais pourrait impliquer une défaillance du transfert de la leptine à travers la barrière hématoencéphalique, une insensibilité des récepteurs à la leptine au niveau des neurones de l'hypothalamus ou encore un dérèglement de la cascade des signaux de la leptine dans le système central et périphérique [115]. De même, il a été suggéré qu'une alimentation riche en gras pouvait augmenter l'inflammation au niveau de l'hypothalamus, affectant la fonction homéostasique et favorisant la prise de poids [83, 116, 117]. Des mutations génétiques peuvent également affecter le système homéostasique via des altérations des récepteurs des noyaux hypothalamiques et de la codification des protéines qui expriment la leptine, la POMC et les récepteurs 4 aux mélanocortines (MC4R), et être possiblement impliquées dans le développement de l'obésité [118, 119].

Des altérations du **système du réseau appétitif** semblent aussi être impliquées dans le développement de l'obésité. Les altérations principales concernent les neurones dopaminergiques [108]. Des études avec des modèles animaux ont montré que l'obésité entraîne une diminution de l'utilisation des récepteurs dopaminergiques dans le striatum ce qui engendrerait une réponse compulsive pour la nourriture [120]. En clinique, quelques études ont montré que les individus avec obésité ont moins de récepteurs dopaminergiques disponibles dans le striatum, ce qui pourrait favoriser la suralimentation [121–123]. De plus, une étude a montré que l'activité du striatum dorsal des individus avec obésité comparativement aux individus de poids normal était plus faible en réponse à une stimulation gustative palatable suggérant une diminution de l'apprentissage de la valeur subjective de la récompense avec l'obésité [124]. Par ailleurs, la consommation

excessive d'aliments palatables semble réduire les réponses neuronales dopaminergiques de façon similaire à celles observées chez les individus avec une dépendance aux substances [125]. De façon intéressante, les adolescents à haut risque d'obésité comparativement aux adolescents à faible risque d'obésité ont une activité dopaminergique plus élevée en réponse à des stimuli alimentaires visuels [126]. Ainsi, les résultats de ces études sont contradictoires montrant parfois une suractivation et parfois une sous-activation du système dopaminergique, ce qui suggère des différences au niveau de l'activité dopaminergique dans un contexte d'obésité.

Des altérations du **système du contrôle cognitif** ont également été proposées pour expliquer le développement de l'obésité. Des altérations cognitives, plus précisément les fonctions exécutives telles que l'inhibition, la flexibilité mentale et la prise de décision, pourraient réduire le contrôle de soi et favoriser l'excès des apports caloriques et la réduction de l'activité physique (Figure 10)[113, 127, 128]. D'une part, un plus faible contrôle inhibiteur, reflétant une moins grande résistance à une impulsion et une plus grande préférence pour les récompenses immédiates, pourrait expliquer le phénomène de suralimentation face aux aliments palatables et ce, même en présence de signaux de satiété [129]. D'autre part, une plus faible flexibilité mentale observée dans un contexte d'obésité, c'est-à-dire une certaine difficulté à s'adapter aux changements, pourrait avoir contribué à une abstinence à modifier leurs comportements alimentaires ou leur pratique d'activité physique malgré un gain de poids [130, 131]. Ainsi, le faible contrôle cognitif, expliqué par des altérations des fonctions exécutives, semble favoriser les comportements alimentaires sous-optimaux et affecter la réussite des interventions visant la perte de poids [132]. D'un côté neurofonctionnel, il a été démontré que la réduction de la communication entre le dIPFC et le vmPFC dans les moments de stress pourrait expliquer le manque de contrôle de soi dans cette situation [35, 133]. Ceci suggère que des changements au niveau de la communication entre le système du contrôle cognitif et le système du réseau appétitif peuvent altérer la réponse comportementale.

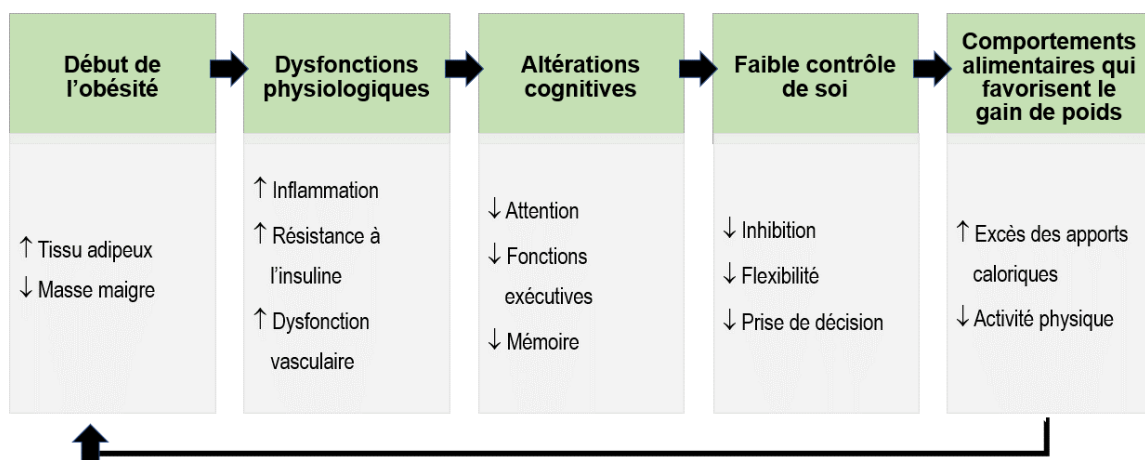


Figure 10. Modèle cyclique de l'obésité, des fonctions exécutives, du contrôle de soi et des comportements alimentaires. Adapté et tirée de Hawkins et al. 2018 [113].

En résumé, le cerveau est un organe fortement impliqué dans la régulation de la prise alimentaire. Des altérations au niveau des trois systèmes cérébraux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire pourraient contribuer autant au développement qu'à la progression de l'obésité. Toutefois, plusieurs études sont encore nécessaires pour comprendre toute la complexité de ces systèmes et comment ils interagissent entre eux. Au cours des dernières années, le développement de techniques d'imagerie cérébrale telle que l'IRM a permis de révolutionner notre compréhension du cerveau humain. Grâce à ces techniques de plus en plus avancées, il est maintenant possible d'étudier précisément la complexité structurelle et fonctionnelle des systèmes cérébraux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire et l'obésité chez l'humain. La prochaine section présentera les principes généraux de l'IRM et les altérations au niveau de la structure du cerveau observées avec l'obésité.

2 Imagerie par résonance magnétique

Plusieurs techniques d'imagerie sont utilisées pour évaluer les anomalies corporelles. Ces techniques sont catégorisées selon leur résolution spatiale et temporelle et leur utilisation dépend de la question de recherche, du caractère invasif, du coût et de la disponibilité de l'appareil [134]. De façon intéressante, l'IRM est une technique avec une excellente spécificité spatiale et temporelle, en plus d'être non invasive et sécuritaire. L'IRM cérébrale est donc une technique fréquemment utilisée pour évaluer le développement du cerveau au cours de la vie et les variabilités neurologiques des maladies psychiatriques, neuropsychologiques et neurodégénératives, dont notamment la schizophrénie [135], l'autisme [136], la dépression [137] et la maladie d'Alzheimer [138].

Avec le temps, les images obtenues par l'IRM cérébrale se sont diversifiées, permettant de mesurer plusieurs éléments de la structure et de la fonction du cerveau [139, 140]. La variété des mesures recueillies avec l'IRM permet une exploration élargie des variations neurobiologiques autant structurelles que fonctionnelles, mais aussi pouvant être spécifiques à un tissu ou à une région cérébrale d'intérêt. Cette technique a donc le potentiel d'approfondir les connaissances sur les facteurs neurologiques qui sous-tendent le développement des comportements de surconsommation alimentaire, en plus d'augmenter la compréhension des altérations cognitives associées à l'obésité [141].

2.1 Principes de l'IRM

L'IRM est une technique d'imagerie qui utilise les forces magnétiques et les ondes radioélectriques pour visualiser avec grande précision les organes et les tissus mous de l'ensemble du corps [142]. Cette technique utilise les protons d'hydrogène, c'est-à-dire les protons des molécules d'eau qui se retrouvent en abondance dans le corps humain, pour distinguer les différents tissus. Naturellement, ces protons sont alignés de façon aléatoire dans le corps (Figure 11A). L'aimant magnétique de l'IRM, dont l'unité du champ de force

correspond à des Tesla, réaligne ces protons dans le même axe (Figure 11B). Puis, une des antennes de l'IRM envoie des impulsions de radiofréquences dans un axe spécifique pour modifier l'orientation temporaire des protons (Figure 11C et E). À la fin de chaque impulsion, les protons se réalignent au champ magnétique et émettent de l'énergie qui sera captée par l'une des antennes de l'IRM (Figure 11D et E).

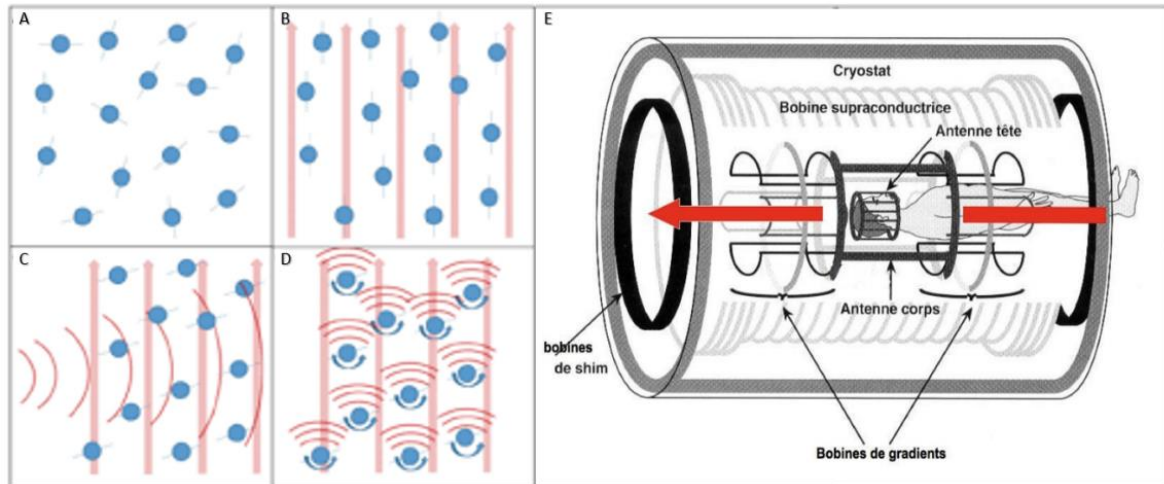


Figure 11. Principes de l'imagerie par résonance magnétique. L'état naturel aléatoire des protons d'hydrogène (A), l'alignement des protons d'hydrogène au champ magnétique (B), l'impulsion de radiofréquences perpendiculaire au champ magnétique changeant l'orientation temporaire des protons (C), l'énergie des protons émise lors de leur réalignement au champ magnétique (D) et les principaux éléments qui composent l'appareil d'IRM dont les bobines de gradient qui génèrent le champ magnétique (flèche rouge) (E). Tiré de <http://www.cinq.ulaval.ca/IRM> et Midore 2015 [143].

Les différentes impulsions de radiofréquences, caractérisées selon leur longueur, leur angle et leur durée, et les différentes localisations des antennes génèrent des séquences d'images d'IRM diversifiées qui permettent de mesurer la quantité, la qualité et la fonction des tissus visés [134]. Ces paramètres sont préétablis dans le protocole d'IRM. Celui-ci peut varier selon l'appareil d'IRM utilisé dans le but d'acquérir des images claires et précises. De plus, le contrôle de ces différents paramètres permet de générer des acquisitions soit structurelles, fonctionnelles ou vasculaires. Dans le cadre de ce mémoire, seulement les acquisitions structurelles seront abordées.

2.2 IRM structurelle du cerveau

L'IRM structurelle du cerveau permet d'identifier des variations de la quantité et de la qualité des tissus de MB et de MG. Les mesures de quantité sont accessibles grâce à la séquence d'IRM anatomique, alors que les mesures de qualité utilisent, entre autres, des séquences d'IRM de diffusion.

2.2.1 IRM anatomique

L'IRM anatomique cérébrale, obtenue via une séquence d'IRM pondérée en T1, permet de mesurer les caractéristiques de quantité des tissus de la MG et la MB. Les tissus sont représentés selon des niveaux de gris, dont le plus pâle (presque blanc) reflète les protons qui ont rapidement regagné l'axe du champ magnétique, ce qui correspond aux protons situés dans la MB. À l'inverse, les tissus représentés en gris foncé ont un temps de récupération plus lent et représentent la MG [134]. Pour mesurer la quantité de MG et MB, plusieurs logiciels spécialisés en IRM peuvent être utilisés et plusieurs mesures peuvent être analysées. Les mesures les plus utilisées dans la littérature sont l'épaisseur corticale et les volumes de MB et MG (Figure 12)[144].

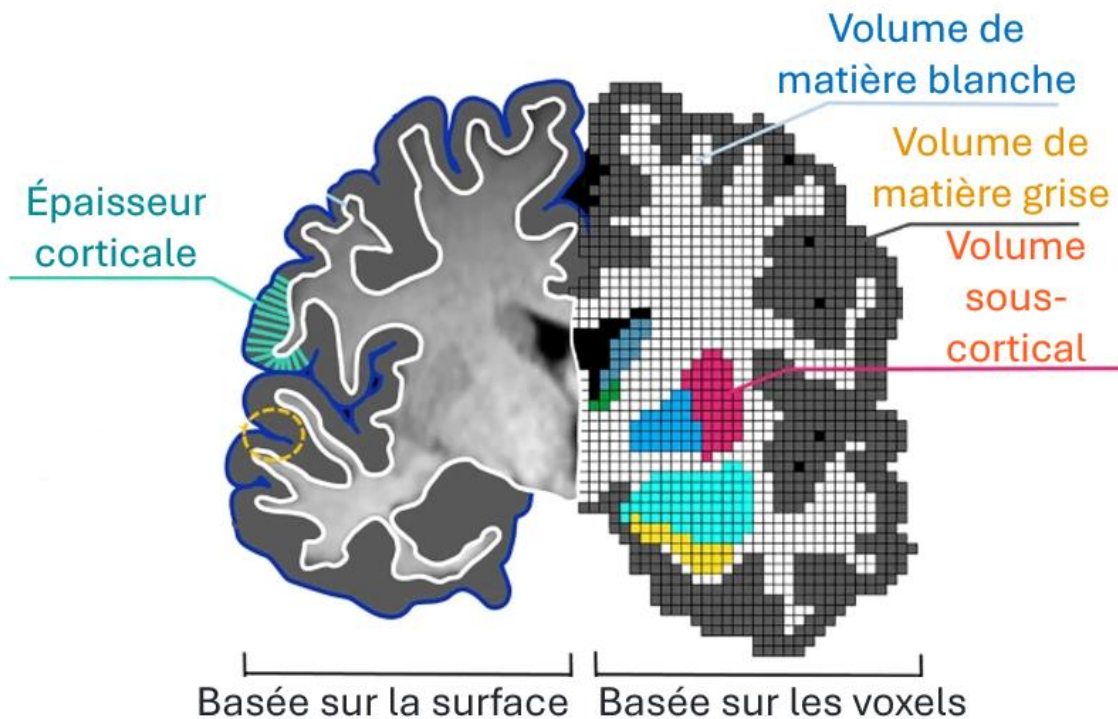


Figure 12. Les différentes mesures de la quantité de MG et MB cérébrales. Adaptée et tirée de Backhausen et al. 2021 [144].

La mesure **d'épaisseur corticale** est basée sur l'identification du contour des tissus de MG [145]. Suite à sa délimitation externe et interne, le logiciel mesure la distance entre ces délimitations et rapporte donc une mesure d'épaisseur en mm² (Figure 12). Les normales sont de 2 mm à 4 mm, selon la région du cerveau, l'âge et le sexe de l'individu. À titre d'exemple, on observe un amincissement cortical, donc une moins grande quantité de MG, avec certaines conditions neurologiques, telles que la schizophrénie et la démence de type Alzheimer [146, 147]. Le fait que cette technique épouse les courbes de la MG représente un avantage important [145]. En revanche, cette technique ne permet pas d'évaluer la MG des régions sous-corticales, notamment

l'hypothalamus et les noyaux gris centraux. De plus, la mesure des contours peut s'avérer un défi dans les endroits où la MG se replie sur elle-même, appelés les sillons (Figure 12, cercle en pointillé jaune).

La technique de **morphométrie basée sur les voxels** (*voxel based morphometry*, VBM) utilise un modèle géométrique cubique, normalement des voxels de 1 mm^3 , pour quantifier le volume des différents tissus cérébraux (Figure 12)[148]. Les étapes comprennent la normalisation spatiale des images cérébrales en une dimension standard, la segmentation des différents tissus (un voxel gris pâle sera identifié en tant que MB, alors qu'un voxel gris foncé sera identifié en tant que la MG), le lissage de l'image pour diminuer les biais de la transformation spatiale et l'analyse statistique. La mesure du volume, en mm^3 , est donc un décompte des voxels attribués à la MG ou la MB, et ce, pour l'ensemble du cerveau ou pour des régions spécifiques du cerveau, telles que le volume sous-cortical présenté en rose à la Figure 12. Des différences de volume de MG et MB ont aussi été observées dans certaines pathologies telles que la schizophrénie [149], les troubles obsessionnels compulsifs [150], la dépression [151] et le trouble du spectre de l'autisme [152]. L'avantage de cette technique est qu'elle permet de mesurer les volumes par région structurelle et fonctionnelle, mais aussi au niveau des régions centrales du cerveau [148]. Les limites de cette technique sont la normalisation des cerveaux atypiques et la difficulté de localiser précisément les régions cérébrales suite à la normalisation spatiale et au lissage.

Ces techniques sont fréquemment utilisées pour évaluer les changements de la structure des tissus cérébraux en lien avec des maladies neurologiques. Toutefois, ces techniques ne permettent pas de distinguer la matière blanche ou la matière grise des autres éléments du cerveau, dont les cellules gliales, les anticorps, le liquide interstitiel, les vaisseaux sanguins et la gaine de myéline, ce qui peut rendre l'interprétation plus complexe [144]. De plus, ces mesures anatomiques ne permettent pas d'évaluer la qualité et l'intégrité des tissus cérébraux.

2.2.2 *IRM de diffusion*

L'IRM de diffusion, ou imagerie par tenseur de diffusion (DTI), est une technique de plus en plus utilisée pour étudier les pathologies neurologiques. Elle permet de mesurer indirectement la qualité et l'intégrité des faisceaux de MB à l'aide des mouvements microscopiques translationnels des protons, également nommés la diffusion de l'eau [153]. Lors d'une séquence d'IRM de diffusion, les gradients de magnétisme sont émis sous plusieurs axes pour obtenir un tenseur de la diffusion de l'eau tridimensionnelle, et ce, pour chaque voxel de l'image [154]. Dans un milieu sans contraintes, par exemple dans les ventricules cérébraux contenant du LCR, l'eau va normalement diffuser dans tous les sens. Alors que dans un milieu contenant des fibres de matière blanche, la diffusion de l'eau sera davantage longitudinale que transversale (Figure 13A), ce que l'on qualifie de diffusion anisotrope représentée par un tenseur de diffusion de l'eau sous forme d'ellipse (Figure 13B).

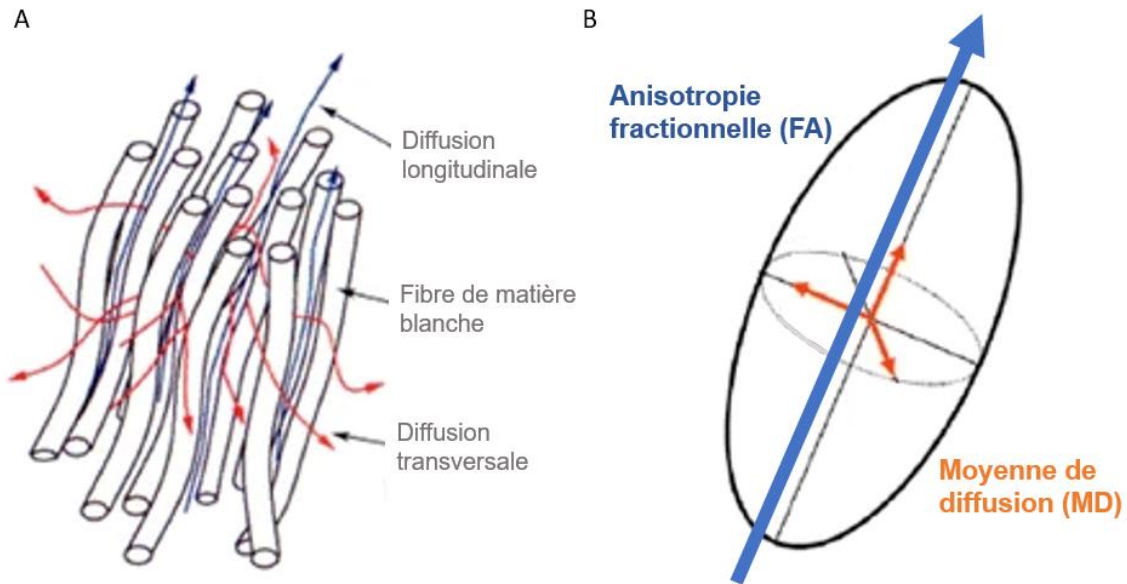


Figure 13. Représentation du tenseur de la diffusion de l'eau dans la MB. Diffusion longitudinale et transversale de l'eau entre les fibres de MB (A) et représentation de l'anisotropie fractionnelle (bleue) et la moyenne de diffusion (orange) qui peuvent être mesurées à l'aide du tenseur de diffusion de l'eau (B). Adaptée de Chanraud et al. 2010 [154].

À partir de ce tenseur de direction de l'eau, plusieurs variables peuvent être mesurées pour représenter l'état des fibres de MB [154]. D'abord, l'anisotropie fractionnelle (FA), correspondant à une valeur entre 0 et 1 de l'amplitude du vecteur de direction de l'eau, est la mesure la plus fréquemment rapportée dans les études (Figure 13B). Une valeur de FA élevée, soit proche de 1, correspond à une diffusion de l'eau anisotrope et représente une forte intégrité des fibres de MB. Alors qu'une FA moindre, soit proche de 0, correspond à une diffusion de l'eau dispersée pouvant représenter une réduction de la gaine de myéline, une faible densité des axones ou une atteinte structurelle des axones. Des méta-analyses ont démontré des altérations de l'intégrité de la MB, mesurée avec la FA, notamment dans le trouble du spectre de l'autisme [155], les troubles liés à l'abus de substance [156], la maladie du Parkinson [157] et la dépression [158]. Cette mesure indirecte peut toutefois être influencée par plusieurs facteurs qui affectent la diffusion de l'eau, tels qu'un croisement important des fibres d'axones, un niveau élevé d'inflammation, une prolifération excessive de cellules gliales ou un œdème [159]. Une autre variable fréquemment mesurée en IRM de diffusion est la moyenne de diffusion (MD) (Figure 13B). Elle se mesure par la moyenne des trois axes du tenseur de diffusion et représente l'ampleur de la diffusion. Cette mesure est fortement associée à l'œdème, l'inflammation et la présence de liquide interstitiel en abondance [160]. La MD peut donc aider à interpréter les variabilités dans les mesures de la FA. À titre d'exemple, une FA diminuée et une MD élevée pourraient suggérer une altération potentielle de l'intégrité de la MB causée par la présence d'inflammation.

Il existe deux analyses fréquemment utilisées pour mesurer la FA et la MD : i) l'analyse basée sur les voxels, le *voxel based analysis* (VBA), et ii) l'analyse basée sur la tractographie, le *tract-based spatial statistics* (TBSS)[161]. Le VBA rapporte les altérations de l'intégrité de la MB en un regroupement de voxels issus de l'ensemble du cerveau, et ce, corrigé pour comparaisons multiples. Tandis que le TBSS rapporte les altérations de l'intégrité de la MB en fonction d'un squelette standard de faisceaux de MB (Figure 14A). L'avantage de la VBA est que l'ensemble du cerveau peut être étudié, mais la localisation du regroupement de voxels ne permet pas d'identifier clairement les faisceaux de MB altérés. Le TBSS permet l'identification des faisceaux de MB altérés ce qui facilite l'interprétation des atteintes de communication entre deux ou plusieurs régions cérébrales. Cela dit, le TBSS n'évalue pas l'ensemble des altérations de la MB puisqu'il se restreint seulement aux principaux faisceaux de MB (Figure 14B).

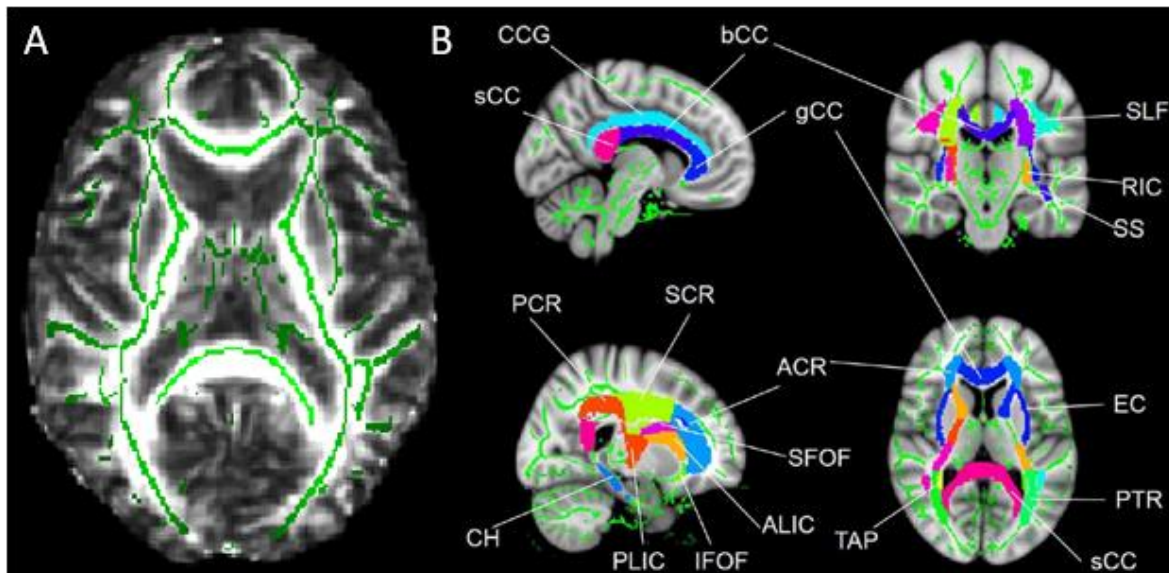


Figure 14. Les principaux faisceaux de la MB cérébrale. Le squelette standard des faisceaux de MB en vert (A) et les principaux faisceaux de MB (B). gCC : genou du corps calleux (bleu marin); bCC : corps du corps calleux (violet); sCC : splénium du corps calleux (fushia); SLF : faisceau longitudinal supérieur (turquoise); ACR : radiation coronale antérieure (bleu); SCR : radiation coronale supérieure (vert pâle); PCR : radiation coronale postérieure (rouge); PTR : radiation thalamique postérieure (vert); RIC : capsule interne (jaune-orange); SS : stratum sagittal (bleu foncé); CCG : gyrus cingulaire (bleu pâle); PLIC : capsule interne postérieure (orange); EC : capsule externe (bleu foncé); ALIC : capsule interne antérieure (orange pâle); TAP : tapetum (jaune); SFOF : faisceau fronto-occipital supérieur (rose); CH : cingulum de l'hippocampe (bleu); IFOF : faisceau fronto-occipital inférieur (vert). Tiré de <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS/UserGuide> et Guo et al. 2019 [162].

En résumé, l'IRM structurelle du cerveau est une technique qui s'avère efficace pour détecter des variabilités des tissus cérébraux dans un contexte de pathologies neurologiques et psychologiques. Les séquences d'IRM anatomique et de diffusion permettent d'obtenir des informations sur la quantité et la qualité de la MG et de la MB. Ces séquences d'IRM sont donc complémentaires. Au cours des dernières années, plusieurs études d'IRM ont évalué les différences structurelles de MG et de MB avec l'obésité et leurs impacts

sur la régulation de la prise alimentaire et la cognition. Les principaux résultats de ces études seront présentés ci-dessous.

2.3 Altérations de la structure du cerveau associées à l'obésité

2.3.1 Altérations de la MG

Plusieurs études ont rapporté des changements au niveau de l'**épaisseur corticale** avec l'obésité. Une étude sur une cohorte d'enfants (n=3190, âge moyen = 10 ans) a montré qu'un IMC plus élevé est associé à un amincissement de l'épaisseur corticale du cortex préfrontal, région impliquée dans le contrôle inhibiteur et le système du réseau appétitif [163]. De façon intéressante, cette étude a montré que ces changements d'épaisseur corticale pouvaient médier la relation négative entre l'IMC et la mémoire de travail. Ces résultats ont été appuyés par une autre cohorte d'enfants (n=2700, âgés entre 9 et 11 ans) montrant également qu'un amincissement de l'épaisseur corticale au niveau des régions préfrontales peut médier la relation entre l'IMC et les fonctions exécutives [164]. Chez les jeunes adultes, une étude utilisant les données libres d'accès provenant du *Human Connectome Project* (n=895, âge moyen =29 ans) a montré que les individus avec un IMC plus élevé ont une épaisseur du cortex préfrontal droit plus mince [94]. Dans une cohorte d'adultes (n=625, âge moyen= 41 ans), un autre groupe de chercheurs a observé qu'un IMC plus élevé est associé à un amincissement de l'épaisseur corticale dans le cortex préfrontal droit, le cortex orbitofrontal droit, les cortex parahippocampaux, le cortex temporal gauche et le cortex occipital [165]. Dans cette étude, les symptômes de dépendance alimentaire, mesurés par le questionnaire *Yale Food Addiction Scale* (YFAS), semblent contribuer à la variance des altérations du cortex orbitofrontal droit, une région impliquée dans le réseau de la récompense. Dans une cohorte d'individus plus âgés (n=316, âge moyen = 68 ans, sans démence), une quantité de tissu adipeux viscéral élevée est associée à un amincissement de l'épaisseur corticale sur l'ensemble du cerveau comparativement aux individus avec une quantité de tissu adipeux normale, et ce, autant chez les hommes que les femmes [166]. Ces études réalisées sur de grandes cohortes suggèrent des altérations de l'épaisseur corticale dans un contexte d'obésité. Cependant, il n'est pas encore clair quels sont les impacts de ces altérations sur la régulation de la prise alimentaire.

Trois méta-analyses ont récemment rapporté des changements dans les **volumes de MG** avec l'obésité. La méta-analyse publiée par Herrmann et al. en 2019 (n=10 études comparatives) a rapporté que l'obésité est associée à des changements du volume de la MG au niveau du cervelet, des gyrus frontaux inférieurs et médians, du gyrus précentral gauche et du gyrus temporal médian gauche [167]. Ces régions sont associées aux capacités motrices, au contrôle inhibiteur, aux processus de traitement de l'information sensorielle, aux processus de régulation des émotions et à la mémoire de travail, ce qui pourrait suggérer des altérations dans la régulation de la prise alimentaire. La méta-analyse publiée par García-García et al. en 2019

(n=21 études comparatives et corrélationnelles) a montré que l'obésité est associée à une réduction des volumes de MG dans le cortex préfrontal, le cervelet, et le pôle temporal (Figure 15)[168]. Ces régions sont impliquées dans les fonctions exécutives suggérant un lien neurobiologique entre l'obésité et les déficits d'autorégulation. Ensuite, Chen et al. en 2020 ont observé une atrophie dans le cortex orbitofrontal droit avec l'augmentation de l'IMC (n=25 études)[169]. Cette région a été associée à la réponse aux stimuli visuels d'aliments, aux stimuli gustatifs et aux récompenses monétaires, suggérant une altération du système de récompense avec l'obésité. La divergence des résultats rapportés dans ces méta-analyses pourrait être expliquée par les critères d'inclusion des études, le type d'analyse utilisée et les seuils de significativités appliqués. Bien que ces méta-analyses d'études transversales aient démontré des différences significatives au niveau des volumes de MG avec l'obésité, des études longitudinales sont nécessaires pour déterminer la relation de causalité entre l'obésité et les altérations de la structure cérébrale.

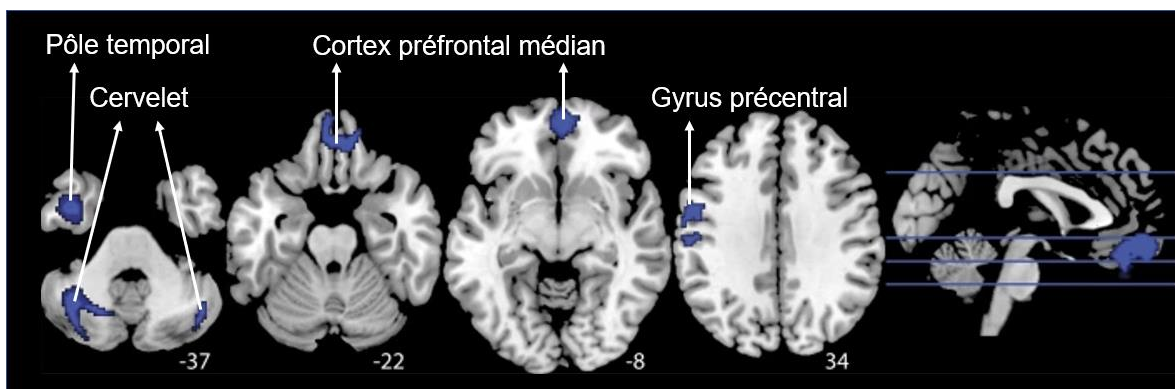


Figure 15. Régions du cerveau montrant une réduction du volume de MG avec l'obésité. Ces régions (en bleu) sont le cortex préfrontal médian, le cervelet, le pôle temporal et le gyrus précentral. Adaptée et tiré de García-García et al. 2019 [168].

Certains changements de volumes de MG avec l'obésité ont été associés à des modulations des comportements alimentaires et de la cognition. La réduction du volume du cortex orbitofrontal a été associée à une augmentation de la désinhibition alimentaire chez les adolescents [170]. De plus, l'étude présentée en Annexe de ce mémoire a évalué les liens entre l'adiposité, les changements de densité de MG et les comportements hyperphagiques chez 20 hommes et 59 femmes avec obésité sévère [171]. Cette étude a montré que l'association positive entre l'indice d'adiposité viscérale (VAI) et les comportements alimentaires hyperphagiques chez les femmes seulement est médiée par la réduction de la densité de MG dans le cortex cingulaire antérieur, une région impliquée dans la cognition et la régulation des émotions. Ces deux études montrent que des altérations des volumes de MG chez les adolescents et les femmes avec obésité sévère sont associées à comportements alimentaires qui favorisent la prise alimentaire. De plus, les altérations des volumes de MG dans le cortex préfrontal et les régions thalamiques semblent partiellement médier l'association négative entre l'IMC et la mémoire (n=617, âge moyen= 68 ans)[172]. Selon une étude utilisant un modèle d'équations

structurelles sur des données libres d'accès provenant du *UK Biobank* (n=20 000, âge moyen= 63 ans), l'obésité et les désordres métaboliques associés, notamment le diabète de type 2 et l'hypertension, sont reliés à l'apparition de lésions cérébrales de type vasculaire, ce qui pourrait expliquer la réduction des volumes et de l'épaisseur de MG, ainsi que la diminution des fonctions cognitives dans un contexte d'obésité [35]. Ces études suggèrent que les altérations des volumes de MG pourraient être impliquées dans les changements de comportements alimentaires et des fonctions cognitives. Cependant, plus d'études sont nécessaires pour caractériser cette relation.

Pour évaluer la progression des changements d'épaisseur corticale et de volume de MG dans un contexte d'obésité, quelques études longitudinales ont été réalisées. D'abord, Franz et al. (2019) ont suivi 373 hommes sur une durée de 42 ans. Ils ont regroupé les participants en fonction de leur trajectoire d'adiposité, c'est-à-dire un groupe ayant développé de l'obésité et un groupe sans avoir développé de l'obésité. L'étude a démontré que les individus qui ont développé une obésité (n=171) avaient une épaisseur corticale moindre à la fin de l'étude dans des régions frontales et temporales, principalement à droite, comparativement aux individus avec une trajectoire sans obésité (n=202)[173]. Dans une autre étude, les auteurs ont évalué les changements de volumes de MG sur une période de 5 ans, et ce, pour 347 individus. Un IMC plus élevé au départ a été associé à une atrophie plus importante des volumes de MG dans les cortex temporal et occipital [174]. Puis, Arnoldussen et al. (2019) ont montré, avec une cohorte de 503 adultes âgés de plus de 50 ans, que l'état d'obésité au début de l'étude est associé à une réduction des volumes des hippocampes 9 ans plus tard, et ce, plus particulièrement chez les hommes [175]. Ces études longitudinales avaient toutes été corrigées pour l'âge et suggèrent que l'obésité peut accélérer le développement des altérations cérébrales observées avec le vieillissement normal. Toutefois, certaines études suggèrent que les altérations cérébrales sont à l'origine de la prise de poids et du développement de l'obésité. À titre d'exemple, une atrophie de MG dans les régions impliquées dans le contrôle de soi a été associée à un gain de poids plus important après un an [176]. Ainsi, le lien de causalité entre les altérations structurelles cérébrales et l'obésité n'est toujours pas clair.

Bref, les études d'IRM ayant évalué la structure de la MG cérébrale dans un contexte d'obésité ont montré des changements neuroanatomiques dans des régions impliquées dans les fonctions cognitives et la régulation de la prise alimentaire, principalement le cortex préfrontal ventromédian, le gyrus frontal, le cervelet et des régions des lobes temporal et pariétal. Les études longitudinales suggèrent que l'obésité peut favoriser la progression de certaines altérations cérébrales, et ce, indépendamment de l'âge. Cela dit, ces études évaluant la structure de la MG ne nous permettent pas d'examiner la quantité, la qualité et l'intégrité des fibres de MB qui permettent la communication entre ces régions de MG.

2.3.2 Altérations de la MB

Les résultats des études d'IRM ayant évalué les changements de volumes de MB en contexte d'obésité sont très hétérogènes [177]. Les études rapportent soit une augmentation des volumes de MB [176, 178–180], une réduction des volumes de MB [181–183] ou aucune différence avec l'obésité [184–186]. De manière intéressante, une étude utilisant des techniques avancées d'apprentissage machine pour prédire l'âge cérébral a démontré que l'obésité est associée à une réduction des volumes de MB, suggérant une augmentation de l'âge cérébral moyen d'environ 10 ans avec l'obésité [182]. Toutefois, il n'est pas clair si les changements de volumes de MB observés avec l'obésité sont liés à la densité des axones, à l'intégrité de la gaine de myéline ou à la quantité de cellules gliales [148]. Ainsi, la quantification du volume de MB n'est pas une méthode de mesure idéale pour évaluer l'intégrité de la MB puisqu'elle est très variable et peu spécifique.

Afin de mieux évaluer l'intégrité des fibres de MB, plusieurs études ont utilisé l'IRM de diffusion. Les plus récentes revues de littérature sur le sujet rapportent des changements de FA et de MD au niveau de plusieurs faisceaux de MB notamment dans les faisceaux longitudinaux inférieurs et supérieurs, les radiations coronales, les radiations thalamiques, le tractus corticospinal, le corps calleux, le faisceau cingulaire et les faisceaux fronto-occipitaux inférieurs [177, 187, 188]. Plus précisément, certaines études comparatives ont observé une FA moindre chez les individus avec obésité comparativement à ceux de poids normal, entre autres, au niveau du tractus corticospinal [189, 190], du corps calleux [189], des faisceaux fronto-occipitaux inférieurs [189, 191], des radiations coronales [191] et des faisceaux longitudinaux inférieurs [190, 191]. Des études corrélationnelles ont majoritairement rapporté que les mesures d'obésité, dont l'IMC, la circonférence de la taille, le pourcentage de masse grasse, le ratio taille-hanches, la masse grasse totale et le tissu adipeux viscéral, sont associées négativement à la FA de plusieurs faisceaux de MB, dont corps calleux [192–195], le tractus corticospinal [192, 196], les faisceaux cingulaires [195, 197] et les radiations coronales [195, 198] et les radiations thalamiques [192, 193, 198]. Toutefois, certaines études n'ont observé aucune relation entre les mesures d'obésité et la FA [183, 199–201]. Pour ce qui des changements de MD, ils sont moins rapportés et davantage diversifiés parmi les études [177]. Les faisceaux de MB altérés énumérés ci-dessus semblent impliqués dans diverses fonctions telles que le contrôle moteur, la coordination, la recherche de récompense, la motivation, l'inhibition, la régulation émotionnelle, l'apprentissage, le contrôle de soi, la mémoire et la prise de décision [177]. Ainsi, l'impact des altérations de l'intégrité de la MB sur la régulation de la prise alimentaire et les fonctions cognitives n'est pas bien compris.

Considérant l'hétérogénéité des résultats quant à l'intégrité des faisceaux de MB avec l'obésité, il semble donc nécessaire d'identifier les faisceaux de MB qui sont systématiquement altérés dans cette condition et d'examiner les mécanismes responsables de ces altérations ainsi que leur implication sur la régulation de la

prise alimentaire et la santé cognitive. Parmi les principaux mécanismes proposés, on retrouve la résistance à l'insuline, l'inflammation, les altérations vasculaires et la dyslipidémie tels que présentés à la section 1.2.1.

3 Problématique de recherche

En résumé, l'obésité est de plus en plus décrite comme une maladie complexe, progressive et multifactorielle. Le cerveau joue un rôle essentiel dans la régulation de la prise alimentaire et est grandement influencé par les signaux qui proviennent des organes internes et des facteurs socio-économiques, liés à l'héritabilité familiale, individuels et biologiques. Des études d'IRM, permettant d'examiner la structure et la fonction du cerveau humain, ont soulevé des altérations au niveau de la MG et de la MB cérébrales avec l'obésité. Il a été suggéré que les désordres métaboliques associés à l'obésité contribueraient à ces altérations cérébrales, pouvant expliquer le lien entre l'obésité et l'accélération du déclin cognitif [35, 49, 50]. À l'inverse, ces altérations cérébrales pourraient rendre un individu plus vulnérable à l'environnement actuel, que certains qualifient d'obésogène, en modulant les comportements alimentaires qui favorisent la surconsommation alimentaire et le développement de l'obésité [94, 98, 202]. Bien que les mécanismes expliquant les changements observés au niveau du cerveau dans un contexte d'obésité ne soient pas encore élucidés, il demeure important de mieux caractériser les altérations cérébrales et d'examiner leurs implications dans le développement et la progression de l'obésité.

Les études d'IRM montrent que l'obésité est associée à une atrophie de la MG principalement dans les régions fronto-temporales du cerveau, impliquées dans la prise de décision, la mémoire et le contrôle des émotions. Ces réductions de la MG associées à l'obésité sont également cohérentes avec les atrophies de la MG liées au vieillissement, ce qui souligne l'importance de la prévention de l'obésité dans la promotion d'un vieillissement en santé. Une atrophie de la MB a également été observée dans un contexte d'obésité, mais les résultats des études sont beaucoup moins constants que ceux avec la MG. De plus, il n'est pas clair si les changements de volumes de MB observés avec l'obésité sont liés à des altérations au niveau de l'intégrité des axones et de la gaine de myéline ou des changements dans les types cellulaires. Quelques études utilisant l'IRM de diffusion montrent qu'une perte d'intégrité de la MB est associée à l'obésité. Toutefois, les études ne sont pas unanimes quant aux faisceaux de la MB altérés. Les mécanismes expliquant les altérations observées sont également peu connus. Il est donc nécessaire d'identifier les faisceaux de la MB qui sont systématiquement altérés avec l'obésité et d'étudier les mécanismes responsables de ces altérations afin de mieux comprendre l'implication de ces altérations cérébrales dans la régulation de la prise alimentaire et la fonction cognitive. Ceci permettra également de promouvoir l'inclusion de la sphère neurocomportementale et la santé cognitive dans les interventions visant la prise en charge de l'obésité.

Objectifs et hypothèses

Dans le cadre de l'étude présentée dans le Chapitre 1 de ce mémoire, nous avons mené une méta-analyse incluant toutes les études d'IRM de diffusion évaluant la relation entre les mesures d'obésité et de l'intégrité de la MB, rapportée par la mesure de FA. **L'objectif principal** du projet de maîtrise est d'identifier les faisceaux de la MB qui présentent des différences significatives avec l'obésité. **Nous émettons l'hypothèse générale** que l'obésité est associée à une réduction de l'intégrité des faisceaux de MB dans le cortex préfrontal, une zone du cerveau impliquée dans les fonctions exécutives et la régulation de la prise alimentaire. Pour mener cette étude, une revue systématique des études d'IRM de diffusion évaluant la relation entre les mesures d'obésité (IMC, tour de taille, mesure de composition corporelle et distribution des graisses) et l'intégrité de la matière blanche, rapportée en FA, a été réalisée dans la base de données PubMed. Nous avons effectué une méta-analyse basée sur les coordonnées significatives générées par les études en utilisant le logiciel *Anisotropic Effect Size-Signed Differential Mapping* (AES-SDM) version 5.15. Les détails de l'étude et les résultats sont présentés dans le Chapitre 1.

Chapitre 1 : Altérations de l'intégrité de la matière blanche cérébrale avec l'obésité : une méta-analyse d'études d'imagerie par diffusion

White Matter Integrity Differences in Obesity: A Meta-Analysis of Diffusion Tensor Imaging Studies

Justine Daoust (1,2); Joelle Schaffer (3); Alain Dagher (3); Isabel García-García (4); Andréanne Michaud (1,2)

(1) Centre de recherche de l'institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, 2725 chemin Sainte-Foy, Québec (Québec), Canada, G1V 4G5; (2) École de nutrition, Faculté des sciences de l'agriculture et de l'alimentation, Université Laval, 2325 rue de l'Université, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6; (3) Institut neurologique de Montréal, département de neurologie et de neurochirurgie, Université McGill, 3801 rue University, Montréal (Québec), Canada, H3A 2B4; (4) Département de psychologie clinique et de psychobiologie, Université de Barcelone, Gran Via de les Corst Catalanes, 585, 08007 Barcelone, Espagne

L'article suivant a été soumis le 23 octobre 2020 au journal *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Une révision de cet article a été publiée le 17 juillet 2021.

Résumé

Des études d'imagerie par tenseur de diffusion ont montré qu'une perte de l'intégrité de la matière blanche (MB) est associée à l'obésité. Toutefois, les résultats des études ne sont pas unanimes. Nous avons donc cherché à identifier les faisceaux de MB qui présentent des changements significatifs avec l'obésité. Une méta-analyse avec le logiciel *Anisotropic Effect Size-Signed Differential Mapping* a été effectuée sur 16 études examinant l'association entre les mesures d'obésité et l'intégrité de la matière blanche mesurée par anisotropie fractionnelle (FA) (4453 participants, 55% de femmes, âgés entre 18 et 92 ans). Les résultats obtenus montrent que les individus avec obésité sont caractérisés par une réduction de l'intégrité de la MB dans la partie antérieure droite du corps calleux, un faisceau qui relie les régions frontales impliquées dans les fonctions exécutives. Des études futures sont nécessaires pour valider les mécanismes qui relient l'obésité et la perte d'intégrité de la MB.

Abstract

Obesity is commonly associated with structural and functional brain alterations. Some Diffusion Tensor Imaging (DTI) studies have shown a loss of white matter (WM) integrity linked to impaired cognitive function in obese individuals. However, inconsistent WM integrity changes have been reported. The aim of the study was to identify which WM tracts show consistent changes with obesity-related measurements. We conducted a systematic search on PubMed database, and we performed a meta-analysis using Anisotropic Effect Size-Signed Differential Mapping (AES-SDM) on studies examining the association between obesity-related measures and Fractional Anisotropy (FA). Eighteen datasets were included in the meta-analysis (4453 participants, 55% female, aged 18-92 years old). The AES-SDM showed that increased obesity measurements were consistently related to reduce FA in the genu of the corpus callosum. Our findings provide evidence that obesity is consistently associated with reduced WM integrity in the genu of the corpus callosum, a region linking frontal areas involved in executive function. Future studies are needed on the mechanisms linking obesity with loss of white matter integrity.

1 Introduction

Obesity is commonly associated with structural and functional brain alterations and more soberingly with an increased risk of cognitive impairment and neurodegenerative diseases [1–5]. Recent meta-analyses using voxel-based morphometry provided evidence that individuals with obesity are characterized by reduced gray matter (GM) volume in brain regions involved in executive control functions and emotional regulation processes, namely the ventromedial prefrontal cortex, inferior frontal gyrus, cerebellum and some areas in the temporal and parietal lobes [6, 7]. There is also growing evidence showing that obesity is associated with alterations in white matter (WM) structure, but findings on WM are notably contradictory [8, 9]. Some studies reported that obesity is associated with increased WM volume in frontal, temporal and parietal lobes [10], while others found WM atrophy in similar regions [5, 11].

To better examine the changes in the integrity of the WM tracts with obesity, some studies have used diffusion tensor imaging (DTI), a non-invasive method that assesses water diffusion in tissue [12]. Fractional anisotropy (FA), a parameter derived from DTI, reflects the degree of directionality of water diffusion and is widely used to identify alterations in WM organization and interconnectivity [13]. Disruption of WM tracts leads to reduced FA. Most of the studies using FA found a loss of WM integrity with impaired cognitive function in obese individuals [8, 9, 14–17]. More specifically, increasing obesity measurements such as body mass index (BMI) appear to be associated with lower FA values in the corpus callosum [14, 17–21], the cingulum [18, 22], the corona radiata [16, 17, 23, 24], the corticospinal tract [14, 18, 19, 25], the cerebellar peduncle [16, 17, 19, 26] and many other tracts. Higher accumulation of visceral adipose tissue, a measure of body fat distribution, is also associated with lower FA values in several tracts [27]. However, some studies have found no significant difference in FA values with obesity [28] and other studies have reported positive associations between body composition (total body fat or BMI) and FA values in left and right sagittal stratum [27] and the left cerebellum [29]. Thus, it still unclear which WM tracts present consistent changes with obesity.

Using a neuroimaging coordinate-based meta-analysis with Seed-based d Mapping (AES-SDM), the aim of the study is to establish the most robust and reliable WM integrity changes, reported by FA, with obesity-related measurements across independent studies.

2 Materials/subjects and methods

2.1 Search protocol

We performed the current study following guidelines for neuroimaging meta-analyses [30]. We conducted a systematic search up to June 2020 on the PubMed database

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) with a combination of the following keywords: (i) obesity-related terms: obesity, obese, body mass, body fat distribution; (ii) neuroimaging terms: fractional anisotropy, DWI, DTI, TBSS; (iii) excluded terms: review, mice, rodents. We also included studies related to our topic from systematic reviews.

2.2 Study eligibility criteria

Inclusion and exclusion criteria are shown in **Table 1**. Only whole-brain analysis studies using voxel-based analysis (VBA) or tract-based spatial statistic (TBSS) to assess FA were eligible. VBA is a WM voxel analysis based on whole brain tissue maps, while TBSS is a tractography technique to visualize tracts by projecting aligned FA voxels of each participant on a mean TBSS “skeleton” [31]. Only studies controlling for the effects of age and sex were included.

To obtain a complete characterization of obesity, we included studies that examined FA values in association with various obesity-related measurements such as BMI (kg/m^2), waist circumference, waist-to-hip ratio, body composition (body fat percentage or total fat mass) or body fat distribution (abdominal subcutaneous adipose tissue and visceral adipose tissue). Most of the studies that we included in the meta-analysis used BMI as a measure of total adiposity. According to the World Health Organization definition, a BMI between 18.5 and 24.9 kg/m^2 is normal weight, a BMI between 25 kg/m^2 and 29.9 kg/m^2 is overweight and a BMI greater than or equal to 30 kg/m^2 is obesity [32]. Some studies reported differences between groups of overweight or obese and normal weight individuals, while other studies used an obesity-related measurement (e.g. BMI, waist circumference, waist-to-hip ratio, total body fat mass, percentage of body fat mass, visceral adipose tissue) as a continuous variable in their analysis.

Two hundred twelve studies from the search protocol have been examined independently by two authors (IGG and AM). An overview of the study selection is shown in **Figure 1**. Sixteen papers met the inclusion criteria. Two studies included two independent datasets for a total of 18 datasets.

2.3 Data extraction

The three-dimensional coordinates, t statistics and demographic data were manually extracted according to the AES-SDM method [33]. Data extraction from each study was performed by two authors (JS and JD) and validated by an author (IGG) to reduce data errors. For some studies, we contacted the corresponding author to obtain additional details. We also converted peaks reported in z scores into t -values using the online converter available on the AES-SDM website (www.sdmproject.com).

2.4 Anisotropic effect-size seed-based *d* mapping (AES-SDM) meta-analysis

We conducted a meta-analysis using AES-SDM version 5.15 (www.sdmproject.com) to detect the effect of obesity measures on FA. This algorithm creates effect size and variance maps based on peak coordinates reported by neuroimaging studies [34]. Each map is then meta-analyzed using standard random-effect models and the outcome is further tested for sensitivity and publication bias with jack-knife analysis and Egger's test, respectively. The jack-knife analysis excludes one dataset in turn from the datasets to test the robustness of the main result [34].

We preprocessed all data files with the TBSS template based on the FMRIB58 FA skeleton [35] included in AES-SDM that allows combination of VBA and TBSS analysis [36]. VBA peaks that fall on TBSS skeleton are then analyzed and restricted to the same WM tracts as TBSS studies. We set all statistical parameters as recommended (anisotropy 1.0, FWHM 20, mask TBSS, voxels 2 mm) and performed a 500-permutation randomization. After calculating meta-analytic means, we applied a liberal threshold ($p < 0.001$, peak threshold > 1 , cluster size > 10 voxels) as suggested by Radua et al. 2012 [34]. We used FSLeaves software (<https://git.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fsleaves/fsleaves>) to assess meta-analysis effect sizes map and to overlay our results with PD25_1mm and FMRIB58 FA skeleton templates [37].

2.5 WM tract counting and classification

For all studies included in our meta-analysis, we manually counted how many times different WM tracts were significantly increased or decreased with obesity [38]. We used the tract labels supplied by each study, except for one study [16], for which we only had significant peak coordinates from the corresponding author. To label the unlabelled coordinates, we used the JHU ICBM-DTI-B1 WM labels template from FSLeaves [37]. To help in the interpretation of findings, we classified the significant WM tracts according to their main function (projection, association, commissural and brainstem tracts) as defined in Schmahmann et al. 2009 [39]. Results were reported separately for VBA and TBSS studies.

3 Results

3.1 Study characteristics

Table 2 shows the clinical and technical data from all studies included the meta-analysis. The 18 datasets included in our meta-analysis represented a total of 4453 participants (55% female) aged 18-92 years old. As shown in **Table 2**, 7 studies compared FA values between groups of obese or overweight with normal weight individuals, while 11 studies examined the changes in FA in association with obesity-related measurements (mostly BMI). Whole-brain DTI analysis included 7 VBA studies and 11 TBSS studies. A greater

number of studies (n=14) found obesity-related decreases in FA values, suggesting lower WM integrity with obesity (**Table 2**). Four studies reported no significant change with obesity and two studies revealed obesity-related increases in FA values (**Table 2**).

3.2 AES-SDM meta-analysis result

Our AES-SDM meta-analysis shows that increased obesity-related measurements were consistently associated with reduced FA values in the right prefrontal corpus callosum (MNI = 26, 32, 22) across independent studies (**Table 3, Figure 2**). No positive associations were found in the meta-analysis. Jack-knife analysis shows the robustness of our main cluster with a high reproducibility of 15/18. No publication bias was found, since the Egger test was not significant ($p = 0.218$, **Table 3**).

3.3 Cluster Characteristics and tracts implicated

We also counted how many times different WM tracts were significantly increased or decreased with obesity among our 18 datasets (**Table 4**). Most TBSS and VBA studies reported that increased obesity-related measurements are associated with lower FA values mainly in the corpus callosum (including forceps minor, forceps major, splenium and genu), the superior longitudinal fasciculus, the thalamic radiation and the corona radiata. Very few significant positive associations were found between obesity-related variables and FA values for both TBSS and VBA studies. Interestingly, VBA studies show fewer significant results in the commissural tracts compared to TBSS studies.

4 Discussion

The aim of the study was to identify which WM tracts show consistent changes with obesity-related measurements across independent studies. We found 18 DTI datasets reporting VBA or TBSS results of FA differences with obesity. Our AES-SDM meta-analysis on whole-brain DTI studies is the first to provide robust evidence that obesity is related to reduced FA values in the right genu of the corpus callosum, an interhemispheric commissural region consisting of WM tracts that connect the prefrontal cortices. The Jack-knife analysis indicated that our finding was robust, and no significant publication bias was found using the Egger test. Our meta-analytic finding is also supported by our tract-counting showing the corpus callosum as an important obesity-related cluster.

The corpus callosum is the largest WM tract that connects both hemispheres and is implicated in multiple motor, sensory and cognitive functions of the brain. The WM cluster obtained in the meta-analysis is in the anterior part of the corpus callosum, the genu, which connects the prefrontal and orbitofrontal cortices,

regions related to high-level cognition and reward processes as well as emotional regulation [40]. This cluster is also in the right hemisphere as described in the right-brain theory of obesity, which proposes an hemispheric asymmetry in obesity based on reports of altered eating behaviour in patients with right anterior brain damage [41]. Low FA values in prefrontal WM could be a consequence of myelin or axon damage, synaptic or glial changes, and may lead to interhemispheric communication dysfunction and consequent impairments in cognitive function [13, 42]. For instance, several DTI studies previously demonstrated that altered cerebral diffusivity in the genu of the corpus callosum is linked to impaired executive functions [25, 43], worse memory performance [25] and changes in reward function [24, 44]. Interestingly, decreased FA values in the genu of the corpus callosum are also described in other disorders such as cocaine dependence [45], major depression [46, 47] and bipolar disorder [47]. These disorders are also linked to dysfunctions of cognitive control and decision-making [48–50], which are also described in obesity [51]. Our finding also aligns well with our previous AES-SDM meta-analysis showing that obesity relates to reduced GM volume in the medial prefrontal cortex [6]. Decreased GM volume as well as reduced FA values in the prefrontal area may lead to lower dietary self-regulatory abilities and may explain why some individuals are more predisposed to overeating and weight gain when they are exposed to favorable environmental conditions [6, 52]. Even if WM microstructural integrity impairment seems to influence cognitive function, more studies are needed to better characterize the link between obesity, WM integrity and cognitive function impairment.

The mechanism linking obesity with WM integrity alterations remains unknown. Animal studies suggest that chronic inflammation associated with obesity can lead to adverse effects on brain tissue [53, 54]. Indeed, adipose tissue dysfunction observed with obesity, especially visceral fat, results in increased levels of circulating inflammatory mediators which may lead to neuroinflammation and brain tissue alterations [55]. Recent human studies also pointed to the chronic low-grade inflammation related to obesity as a potential mechanism to explain WM alterations and lower cognitive performance [56, 57]. Elevation in plasma levels of pro-inflammatory cytokines, such as the interleukin-8, C-reactive protein and lipopolysaccharide-binding protein have been associated with reduced FA values in distributed tracts [56–58]. Greater insulin resistance in obesity may as well contribute as a potential mechanism of WM integrity alterations by increasing brain hyperglycemia [8, 59]. Changes in gut hormones and microbiota associated with obesity have also been proposed as potential mechanisms to explain obesity-induced WM alterations [60]. Vascular impairment is also a potential explanation for reduced WM integrity in obesity. More specifically, cerebrovascular reactivity alterations, decreased cerebral blood flow in the prefrontal cortex and arterial stiffness inducing microvascular brain damage have been reported in obese individuals and may have a role in cognitive impairment [61–64]. Using structural equation modelling, Morys et al. 2020 [65] recently reported that metabolic alterations related to obesity lead to cerebrovascular disease (WM lesions), which are further associated with GM and WM alterations as well as cognitive impairment. Interestingly, our group and others found that bariatric surgery-induced weight loss is associated with a

widespread increase in WM volume, particularly in the cerebellum, brain stem, and corpus callosum [66–69]. These WM increases were significantly associated with post-operative weight loss and improvement of metabolic variables, raising the possibility that changes in inflammation and metabolic factors following bariatric surgery might reverse obesity-related WM tissue abnormalities [66]. However, future longitudinal studies are needed to examine if metabolic changes following bariatric surgery can improve WM integrity, functional connectivity between brain regions and cognitive performance.

Some limitations of the study should be acknowledged. The cross-sectional nature of the study prevents us to infer causality. Also, we decided to focus on FA values only because most of the studies in the literature report this parameter and it is highly sensitive to microstructural changes. However, FA is not specific enough to explain the type of change compared to other DTI parameters, such as radial diffusivity (RD) and axial diffusivity (AD) [70]. Lower FA values can be interpreted as decreased WM integrity due to structural damaged, fibre demyelination or region of crossing WM tracts [71]. For feasibility reasons, we used peak coordinates instead of t-statistical maps in our AES-SDM meta-analysis. However, raw image files could have provided more accurate results [34]. We also combined VBA and TBSS analysis in our meta-analysis which could lead to potential bias due to methodological differences in diffusion data processing (inter-subject registration and normalization) and sensitivity to detect changes in FA values [31, 47]. In our current meta-analysis, TBSS studies were performed using FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS>), while VBA studies were performed using either FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) or SPM (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm-statistical-parametric-mapping/>). These packages may use different statistical models. Our tract counting methods have been used to identify all the WM tracts that have been significantly associated with obesity in the literature. However, the interpretation of these results is limited, especially for VBA studies, due to the lack of accuracy in the identification of fibre tracts (variation in tract size and architecture) [31].

In conclusion, our results suggest that obesity is consistently associated with reduced WM integrity in the right genu of the corpus callosum, a region linking frontal areas involved in executive function. Future studies are needed to identify the mechanisms linking obesity with loss of white matter integrity.

Conflict of interest statement

No author declared a conflict to interest relevant to the content of the manuscript.

Acknowledgements

This work was supported by a grant from the “Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec” Foundation, Québec, Canada. JD is recipient of Master Scholarships from Canadian Institutes of Health

Research and the “Fonds de recherche du Québec-Santé”. We would like to acknowledge Ying-Qiu Zheng for her contribution with the analysis of the HCP dataset.

Data availability

Relevant data that support the findings of this study will be made available upon reasonable request from the corresponding author.

References

1. Anstey, K. J., Cherbuin, N., Budge, M., & Young, J. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*, *12*(5), e426–e437. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x>
2. Nguyen, J. C. D., Killcross, A. S., & Jenkins, T. A. (2014). Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Frontiers in Neuroscience*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00375>
3. Pedditzi, E., Peters, R., & Beckett, N. (2016). The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age and Ageing*, *45*(1), 14–21. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv151>
4. Prickett, C., Brennan, L., & Stolwyk, R. (2015). Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review. *Obesity Research & Clinical Practice*, *9*(2), 93–113. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.05.001>
5. Ronan, L., Alexander-Bloch, A. F., Wagstyl, K., Farooqi, S., Brayne, C., Tyler, L. K., ... Fletcher, P. C. (2016). Obesity associated with increased brain age from midlife. *Neurobiology of Aging*, *47*, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.010>
6. García-García, I., Michaud, A., Dadar, M., Zeighami, Y., Neseliler, S., Collins, D. L., ... Dagher, A. (2019). Neuroanatomical differences in obesity: meta-analytic findings and their validation in an independent dataset. *International Journal of Obesity*, *43*(5), 943–951. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0164-4>
7. Herrmann, M. J., Tesar, A.-K., Beier, J., Berg, M., & Warrings, B. (2019). Grey matter alterations in obesity: A meta-analysis of whole-brain studies. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *20*(3), 464–471. <https://doi.org/10.1111/obr.12799>
8. Alfaro, F. J., Gavrieli, A., Saade-Lemus, P., Lioutas, V.-A., Upadhyay, J., & Novak, V. (2018). White matter microstructure and cognitive decline in metabolic syndrome: a review of diffusion tensor imaging. *Metabolism*, *78*, 52–68. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.009>
9. Kullmann, S., Schweizer, F., Veit, R., Fritsche, A., & Preissl, H. (2015). Compromised white matter integrity in obesity. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *16*(4), 273–281. <https://doi.org/10.1111/obr.12248>
10. Walther, K., Birdsill, A. C., Glisky, E. L., & Ryan, L. (2010). Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females. *Human Brain Mapping*, *31*(7), 1052–1064. <https://doi.org/10.1002/hbm.20916>
11. Ho, A. J., Stein, J. L., Hua, X., Lee, S., Hibar, D. P., Leow, A. D., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2010). A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(18), 8404–8409. <https://doi.org/10.1073/pnas.0910878107>
12. Chanraud, S., Zahr, N., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2010). MR Diffusion Tensor Imaging: A Window into White Matter Integrity of the Working Brain. *Neuropsychology review*, *20*(2), 209–225. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9129-7>

13. Assaf, Y., & Pasternak, O. (2008). Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *Journal of molecular neuroscience: MN*, 34(1), 51–61. <https://doi.org/10.1007/s12031-007-0029-0>
14. Karlsson, H. K., Tuulari, J. J., Hirvonen, J., Lepomäki, V., Parkkola, R., Hiltunen, J., ... Nummenmaa, L. (2013). Obesity is associated with white matter atrophy: a combined diffusion tensor imaging and voxel-based morphometric study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 21(12), 2530–2537. <https://doi.org/10.1002/oby.20386>
15. Stillman, C. M., Weinstein, A. M., Marsland, A. L., Gianaros, P. J., & Erickson, K. I. (2017). Body–Brain Connections: The Effects of Obesity and Behavioral Interventions on Neurocognitive Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00115>
16. Verstynen, T. D., Weinstein, A., Erickson, K. I., Sheu, L. K., Marsland, A. L., & Gianaros, P. J. (2013). Competing physiological pathways link individual differences in weight and abdominal adiposity to white matter microstructure. *NeuroImage*, 79, 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.075>
17. Zhang, R., Beyer, F., Lampe, L., Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Loeffler, M., ... Witte, A. V. (2018). White matter microstructural variability mediates the relation between obesity and cognition in healthy adults. *NeuroImage*, 172, 239–249. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.028>
18. Papageorgiou, I., Astrakas, L. G., Xydis, V., Alexiou, G. A., Bargiotas, P., Tzarouchi, L., ... Argyropoulou, M. I. (2017). Abnormalities of brain neural circuits related to obesity: A Diffusion Tensor Imaging study. *Magnetic Resonance Imaging*, 37, 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2016.11.018>
19. Repple, J., Opel, N., Meinert, S., Redlich, R., Hahn, T., Winter, N. R., ... Dannlowski, U. (2018). Elevated body-mass index is associated with reduced white matter integrity in two large independent cohorts. *Psychoneuroendocrinology*, 91, 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.03.007>
20. Stanek, K. M., Grieve, S. M., Brickman, A. M., Korgaonkar, M. S., Paul, R. H., Cohen, R. A., & Gunstad, J. J. (2011). Obesity Is Associated With Reduced White Matter Integrity in Otherwise Healthy Adults*. *Obesity*, 19(3), 500–504. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.312>
21. Xu, J., Li, Y., Lin, H., Sinha, R., & Potenza, M. N. (2013). Body mass index correlates negatively with white matter integrity in the fornix and corpus callosum: a diffusion tensor imaging study. *Human Brain Mapping*, 34(5), 1044–1052. <https://doi.org/10.1002/hbm.21491>
22. He, Q., Chen, C., Dong, Q., Xue, G., Chen, C., Lu, Z.-L., & Bechara, A. (2015). Gray and white matter structures in the midcingulate cortex region contribute to body mass index in Chinese young adults. *Brain Structure & Function*, 220(1), 319–329. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0657-9>
23. Dennis, E. L., Jahanshad, N., Braskie, M. N., Warstadt, N. M., Hibar, D. P., Kohannim, O., ... Thompson, P. M. (2014). Obesity gene NEGR1 associated with white matter integrity in healthy young adults. *NeuroImage*, 102 Pt 2, 548–557. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.041>
24. Shott, M. E., Cornier, M.-A., Mittal, V. A., Pryor, T. L., Orr, J. M., Brown, M. S., & Frank, G. K. W. (2015). Orbitofrontal cortex volume and brain reward response in obesity. *International Journal of Obesity (2005)*, 39(2), 214–221. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.121>
25. Ryan, L., & Walther, K. (2014). White matter integrity in older females is altered by increased body fat. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(9), 2039–2046. <https://doi.org/10.1002/oby.20815>
26. Kullmann, S., Callaghan, M. F., Heni, M., Weiskopf, N., Scheffler, K., Häring, H.-U., ... Preissl, H. (2016). Specific white matter tissue microstructure changes associated with obesity. *NeuroImage*, 125, 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.006>
27. Cárdenas, D., Madinabeitia, I., Vera, J., de Teresa, C., Alarcón, F., Jiménez, R., & Catena, A. (2020). Better brain connectivity is associated with higher total fat mass and lower visceral adipose tissue in military pilots. *Scientific Reports*, 10(1), 610. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57345-3>
28. Ottino-González, J., Jurado, M. A., García-García, I., Segura, B., Marqués-Iturria, I., Sender-Palacios, M. J., ... Garolera, M. (2018). Allostatic load and disordered white matter microstructure in overweight adults. *Scientific Reports*, 8(1), 15898. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34219-8>
29. Figley, C. R., Asem, J. S. A., Levenbaum, E. L., & Courtney, S. M. (2016). Effects of Body Mass Index and Body Fat Percent on Default Mode, Executive Control, and Salience Network Structure and Function. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 234. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00234>

30. Müller, V. I., Cieslik, E. C., Laird, A. R., Fox, P. T., Radua, J., Mataix-Cols, D., ... Eickhoff, S. B. (2018). Ten simple rules for neuroimaging meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *84*, 151–161. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.012>
31. Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., ... Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, *31*(4), 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
32. World Health Organization. (2021, June 9). Obesity and overweight. Retrieved June 9, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
33. Albajes-Eizagirre, A., Solanes, A., Fullana, M. A., Ioannidis, J. P. A., Fusar-Poli, P., Torrent, C., ... Radua, J. (2019). Meta-analysis of Voxel-Based Neuroimaging Studies using Seed-based d Mapping with Permutation of Subject Images (SDM-PSI). *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (153), e59841. <https://doi.org/10.3791/59841>
34. Radua, J., Mataix-Cols, D., Phillips, M. L., El-Hage, W., Kronhaus, D. M., Cardoner, N., & Surguladze, S. (2012). A new meta-analytic method for neuroimaging studies that combines reported peak coordinates and statistical parametric maps. *European Psychiatry*, *27*(8), 605–611. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.04.001>
35. Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL. *NeuroImage*, *62*(2), 782–790. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>
36. Peters, B. D., Szeszko, P. R., Radua, J., Ikuta, T., Gruner, P., DeRosse, P., ... Malhotra, A. K. (2012). White Matter Development in Adolescence: Diffusion Tensor Imaging and Meta-Analytic Results. *Schizophrenia Bulletin*, *38*(6), 1308–1317. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs054>
37. McCarthy, P. (2020, July 9). FSLEyes. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3937147>
38. Nortje, G., Stein, D. J., Radua, J., Mataix-Cols, D., & Horn, N. (2013). Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *150*(2), 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.034>
39. Schmahmann, J. D., Schmahmann, J., & Pandya, D. (2009). *Fiber Pathways of the Brain*. Oxford University Press, USA.
40. Goldstein, A., Covington, B. P., Mahabadi, N., & Mesfin, F. B. (2020). Neuroanatomy, Corpus Callosum. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448209/>
41. Alonso-Alonso, M., & Pascual-Leone, A. (2007). The right brain hypothesis for obesity. *JAMA*, *297*(16), 1819–1822. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1819>
42. Davis, S. W., Dennis, N. A., Buchler, N. G., White, L. E., Madden, D. J., & Cabeza, R. (2009). Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. *NeuroImage*, *46*(2), 530–541. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.068>
43. Samara, A., Murphy, T., Strain, J., Rutlin, J., Sun, P., Neyman, O., ... Eisenstein, S. A. (2020). Neuroinflammation and White Matter Alterations in Obesity Assessed by Diffusion Basis Spectrum Imaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00464>
44. Koch, K., Wagner, G., Schachtzabel, C., Schultz, C. C., Güllmar, D., Reichenbach, J. R., ... Schlösser, R. G. M. (2014). Association between white matter fiber structure and reward-related reactivity of the ventral striatum. *Human Brain Mapping*, *35*(4), 1469–1476. <https://doi.org/10.1002/hbm.22284>
45. Moeller, F. G., Hasan, K. M., Steinberg, J. L., Kramer, L. A., Dougherty, D. M., Santos, R. M., ... Narayana, P. A. (2005). Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *30*(3), 610–617. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300617>
46. Chen, G., Hu, X., Li, L., Huang, X., Lui, S., Kuang, W., ... Gong, Q. (2016). Disorganization of white matter architecture in major depressive disorder: a meta-analysis of diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics. *Scientific Reports*, *6*. <https://doi.org/10.1038/srep21825>

47. Wise, T., Radua, J., Nortje, G., Cleare, A. J., Young, A. H., & Arnone, D. (2016). Voxel-Based Meta-Analytical Evidence of Structural Disconnectivity in Major Depression and Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 79(4), 293–302. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.004>
48. Bishop, S. J., & Gagne, C. (2018). Anxiety, Depression, and Decision Making: A Computational Perspective. *Annual Review of Neuroscience*, 41, 371–388. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-062007>
49. Lane, S. D., Steinberg, J. L., Ma, L., Hasan, K. M., Kramer, L. A., Zuniga, E. A., ... Moeller, F. G. (2010). Diffusion tensor imaging and decision making in cocaine dependence. *PLoS One*, 5(7), e11591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011591>
50. Scholz, V., Houenou, J., Kollmann, B., Duclap, D., Poupon, C., & Wessa, M. (2016). Dysfunctional decision-making related to white matter alterations in bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*, 194, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.019>
51. Rotge, J.-Y., Poitou, C., Fossati, P., Aron-Wisnewsky, J., & Oppert, J.-M. (2017). Decision-making in obesity without eating disorders: a systematic review and meta-analysis of Iowa gambling task performances. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 18(8), 936–942. <https://doi.org/10.1111/obr.12549>
52. Lowe, C. J., Reichelt, A. C., & Hall, P. A. (2019). The Prefrontal Cortex and Obesity: A Health Neuroscience Perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(4), 349–361. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.01.005>
53. Posey, K. A., Clegg, D. J., Printz, R. L., Byun, J., Morton, G. J., Vivekanandan-Giri, A., ... Niswender, K. D. (2009). Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 296(5), E1003-1012. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90377.2008>
54. Thaler, J. P., & Schwartz, M. W. (2010). Minireview: Inflammation and Obesity Pathogenesis: The Hypothalamus Heats Up. *Endocrinology*, 151(9), 4109–4115. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0336>
55. Guillemot-Legris, O., & Muccioli, G. G. (2017). Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends in Neurosciences*, 40(4), 237–253. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.005>
56. Moreno-Navarrete, J. M., Blasco, G., Puig, J., Biarnés, C., Rivero, M., Gich, J., ... Fernández-Real, J. M. (2017). Neuroinflammation in obesity: circulating lipopolysaccharide-binding protein associates with brain structure and cognitive performance. *International Journal of Obesity (2005)*, 41(11), 1627–1635. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.162>
57. Wersching, H., Duning, T., Lohmann, H., Mohammadi, S., Stehling, C., Fobker, M., ... Knecht, S. (2010). Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function. *Neurology*, 74(13), 1022–1029. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d7b45b>
58. Rodrigue, A. L., Knowles, E. E., Mollon, J., Mathias, S. R., Koenis, M. M., Peralta, J. M., ... Glahn, D. C. (2019). Evidence for genetic correlation between human cerebral white matter microstructure and inflammation. *Human Brain Mapping*, 40(14), 4180–4191. <https://doi.org/10.1002/hbm.24694>
59. Ryu, S. Y., Coutu, J.-P., Rosas, H. D., & Salat, D. H. (2014). Effects of insulin resistance on white matter microstructure in middle-aged and older adults. *Neurology*, 82(21), 1862–1870. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000452>
60. Torres-Fuentes, C., Schellekens, H., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). The microbiota–gut–brain axis in obesity. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(10), 747–756. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30147-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30147-4)
61. Badji, A., Sabra, D., Bherer, L., Cohen-Adad, J., Girouard, H., & Gauthier, C. J. (2019). Arterial stiffness and brain integrity: A review of MRI findings. *Ageing Research Reviews*, 53, 100907. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.05.001>
62. Hurr, C., Patik, J. C., Kim, K., & Brothers, R. M. (2017). Blunted cerebral vascular responsiveness to hypercapnia in obese individuals. *Experimental Physiology*, 102(10), 1300–1308. <https://doi.org/10.1113/EP086446>
63. Rodríguez-Flores, M., García-García, E., Cano-Nigenda, C. V., & Cantú-Brito, C. (2014). Relationship of obesity and insulin resistance with the cerebrovascular reactivity: a case control study. *Cardiovascular Diabetology*, 13, 2. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-2>

64. Willeumier, K. C., Taylor, D. V., & Amen, D. G. (2011). Elevated BMI Is Associated With Decreased Blood Flow in the Prefrontal Cortex Using SPECT Imaging in Healthy Adults. *Obesity*, 19(5), 1095–1097. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.16>
65. Morys, F., Dadar, M., & Dagher, A. (2020). Obesity impairs cognitive function via metabolic syndrome and cerebrovascular disease: an SEM analysis in 15,000 adults from the UK Biobank. *bioRxiv*, 2020.06.26.174086. <https://doi.org/10.1101/2020.06.26.174086>
66. Michaud, A., Dadar, M., Pelletier, M., Zeighami, Y., Garcia-Garcia, I., Iceta, S., ... Dagher, A. (2020). Neuroanatomical changes in white and grey matter after sleeve gastrectomy. *NeuroImage*, 213, 116696. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116696>
67. Rullmann, M., Preusser, S., Poppitz, S., Heba, S., Hoyer, J., Schütz, T., ... Pleger, B. (2018). Gastric-bypass surgery induced widespread neural plasticity of the obese human brain. *NeuroImage*, 172, 853–863. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.062>
68. Tuulari, J. J., Karlsson, H. K., Antikainen, O., Hirvonen, J., Pham, T., Salminen, P., ... Nummenmaa, L. (2016). Bariatric Surgery Induces White and Grey Matter Density Recovery in the Morbidly Obese: A Voxel-Based Morphometric Study: Bariatric Surgery Recovers Brain Atrophy. *Human Brain Mapping*, 37(11), 3745–3756. <https://doi.org/10.1002/hbm.23272>
69. Zhang, Y., Ji, G., Xu, M., Cai, W., Zhu, Q., Qian, L., ... Wang, G.-J. (2016). Recovery of brain structural abnormalities in morbidly obese patients after bariatric surgery. *International Journal of Obesity*, 40(10), 1558–1565. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.98>
70. Ranzenberger, L. R., & Snyder, T. (2020). Diffusion Tensor Imaging. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537361/>
71. O'Donnell, L. J., & Westin, C.-F. (2011). An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurgery clinics of North America*, 22(2), 185–viii. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.12.004>

Figures

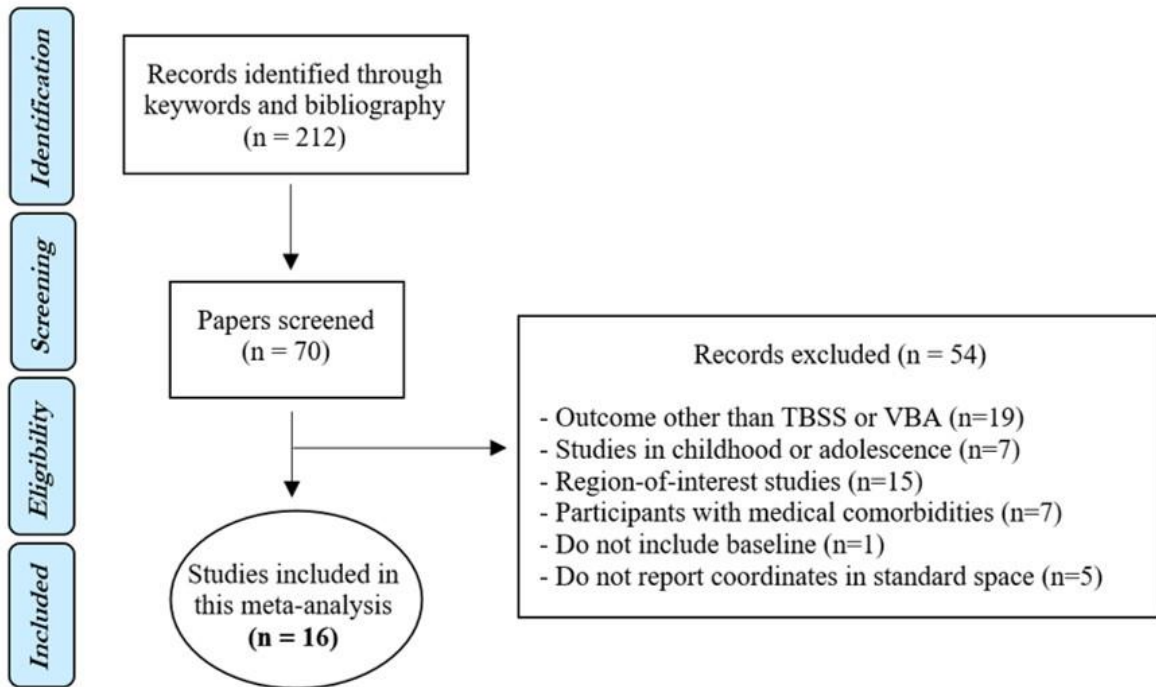


Figure 1. Flow diagram of the study selection

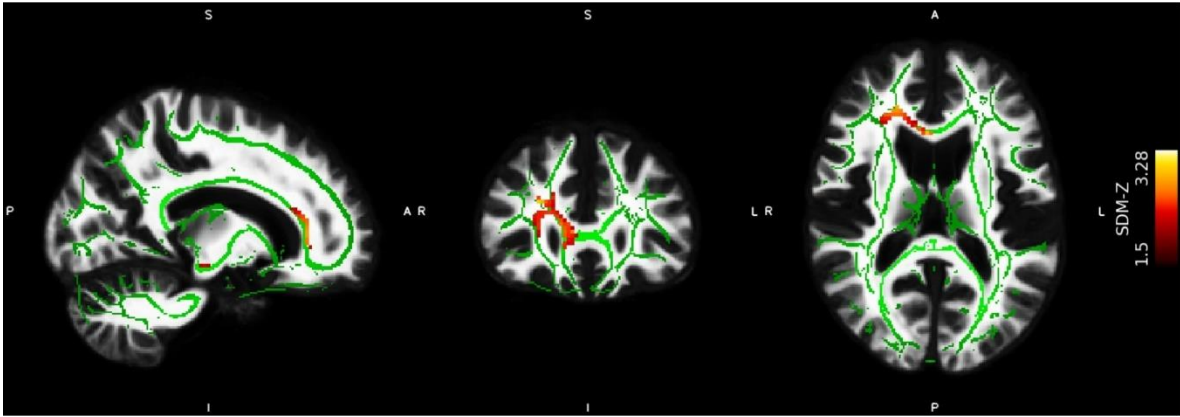


Figure 2. Consistent FA reduction related to obesity measurements in the genu of the corpus callosum. Anisotropic Effect Size-Signed Differential Mapping (AES-SDM) results on 18 DTI datasets of FA difference related to obesity ($p < 0.001$, peak > 1 , cluster size > 100 voxels). Axial, coronal, and sagittal view of the significant AES-SDM cluster (orange-red) in the right genu of corpus callosum (MNI coordinates = 26, 32, 22) overlaid on TBSS skeleton (green) with FSLeaves software. Abbreviation: FA, fractional anisotropy; DTI, diffusion tensor imaging; TBSS, tract-based spatial statistics

Tables

Table 1. Inclusion and exclusion criteria for the current meta-analysis

Inclusion criteria	Exclusion criteria
(i) Peer/reviewed original research in English.	(i) Studies in childhood or adolescence (<18 years old).
(ii) Adult population.	(ii) Participants with medical or psychiatric disorders (e.g., specially focused on eating disorders, affective disorders or metabolic illnesses).
(iii) Using FA derived from the diffusion tensor model to assess WM microstructural changes, and	(iii) Studies on drug interventions.
(iii) Using any measurement of obesity as variable of interest (i.e., comparing overweight/obesity versus lean participants, using continuous measurements of BMI, waist circumference, waist-to-hip ratio or total body fat).	(iv) Region-of-interest studies.
(iv) Reporting results in MNI or Talairach space.	(v) Outcomes other than FA calculated with TBSS or VBA (e.g., WM volume, volume of WM hyperintensities or median WM diffusivity).
	(vi) Sample size n<20 (or fewer than 10 overweight/obese and 10 lean participants)

BMI, body mass index; FA, fractional anisotropy; MNI, Montreal Neurological Institute; TBSS, tract-based spatial statistics; VBA, voxel-based analysis

Table 2. Characteristics of whole-brain DTI studies included in the meta-analysis

Study	n (n female)		Age (SD) (years)		BMI (SD) (kg/m ²)		Soft-ware	T	DTI analysis	Contrast results	Statistical threshold
	OW/OB	Lean	OW/OB	Lean	OW/OB	Lean					
Karlsson et al. (2013)	23 (18)	22 (15)	47.3 (8.9)	46.4 (9.5)	43.2 (3.7)	24.0 (2.3)	FSL	1.5	VBA	L > OB	FWE p < .05
Shott et al. (2014)	18 (18)	24 (24)	28.7 (8.3)	27.4 (6.3)	34.8 (4.4)	21.6 (1.3)	SPM8	3	VBA	L > OB	FWE p < .05
Papageorgiou et al. (2016)	96 (45)/ 52 (32)	120 (76)	51.5 (14.8)/ 52.0 (15.7)	39.8 (15.8)	NR	NR	FSL	1.5	TBSS	L > OW = OB	FWE p < .01
vanBloemendaal et al. (2016)	15 (7)	15 (7)	57.7 (2.2)	57.3 (1.9)	32.6 (0.8)	23.4 (0.4)	FSL	3	TBSS	L = OB	FWE p < .05
Ottino-González et al. (2018)	31 (19)	21 (11)	31.1 (5.9)	29.9 (6.0)	30.8 (4.9)	22.4 (2.0)	FSL	3	TBSS	L = OW	FWE p < .05
Samara et al. (2020)- 1	25 (19)	21 (16)	31.6 (6.4)	28.0 (5.2)	40.0 (4.9)	22.0 (2.2)	FSL	3	TBSS	L > OB	FWE p < .05
Samara et al. (2020)- 2	18 (7)	41 (16)	29.8 (12.9)	29.5 (14.4)	35.7 (4.3)	21.7 (1.7)	FSL	3	TBSS	L = OB	FWE p < .05
	n (n female)		Age (SD) (years)	Range (years)	BMI (SD) (kg/m ²)	Range (kg/m ²)	Soft-ware	T	DTI analysis FWHM (mm ³)	FA Correlation	Statistical threshold
Verstynen et al. (2013)	155 (77)		40.7 (6.2)	30-50	27.15 (4.82)	18.5-42.3	FSL	3	VBA	Neg. BMI/WC	FDR p < .05
Xu et al. (2013)	51 (21)		29.6 (10.0)	NR	27.4 (5.3)	NR	FSL	3	TBSS	Neg. BMI	FWE p < .05
Dennis et al. (2014)	499 (326)		23.8 (2.5)	20-30	23.31 (NR)	16-38	FSL	4	VBA	Null BMI	FDR p < .05
Ryan et al. (2014)	94 (94)		69.9 (NR)	52-92	26.22 (NR)	20.7-38.2	FSL	3	VBA	Neg. BMI	FDR p < .05
He et al. (2015)	336 (195)		20.4 (1.0)	18-24	20.4 (2.2)	16.3-27.8	FSL	3	TBSS	Neg. BMI	TFCE p < .05
Kullmann et al. (2016)	33 (14)		26.6 (NR)	21-36	26.74 (NR)	19.5-39.3	SPM8	3	VBA	Neg. BMI	FWE p < .05
Figley et al. (2016)	32 (16)		29.8 (NR)	18-57	24.85 (NR)	18-37	SPM8	3	VBA	Pos. & Neg BMI/BFP	FWE p < .05

Repple et al. (2018)- 1	369 (186)	39.4 (11.2)	20-59	24.7 (4.1)	18.2-42.2	FSL	3	TBSS	Neg. BMI	TFCE p < .05
Repple et al. (2018)- 2	1064 (574)	28.8 (3.7)	22-37	26.4 (5.1)	16.5-47.8	FSL	3	TBSS	Neg. BMI	TFCE p < .05
Zhang et al. (2018)	1255 (636)	55.4 (16.1)	19-80	25.8 (3.7)	16.8-50.2	FSL	3	TBSS	Neg. BMI/WHR	FWE p < .05
Cardenas et al. (2020)	23 (NR)	37.2 (8.0)	25-52	25.5 (2.5)	22-33	FSL	3	TBSS	Pos. TFM, Neg. VAT	TFCE p < .05

BFP; body fat percentage; BMI, body mass index; FDR, false discovery rate; FWE, family-wise error; LC, lean; Neg., negative correlation; NR, not reported; OB, obese; OW, overweight; Pos., positive correlation; SD, standard deviation; T, tesla; TBSS, tract-based spatial statistics; TFCE, Threshold-free cluster enhancement; TFM, total fat mass; VAT, visceral adipose tissue; VBA, voxel-based analysis; WC, waist circumference; WHR, waist-to-hip ratio

Table 3. AES-SDM meta-analysis results on decreases in FA values related to obesity

Region	Voxels	MNI coordinates			SDM-Z	Breakdown (number of voxels)	Jackknife analysis	Egger test (Bias; <i>p</i>)
		X	Y	Z				
Corpus callosum	252	26	32	22	-3.282	Corpus callosum (188) Right anterior TP (26) Right SLF III (16) Right striatum (16)	15/18	0.40; 0.218

18 datasets; sample size = 4453 participants.

Statistical threshold: $p < 0.001$ and peak > 1 , after 500 permutations, cluster size > 10 voxels.

TP, thalamic projections; SLF, superior longitudinal fasciculus

Table 4. Classification of changes in FA related to obesity from whole-brain DTI studies

		TBSS analysis (11 datasets)		VBA analysis (7 datasets)	
		↓FA-↑Obesity	↑FA-↑Obesity	↓FA-↑Obesity	↑FA-↑Obesity
Commissural tracts	Corpus callosum	3	1	2	
	Forceps minor	1	1		
	Forceps major	1			
	Splenium		1		
Association tracts	Genu	1			
	Cingulum	3			
	Superior longitudinal fasciculus	5		2	
	Inferior longitudinal fasciculus	2	2	1	
	Uncinate fasciculus	2			
	Fronto-occipital fasciculus	2		1	
Projection tracts	Fornix	1		1	
	Corona radiata	2		8	
	Internal capsule	2		2	
	Sagittal stratum	1	1	3	
	Cerebellar tracts				1
	Optic radiation	1		1	
	Thalamic radiata	5	1	2	
	External capsule	1		2	
Brain Stem	Cerebral peduncle	2			
	Corticospinal tract	3		2	
	Cerebellar peduncle	2		1	1
Unidentified	(included in tract analysis)	3	1	10	
Total	91	43	8	38	2

FA, fractional anisotropy; TBSS, tract-based spatial statistics; VBA, voxel-based analysis

Conclusion

Discussion générale

L'obésité et les désordres métaboliques reliés sont associés à des altérations au niveau de la fonction et la structure cérébrales, ce qui pourrait expliquer le lien entre l'obésité, la dysfonction cognitive et le risque augmenté de maladies neurodégénératives. Ainsi, la caractérisation des différences de la structure cérébrale dans un contexte d'obésité est essentielle afin d'améliorer notre compréhension de cette condition. Plusieurs altérations au niveau de la structure de la MG ont été rapportées dans un contexte d'obésité au cours de la dernière décennie. Les études et les méta-analyses rapportent principalement une atrophie de la MG avec l'obésité dans les régions fronto-temporales du cerveau, impliquées dans la régulation de la prise alimentaire (prise de décision, mémoire, contrôle des émotions) et le contrôle cognitif. Une atrophie de la MB a également été observée dans un contexte d'obésité, mais les résultats des études sont beaucoup moins clairs que ceux avec la MG. De plus, les études ayant évalué l'intégrité des faisceaux de MB, des regroupements d'axones qui rendent possibles les communications entre les régions de MG, rapportent généralement une diminution de l'intégrité de la MB avec l'obésité. Toutefois, les études ne sont pas unanimes quant aux faisceaux de la MB altérés avec l'obésité.

Dans le cadre des travaux de ce mémoire, nous avons donc effectué une méta-analyse afin d'identifier les faisceaux de MB qui présentent les altérations les plus robustes avec l'obésité. Nous avons d'abord effectué une revue systématique des études d'IRM de diffusion examinant l'association entre les mesures d'obésité et l'intégrité des faisceaux de MB, rapportée avec la FA, en utilisant la base de données PubMed. Nous avons ensuite effectué une méta-analyse basée sur les coordonnées significatives générées par les études de FA en utilisant le logiciel *Anisotropic Effect Size-Signed Differential Mapping*. Dix-huit bases de données ont été incluses dans la méta-analyse représentant 4453 participants (55% de femmes) âgés entre 18 et 92 ans. Les résultats obtenus montrent que les individus avec obésité sont caractérisés par une réduction de l'intégrité de la MB, rapportée par une réduction de la FA, dans la partie antérieure droite du corps calleux, un faisceau qui relie des régions frontales impliquées dans les fonctions exécutives [203]. Les résultats de cette méta-analyse permettent de préciser les altérations cérébrales associées à l'obésité, en plus de donner des pistes de recherche intéressantes pour évaluer l'impact de ces faisceaux de MB sur les performances cognitives et la régulation de la prise alimentaire.

Les résultats de notre étude supportent l'hypothèse que l'obésité est associée à une réduction de l'intégrité des faisceaux de MB dans une région du cerveau impliquée dans les fonctions exécutives et la régulation de la prise alimentaire. En effet, le genou du corps calleux est un faisceau de MB qui permet de relier les régions préfrontales et orbitofrontales [204]. De façon intéressante, des altérations de ce faisceau ont été

associées à des difficultés dans l'exécution de certaines fonctions exécutives, la mémoire et les processus de récompense [191, 196, 201, 205]. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires pour caractériser les liens entre l'obésité, l'intégrité des faisceaux de MB, les fonctions cognitives et la régulation de la prise alimentaire.

Les résultats de notre méta-analyse sont concordants avec les résultats de plusieurs études dans la littérature. D'abord, nos résultats supportent la théorie du cerveau droit, une théorie basée sur l'observation de comportements alimentaires altérés (surconsommation alimentaire) chez les individus présentant des lésions cérébrales au niveau du lobe préfrontal droit [206]. De plus, nos résultats concordent avec ceux des méta-analyses ayant rapporté des atrophies de la MG dans les régions frontales [94, 163–165, 167, 168]. Une étude évaluant le lien entre la MG et la MB dans une cohorte de 21 femmes d'IMC entre 18,5 et 45,4 kg/m² a montré qu'une réduction de la MG dans des régions cérébrales impliquées dans les fonctions exécutives et l'apprentissage est associée à des altérations des faisceaux de MB dans le corps calleux [207]. Ceci suggère que les altérations de MG et de MB observées dans un contexte d'obésité sont très complémentaires et situées dans des régions cérébrales similaires.

Principales forces et limites

Cette méta-analyse est la première à évaluer l'intégrité des faisceaux de MB dans un contexte d'obésité. En plus de son originalité, elle regroupe l'ensemble des études sur le sujet. Les résultats qui en découlent apportent donc une vue d'ensemble des altérations des faisceaux de MB avec l'obésité. De plus, cette méta-analyse a permis de démontrer que l'obésité est systématiquement associée à une réduction de l'intégrité de la MB dans le genou droit du corps calleux. Elle suggère donc un lien neurobiologique entre l'obésité et les déficits d'autorégulation et souligne la nécessité d'identifier les mécanismes reliant l'obésité et la perte d'intégrité de la MB. De plus, ces résultats permettront de mieux comprendre l'effervescence des maladies neurodégénératives dans la population vieillissante. Finalement, les prochaines études examinant les mécanismes qui sous-tendent l'association entre l'obésité et les altérations cognitives pourront orienter leur recherche sur le faisceau de MB identifié dans cette méta-analyse.

Notre méta-analyse présente cependant quelques limites. Les études éligibles étant très peu nombreuses (n=16), nous avons dû combiner les résultats des analyses de VBA et de TBSS. Nous avons également choisi de présenter les résultats en TBSS, réduisant par le fait même l'ampleur des altérations aux principaux faisceaux de MB. Ceci a cependant permis d'identifier précisément le faisceau de MB altéré. Bien que la FA soit une variable associée à l'intégrité de la MB, la combinaison de la FA avec une autre mesure, telle que la MD, aurait permis une meilleure interprétation des résultats obtenus. En effet, plusieurs facteurs peuvent engendrer une réduction de la FA, tels que la désorganisation des faisceaux de MB, la présence de prolifération

excessive de cellules gliales, la réduction de la gaine de myéline ou la présence d'inflammation ou d'œdème [159]. Une méta-analyse des résultats de MD, un marqueur d'inflammation et d'œdème au niveau de la MB, aurait donc permis de préciser les résultats de cette méta-analyse. Toutefois, le nombre d'études évaluant le lien entre les mesures d'obésité et la MD était insuffisant pour effectuer une méta-analyse. D'autre part, la majorité des études incluses dans la méta-analyse ont utilisé l'IMC comme mesure d'obésité. Tel que mentionné précédemment, l'IMC est un indicateur incomplet du niveau d'adiposité puisqu'il ne tient pas compte de la distribution des graisses et la composition corporelle. L'étude en Annexe de ce mémoire a montré que les femmes avec obésité sévère ayant un VAI élevé étaient caractérisées par une densité de MG plus faible dans le cortex cingulaire antérieur et des désordres métaboliques comparativement aux femmes avec un VAI faible [171]. Ceci suggère que l'adiposité viscérale et les désordres métaboliques associés pourraient contribuer aux altérations cérébrales observées avec l'obésité. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour évaluer le lien entre les structures cérébrales et les mesures de distribution des graisses, notamment l'accumulation de tissu adipeux au niveau viscéral puisque celle-ci est davantage liée aux complications métaboliques associées à l'obésité. De plus, les études qui ont évalué la FA dans un contexte de maladies métaboliques ou de troubles psychiatriques, tels que les troubles de comportements alimentaires et les troubles affectifs, ont été exclues de la méta-analyse, ce qui pourrait avoir induit un biais d'information. Il aurait été intéressant d'inclure ces études et de réaliser des analyses de sensibilité basées sur ce critère. Par ailleurs, la majorité des études incluses n'ont pas tenu compte des habitudes de vie des participants, dont l'alimentation, la pratique d'activité physique et le sommeil, ce qui pourrait avoir un impact sur la santé cérébrale [208]. Finalement, les études réalisées avec moins de 20 participants (ou 10 participants par groupe) ont été exclues dû à un manque de puissance statistique potentiel [209].

Bien que l'IRM soit une technique d'imagerie idéale pour examiner des variabilités structurelles et fonctionnelles du cerveau humain, il est important de tenir compte de ses limites. D'abord, certaines caractéristiques individuelles peuvent occasionner des variations de la structure cérébrale qui se doivent d'être corrigées le plus possible, ceci inclut la taille et la forme du cerveau, le sexe, l'âge et l'éducation [144]. De plus, le mouvement de tête lors de l'acquisition des images peut réduire la qualité des données et entraîner des différences importantes dans les résultats [210]. Ceci est particulièrement le cas dans un contexte d'obésité puisque l'amplitude respiratoire peut être augmentée avec l'augmentation de l'IMC et en raison du fait que ces individus sont plus enclins à se repositionner en cas d'inconfort [211, 212]. Il est ainsi important de normaliser les images selon des méthodes standards et les corriger pour les mouvements et les caractéristiques démographiques des participants [144]. Les résultats des études incluses dans notre méta-analyse se devaient d'être normalisés avec des méthodes standardisées et corrigés pour l'âge et le sexe. La correction pour les mouvements est une suggestion récente qui n'est pas encore utilisée par la majorité des groupes de recherche,

ce qui signifie que les résultats des études incluses dans la méta-analyse peuvent être affectés par les mouvements de tête des participants.

Une autre limite des études d'IRM est la faible reproductibilité. D'abord, la fiabilité de l'acquisition des images peut varier selon le modèle d'IRM (Philips, Siemens, etc.), l'intensité du champ magnétique (1,5T, 3T, 7T), les bobines de gradient, le logiciel d'acquisition des images et les paramètres de séquences des images [144]. De plus, la qualité du prétraitement des images, la validation de la qualité des images ainsi que les différentes utilisations d'analyses statistiques peuvent induire une grande variabilité dans les résultats. D'ailleurs, les études de neuroimagerie manquent souvent de puissance statistique étant donné le faible nombre de participants, ce qui peut occasionner de faux positifs dans la littérature [213]. Ainsi, une méta-analyse des études d'IRM, tel que nous l'avons effectué dans notre étude présentée dans le Chapitre 1, permet d'augmenter le nombre total de participants, d'identifier les résultats réellement significatifs et d'éliminer les résultats liés au bruit et aux artefacts. Bien que les études d'IRM permettent d'identifier les différences neuroanatomiques et neurofonctionnels, elles ne permettent pas d'identifier les mécanismes impliqués dans le développement des troubles neurologiques [213]. De plus, cette technique, lorsqu'utilisée dans des études transversales, ne permet pas d'établir un lien de causalité. Ainsi, avec les résultats de la méta-analyse présentés au Chapitre 1, il n'est pas possible d'affirmer si la diminution de l'intégrité de la MB au niveau du genou droit du corps calleux avec l'obésité est une cause ou une conséquence de l'obésité.

Perspectives de recherche

Les perspectives en lien avec les résultats de cette méta-analyse sont d'abord de faciliter l'évaluation des mécanismes potentiels qui relient l'obésité aux altérations de l'intégrité de la MB. Ces mécanismes comprennent, entre autres, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie, les altérations vasculaires et l'inflammation chronique de bas niveau. Des études d'IRM de diffusion chez des modèles animaux nourris avec une diète riche en graisses pourraient servir à améliorer la compréhension de ces mécanismes [214]. En clinique, ces mécanismes peuvent être étudiés avec des interventions qui visent la réduction des troubles métaboliques reliés à l'obésité en évaluant leur impact sur l'amélioration de la qualité des tissus cérébraux. Il est donc pertinent d'examiner si des changements cérébraux, une fois établis, sont permanents ou s'ils peuvent être renversés à la suite d'une intervention entraînant une amélioration de la santé cardiometabolique. D'autre part, des études futures pourraient utiliser des modèles animaux pour examiner l'impact d'une atteinte au genou droit du corps calleux sur les comportements alimentaires et la fonction cognitive. De plus, des études longitudinales évaluant les structures cérébrales de l'enfance à un âge avancé en fonction des trajectoires de poids pourraient mener à une meilleure compréhension du lien de causalité entre l'obésité et les altérations cérébrales. Finalement, les résultats de cette méta-analyse mettent en perspective l'évaluation des relations entre les troubles

métaboliques, les altérations des faisceaux de MB, la régulation de la prise alimentaire et les performances cognitives. Ceci représente une perspective de recherche intéressante pour mieux comprendre la physiopathologie de l'obésité.

Plusieurs études ont évalué la possibilité d'un renversement des altérations cérébrales à la suite d'une intervention ciblant l'amélioration des désordres cardiométaboliques. À titre d'exemple, notre groupe de recherche a récemment publié une revue de la littérature sur les études ayant examiné l'effet d'une perte de poids induite par une restriction calorique sur la fonction et la structure du cerveau [215]. Bien que les études soient relativement controversées, la perte de poids induite par une restriction calorique pourrait entraîner des changements au niveau du volume de MG dans des régions impliquées dans la régulation de la prise alimentaire, notamment le cervelet, les insulas et certaines régions du cortex préfrontal [215]. Cependant, ces études ont été réalisées à court terme, dans un petit échantillon et n'incluaient pas de groupe contrôle. Il est également important de mentionner qu'il est difficile de maintenir une restriction calorique à long terme puisque celle-ci entraîne des effets physiologiques et psychologiques, tels que l'augmentation de l'appétit et l'accroissement des symptômes dépressifs, ce qui peut mener au regain de poids [216, 217]. Selon cette même revue de littérature, nous avons identifié très peu d'études qui ont évalué l'impact d'une intervention nutritionnelle non restrictive sur la santé cérébrale [215]. Ainsi, des études randomisées sont nécessaires pour examiner l'impact des interventions nutritionnelles restrictives ou non restrictives sur la fonction et la structure du cerveau et ce, à plus long terme. C'est d'ailleurs ce que nous examinerons dans le cadre d'une étude menée dans nos laboratoires dont l'objectif est d'évaluer les déterminants neurocomportementaux de la perte et du maintien du poids de ces différentes interventions nutritionnelles. Cette étude permettra de comparer les effets d'une intervention restrictive et non restrictive axée sur la satiété sur la structure et la fonction cérébrale en réponse à des stimuli alimentaires dans des régions impliquées dans la récompense, la valeur attribuée aux aliments et le contrôle cognitif. En perspective, il serait intéressant d'évaluer dans un deuxième temps si ces interventions nutritionnelles peuvent améliorer l'intégrité de la MB du genou droit du corps identifié dans notre méta-analyse.

D'autres études ont examiné l'impact des interventions axées sur l'activité physique sur l'intégrité de la MB. À titre d'exemple, une étude qui incluait 70 adultes âgés entre 55 et 80 ans et sédentaires a montré des changements de la FA dans les cortex frontal et temporal un an après le début d'un programme de marche comparativement à un programme d'exercices d'étirement [218]. Cette étude a également rapporté une amélioration de la mémoire à court terme seulement pour le groupe ayant effectué le programme de marche. Ces résultats suggèrent que des interventions ciblant l'amélioration de la santé cardiorespiratoire ont le potentiel de renverser les altérations cérébrales associées à l'obésité, supportant ainsi l'hypothèse que l'obésité et les désordres métaboliques associés sont les précurseurs de ces altérations cérébrales.

La chirurgie bariatrique représente actuellement un traitement efficace pouvant entraîner une perte de poids significative et une résolution des désordres métaboliques chez les individus avec une obésité sévère [219, 220]. De plus, la chirurgie bariatrique entraîne une diminution significative de certains facteurs d'inflammation, dont la CRP et l'IL-6 [221], des changements d'hormones intestinales potentiellement impliquées dans le maintien de la perte de poids [222], des changements du microbiote [223] et des améliorations des performances cognitives incluant la mémoire, les fonctions exécutives et l'attention [224–228]. La chirurgie bariatrique s'avère donc un modèle intéressant pour examiner si une amélioration des désordres métaboliques permet de renverser les altérations neuroanatomiques et neurofonctionnelles observées dans un contexte d'obésité.

Une récente étude d'IRM effectuée dans nos laboratoires a d'ailleurs montré une augmentation étendue de la densité de MG, notamment dans le cervelet, les lobes temporal et occipital, les hippocampes, les insulas et les amygdales 4 et 12 mois après la chirurgie bariatrique, et la densité de MB a augmenté de façon encore plus importante dans plusieurs régions du cerveau, surtout au niveau du cervelet, du tronc cérébral et du corps calleux [229]. Ces changements de densité de MG et MB ont également été observés dans d'autres études et étaient significativement associés à la perte de poids et l'amélioration des altérations métaboliques [230, 231]. Plus récemment, une étude de notre laboratoire a également montré que l'âge cérébral estimé, un marqueur de la santé cérébral, s'améliore à 12 et 24 mois suivant la chirurgie bariatrique comparativement à l'âge cérébral estimé avant la chirurgie [232]. Cette récupération rapide de la densité de la MB et de la MG ainsi que l'amélioration de l'âge cérébral après la chirurgie suggèrent une certaine plasticité des structures du cerveau après une perte de poids et une amélioration des altérations métaboliques. Les mécanismes impliqués dans ces changements sont encore incompris. Toutefois, il a été suggéré qu'ils soient similaires aux mécanismes potentiels impliqués dans la relation entre l'obésité et les altérations cérébrales [50]. Des études supplémentaires sont également nécessaires pour mieux comprendre ces changements structurels de la MG et la MB et leurs implications dans les changements cognitifs et la régulation de la prise alimentaire après la chirurgie bariatrique.

Ces découvertes ont amené à postuler l'hypothèse que les changements métaboliques et inflammatoires observés après la chirurgie bariatrique améliorent l'intégrité de la MB, la connectivité fonctionnelle entre les différentes régions du cerveau et les performances cognitives. Puisque notre étude montrant des changements au niveau de la densité de la MB après la chirurgie ne permettait pas de quantifier les changements au niveau de l'organisation et l'intégrité des faisceaux de la MB, nous avons débuté une autre étude d'IRM en chirurgie bariatrique (étude Neurocognition). Celle-ci est présentement en cours et permettra de caractériser les changements de l'intégrité de la MB, la connectivité fonctionnelle entre les régions de MG, les atteintes cérébrales de type vasculaire et la vascularisation cérébrale après la chirurgie. Cette étude comprend

notamment des séquences d'IRM de diffusion, d'IRM fonctionnelle au repos permettant d'explorer la connectivité entre les régions cérébrales, d'IRM T2-FLAIR pour caractériser les lésions de type vasculaire et d'IRM *Time-of-Flight* afin de visualiser la vascularisation cérébrale. L'hypothèse est que la perte de poids et l'amélioration des altérations métaboliques et inflammatoires observées après la chirurgie sont associées à des changements de l'intégrité de la MB, des améliorations de la connectivité entre des régions impliquées dans la récompense et le contrôle de soi, des réductions de lésions de type vasculaire au niveau cérébral et une amélioration de la vascularisation cérébrale. De plus, grâce à des mesures de performances cognitives avant et après la chirurgie, il sera possible de vérifier si ces changements cérébraux sont associés aux changements de performances cognitives après la chirurgie. Nous pourrions utiliser les résultats de notre méta-analyse pour vérifier si les altérations de ce faisceau de MB observées avec l'obésité sont renversées après la chirurgie bariatrique et associées aux changements des performances cognitives. Bien que cette étude ne permette pas d'évaluer le lien de causalité entre l'obésité et les altérations cognitives, la démonstration que la chirurgie bariatrique peut renverser les anomalies cérébrales associées à l'obésité permettra d'élaborer des pistes de prévention et d'améliorer la prise en charge des individus présentant de l'obésité sévère. Ces travaux pourront également démontrer l'importance de la sphère neurocomportementale dans le traitement de l'obésité.

Tel que mentionné précédemment, la réponse aux interventions de perte de poids est très hétérogène, et ce, même après une chirurgie bariatrique [233]. Dans les travaux futurs, il serait intéressant d'évaluer si certaines caractéristiques neurocomportementales initiales peuvent prédire la réussite à une intervention de perte poids ou favoriser le regain de poids. Il sera possible d'évaluer cette question à l'aide d'analyse de prédiction sur nos cohortes en chirurgie bariatrique. En lien avec les résultats de notre méta-analyse et les autres études sur le sujet, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'une valeur de FA moindre dans le genou droit du corps calleux et un volume de MG réduit au niveau du cortex préfrontal, une région impliquée dans le contrôle cognitif, pourraient favoriser le regain du poids suivant cette intervention. Si c'est le cas, ceci viendra appuyer l'hypothèse que des altérations cérébrales peuvent faire perdurer l'obésité.

Une autre perspective de recherche intéressante serait de comparer l'effet des différentes interventions visant l'amélioration des désordres métaboliques et la perte de poids sur la structure et la fonction du cerveau. À titre d'exemple, une étude récente a comparé l'activité cérébrale en réponse à des stimuli alimentaires chez 19 participants ayant reçu une diète restrictive pendant 4 semaines et 16 participants ayant subi une chirurgie bariatrique de type dérivation gastrique [234]. L'étude a montré que l'activité cérébrale diffère selon le type d'intervention, ce qui suggère que certaines interventions pourraient faciliter le maintien du poids via des changements neurocomportementaux spécifiques. Toutefois, de plus amples études sont nécessaires.

Les trajectoires qui mènent à l'obésité sont complexes, multifactorielles et très hétérogènes. Le rôle du cerveau dans la présence et le développement de l'obésité varie probablement d'un individu à l'autre et certaines caractéristiques neurologiques pourraient expliquer pourquoi certains individus sont plus susceptibles de prendre du poids dans notre environnement actuel et à répondre moins favorablement aux interventions de perte de poids. Ainsi, il est essentiel de tenir compte des facteurs neurocomportementaux qui influencent la régulation de la prise alimentaire et la physiopathologie de l'obésité. D'ailleurs, Acosta et al. ont récemment testé différentes interventions pharmacologiques adaptées selon le phénotype de la pathogenèse de l'obésité [235]. Les auteurs ont classé les participants selon quatre phénotypes : i) un cerveau affamé (*hungry brain*), ii) une vidange intestinale rapide menant à un intestin affamé (*hungry gut*), iii) une alimentation émotionnelle (*emotional hunger*), et iv) un métabolisme de dépense énergétique plus lent (*slow burn*). Les auteurs ont montré qu'une intervention pharmacologique ajustée selon le phénotype de l'individu génère une perte de poids plus importante après 12 mois comparativement aux individus traités à partir d'une intervention pharmacologique aléatoire. Il serait également intéressant d'adapter les interventions non pharmacologiques selon le phénotype de l'individu. À titre d'exemple, il pourrait être intéressant de tester si une intervention avec des aliments rassasiants induit une plus grande perte de poids qu'une autre intervention chez les individus avec un intestin affamé. Par ailleurs, une intervention comportementale pourrait mener à de meilleurs résultats chez les individus avec un phénotype d'alimentation émotionnelle. Bien que des études supplémentaires soient nécessaires, l'individualisation des interventions en fonction des caractéristiques neurométaboliques initiales des individus semble une avenue de recherche très prometteuse pour le traitement de l'obésité.

Bien que ces travaux soient essentiels pour améliorer notre compréhension de l'étiologie de l'obésité, ces résultats pourraient involontairement favoriser sa stigmatisation. Il devient donc essentiel de faire preuve de prudence quant aux messages divulgués. Pour communiquer ces informations de manière bienveillante, il serait intéressant de mettre en place une étude qualitative en collaboration avec des patients partenaires pour évaluer les perceptions et les sentiments des individus visés par ces résultats. De cette façon, il sera possible d'utiliser ces résultats de recherche pour sensibiliser la population de manière appropriée sur l'impact de l'obésité et des altérations métaboliques sur la santé cérébrale.

Conclusion générale

En conclusion, la méta-analyse présentée au Chapitre 1 a démontré que l'obésité est associée à une diminution de l'intégrité de la MB dans le genou droit du corps calleux, un faisceau qui relie les régions préfrontale et orbitofrontale droit impliquées dans les fonctions cognitives, les processus de récompense et la régulation des émotions. Ces résultats ont permis de mieux caractériser les altérations cérébrales associées à l'obésité et pourront guider les prochaines études qui viseront à évaluer le lien entre l'obésité, la régulation de

la prise alimentaire et les altérations cognitives. Les recherches sur les altérations cérébrales et la cognition dans un contexte d'obésité sont d'une importance légitime dans notre environnement que l'on qualifie d'obésogène et où les maladies neurodégénératives sont de plus en plus présentes dans la population vieillissante. L'ensemble de ces recherches permettront de mieux comprendre l'impact de l'obésité et des altérations métaboliques associées à la santé du cerveau, d'adapter nos interventions auprès de la population présentant de l'obésité et de démontrer l'importance de la sphère neurocomportementale dans la prévention et la prise en charge de cette condition. Ceci permettra le développement de trajectoires de soins qui tiennent compte des caractéristiques neurocomportementales des individus. En plus d'améliorer les connaissances dans le domaine de l'obésité et la nutrition, ces recherches pourront servir à sensibiliser la population aux effets de l'obésité et des altérations métaboliques sur la santé cérébrale.

Bibliographie

1. World Health Organization. (2021, June 9). Obesity and overweight. Retrieved June 9, 2020, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Wharton, S., Lau, D. C. W., Vallis, M., Sharma, A. M., Biertho, L., Campbell-Scherer, D., ... Wicklum, S. (2020). Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*, *192*(31), E875–E891. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>
3. Obesity Canada, S. (2020). Obesity in Canada. *Obesity Canada*. Retrieved May 30, 2022, from <https://obesitycanada.ca/obesity-in-canada/>
4. Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H., & Graubard, B. I. (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, *309*(1), 71–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.113905>
5. Guh, D. P., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. L., & Anis, A. H. (2009). The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*, *9*, 88. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88>
6. Vazquez, G., Duval, S., Jacobs, D. R., & Silventoinen, K. (2007). Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiologic Reviews*, *29*, 115–128. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxm008>
7. Kramer, C. K., Zinman, B., & Retnakaran, R. (2013). Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, *159*(11), 758–769. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008>
8. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M. G., Commerford, P., ... INTERHEART Study Investigators. (2005). Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet (London, England)*, *366*(9497), 1640–1649. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67663-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67663-5)
9. De Lorenzo, A., Gratteri, S., Gualtieri, P., Cammarano, A., Bertucci, P., & Di Renzo, L. (2019). Why primary obesity is a disease? *Journal of Translational Medicine*, *17*(1), 169. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1919-y>
10. Grundy, S. M., Neeland, I. J., Turer, A. T., & Vega, G. L. (2013). Waist circumference as measure of abdominal fat compartments. *Journal of Obesity*, *2013*, 454285. <https://doi.org/10.1155/2013/454285>
11. Cerhan, J. R., Moore, S. C., Jacobs, E. J., Kitahara, C. M., Rosenberg, P. S., Adami, H.-O., ... Berrington de Gonzalez, A. (2014). A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clinic Proceedings*, *89*(3), 335–345. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.011>
12. Tchernof, A., & Després, J.-P. (2013). Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiological Reviews*, *93*(1), 359–404. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011>
13. Després, J.-P. (2012). Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*, *126*(10), 1301–1313. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264>
14. Neeland, I. J., Poirier, P., & Després, J.-P. (2018). Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*, *137*(13), 1391–1406. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029617>
15. Neeland, I. J., Ross, R., Després, J.-P., Matsuzawa, Y., Yamashita, S., Shai, I., ... International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. (2019). Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, *7*(9), 715–725. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1)
16. Maurovich-Horvat, P., Massaro, J., Fox, C. S., Moselewski, F., O'Donnell, C. J., & Hoffmann, U. (2007). Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. *International Journal of Obesity (2005)*, *31*(3), 500–506. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803454>
17. Wells, J. C. K., & Fewtrell, M. S. (2006). Measuring body composition. *Archives of Disease in Childhood*, *91*(7), 612–617. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.085522>

18. Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., ... AlkaMeSy Study Group. (2010). Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 33(4), 920–922. <https://doi.org/10.2337/dc09-1825>
19. Jablonowska-Lietz, B., Wrzosek, M., Włodarczyk, M., & Nowicka, G. (2017). New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiologia Polska*, 75(11), 1185–1191. <https://doi.org/10.5603/KP.a2017.0149>
20. Sharma, A. M., & Campbell-Scherer, D. L. (2017). Redefining obesity: Beyond the numbers. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 25(4), 660–661. <https://doi.org/10.1002/oby.21801>
21. Atlantis, E., SahebolaMRI, M., Cheema, B. S., & Williams, K. (2020). Usefulness of the Edmonton Obesity Staging System for stratifying the presence and severity of weight-related health problems in clinical and community settings: A rapid review of observational studies. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 21(11), e13120. <https://doi.org/10.1111/obr.13120>
22. Frühbeck, G., Busetto, L., Dicker, D., Yumuk, V., Goossens, G. H., Hebebrand, J., ... Toplak, H. (2019). The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obesity Facts*, 12(2), 131–136. <https://doi.org/10.1159/000497124>
23. Garvey, W. T., & Mechanick, J. I. (2020). Proposal for a Scientifically Correct and Medically Actionable Disease Classification System (ICD) for Obesity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 28(3), 484–492. <https://doi.org/10.1002/oby.22727>
24. Mechanick, J. I., Hurley, D. L., & Garvey, W. T. (2017). ADIPOSITY-BASED CHRONIC DISEASE AS A NEW DIAGNOSTIC TERM: THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 23(3), 372–378. <https://doi.org/10.4158/EP161688.PS>
25. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet (London, England)*, 390(10113), 2627–2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
26. Twells, L. K., Janssen, I., & Kuk, J. L. (2020). Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines Epidemiology: *Epidemiology of Adult Obesity*, 1–8.
27. Public Health Agency of Canada & Canadian Institute for Health Information. (2011). *Obesity in Canada: a joint report from the Public Health Agency of Canada and the Canadian Institute for Health Information*. Ottawa: Public Health Agency of Canada : Canadian Institute for Health Information. Retrieved from <https://www.deslibris.ca/ID/228976>
28. Angelantonio, E. D., Bhupathiraju, S. N., Wormser, D., Gao, P., Kaptoge, S., Gonzalez, A. B. de, ... Hu, F. B. (2016). Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*, 388(10046), 776–786. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1)
29. OECD. (2017). OECD Obesity Update. *Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)*. Paris: OECD 2017. Retrieved January 25, 2022, from <https://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>
30. OECD. (2019). *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention*. OECD. <https://doi.org/10.1787/67450d67-en>
31. Cawley, J., Biener, A., Meyerhoefer, C., Ding, Y., Zvenyach, T., Smolarz, B. G., & Ramasamy, A. (2021). Direct medical costs of obesity in the United States and the most populous states. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 27(3), 354–366. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.20410>
32. Kastanias, P., Mackenzie, K., Robinson, S., & Wang, W. (2017). Medical Complications Resulting from Severe Obesity. In S. Sockalingam & R. Hawa (Eds.), *Psychiatric Care in Severe Obesity: An Interdisciplinary Guide to Integrated Care* (pp. 49–73). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42536-8_5
33. Sharma, A. M. (2010). M, M, M & M: a mnemonic for assessing obesity. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 11(11), 808–809. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00766.x>

34. Yang, Y., Shields, G. S., Guo, C., & Liu, Y. (2018). Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *84*, 225–244. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.020>
35. Morys, F., Dadar, M., & Dagher, A. (2021). Association Between Midlife Obesity and Its Metabolic Consequences, Cerebrovascular Disease, and Cognitive Decline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *106*(10), e4260–e4274. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab135>
36. Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., ... Miele, C. (2019). Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(9), E2358. <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
37. Sun, K., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2011). Adipose tissue remodeling and obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, *121*(6), 2094–2101. <https://doi.org/10.1172/JCI45887>
38. Shin, J., Pelletier, S., Richer, L., Pike, G. B., Gaudet, D., Paus, T., & Pausova, Z. (2020). Adiposity-related insulin resistance and thickness of the cerebral cortex in middle-aged adults. *Journal of neuroendocrinology*, *32*(12), e12921. <https://doi.org/10.1111/jne.12921>
39. Bernardes, G., IJzerman, R. G., Ten Kulve, J. S., Barkhof, F., Diamant, M., Veltman, D. J., ... van Duinkerken, E. (2018). Cortical and subcortical gray matter structural alterations in normoglycemic obese and type 2 diabetes patients: relationship with adiposity, glucose, and insulin. *Metabolic brain disease*, *33*(4), 1211–1222. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0223-5>
40. Spannella, F., Giulietti, F., Di Pentima, C., & Sarzani, R. (2019). Prevalence and Control of Dyslipidemia in Patients Referred for High Blood Pressure: The Disregarded “Double-Trouble” Lipid Profile in Overweight/Obese. *Advances in Therapy*, *36*(6), 1426–1437. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00941-6>
41. Dorrance, A. M., Matin, N., & Pires, P. W. (2014). The Effects of Obesity on the Cerebral Vasculature. *Current vascular pharmacology*, *12*(3), 462–472.
42. Allen, B., Muldoon, M. F., Gianaros, P. J., & Jennings, J. R. (2016). Higher Blood Pressure Partially Links Greater Adiposity to Reduced Brain White Matter Integrity. *American Journal of Hypertension*, *29*(9), 1029–1037. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw026>
43. Cipolla, M. J., Liebeskind, D. S., & Chan, S.-L. (2018). The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *38*(12), 2129–2149. <https://doi.org/10.1177/0271678X18800589>
44. Guillemot-Legrís, O., & Muccioli, G. G. (2017). Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends in Neurosciences*, *40*(4), 237–253. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.005>
45. Novo, A. M., & Batista, S. (2017). Multiple Sclerosis: Implications of Obesity in Neuroinflammation. *Advances in Neurobiology*, *19*, 191–210. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63260-5_8
46. Moreno-Navarrete, J. M., Blasco, G., Puig, J., Biarnés, C., Rivero, M., Gich, J., ... Fernández-Real, J. M. (2017). Neuroinflammation in obesity: circulating lipopolysaccharide-binding protein associates with brain structure and cognitive performance. *International Journal of Obesity (2005)*, *41*(11), 1627–1635. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.162>
47. Verstynen, T. D., Weinstein, A., Erickson, K. I., Sheu, L. K., Marsland, A. L., & Gianaros, P. J. (2013). Competing physiological pathways link individual differences in weight and abdominal adiposity to white matter microstructure. *NeuroImage*, *79*, 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.075>
48. Cazettes, F., Cohen, J. I., Yau, P. L., Talbot, H., & Convit, A. (2011). Obesity-mediated inflammation may damage the brain circuit that regulates food intake. *Brain Research*, *1373*, 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.12.008>
49. García-García, I., Michaud, A., Jurado, M. Á., Dagher, A., & Morys, F. (2022). Mechanisms linking obesity and its metabolic comorbidities with cerebral grey and white matter changes. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09706-5>
50. Nota, M. H. C., Vreeken, D., Wiesmann, M., Aarts, E. O., Hazebroek, E. J., & Kiliaan, A. J. (2020). Obesity affects brain structure and function- rescue by bariatric surgery? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *108*, 646–657. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.11.025>
51. Bjornsdottir, E., Keenan, B. T., Eysteinsdottir, B., Arnardottir, E. S., Janson, C., Gislason, T., ... Benediktsdottir, B. (2015). Quality of life among untreated sleep apnea patients compared with the general

- population and changes after treatment with positive airway pressure. *Journal of Sleep Research*, 24(3), 328–338. <https://doi.org/10.1111/jsr.12262>
52. Narouze, S., & Souzdalnitski, D. (2015). Obesity and chronic pain: systematic review of prevalence and implications for pain practice. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 40(2), 91–111. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000218>
 53. Singh, M., Gupta, N., & Kumar, R. (2016). Effect of obesity and metabolic syndrome on severity, quality of life, sleep quality and inflammatory markers in patients of asthma in India. *Pneumonologia I Alergologia Polska*, 84(5), 258–264. <https://doi.org/10.5603/PiAP.2016.0032>
 54. Zacharias, H. U., Weihs, A., Habes, M., Wittfeld, K., Frenzel, S., Rashid, T., ... Grabe, H. J. (2021). Association Between Obstructive Sleep Apnea and Brain White Matter Hyperintensities in a Population-Based Cohort in Germany. *JAMA Network Open*, 4(10), e2128225. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28225>
 55. Shi, Y., Chen, L., Chen, T., Li, L., Dai, J., Lui, S., ... Gong, Q. (2017). A Meta-analysis of Voxel-based Brain Morphometry Studies in Obstructive Sleep Apnea. *Scientific Reports*, 7(1), 10095. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09319-6>
 56. Maresky, H. S., Shpirer, I., Klar, M. M., Levitt, M., Sasson, E., & Tal, S. (2019). Continuous positive airway pressure alters brain microstructure and perfusion patterns in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*, 57, 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.12.027>
 57. WHO. (2018). Mental health: strengthening our response. Retrieved May 11, 2022, from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
 58. Herpertz, S., Burgmer, R., Stang, A., de Zwaan, M., Wolf, A. M., Chen-Stute, A., ... Senf, W. (2006). Prevalence of mental disorders in normal-weight and obese individuals with and without weight loss treatment in a German urban population. *Journal of Psychosomatic Research*, 61(1), 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.10.003>
 59. Sarwer, D. B., & Polonsky, H. M. (2016). The Psychosocial Burden of Obesity. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 45(3), 677–688. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.016>
 60. Villarejo, C., Fernández-Aranda, F., Jiménez-Murcia, S., Peñas-Lledó, E., Granero, R., Penelo, E., ... Menchón, J. M. (2012). Lifetime obesity in patients with eating disorders: increasing prevalence, clinical and personality correlates. *European Eating Disorders Review: The Journal of the Eating Disorders Association*, 20(3), 250–254. <https://doi.org/10.1002/erv.2166>
 61. Zhao, G., Ford, E. S., Dhingra, S., Li, C., Strine, T. W., & Mokdad, A. H. (2009). Depression and anxiety among US adults: associations with body mass index. *International Journal of Obesity (2005)*, 33(2), 257–266. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.268>
 62. Fulton, S., Décarie-Spain, L., Fioramonti, X., Guiard, B., & Nakajima, S. (2022). The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 33(1), 18–35. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.10.005>
 63. Perry, C., Guillory, T. S., & Dilks, S. S. (2021). Obesity and Psychiatric Disorders. *The Nursing Clinics of North America*, 56(4), 553–563. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2021.07.010>
 64. Hidese, S., Ota, M., Matsuo, J., Ishida, I., Hiraishi, M., Yoshida, S., ... Kunugi, H. (2018). Association of obesity with cognitive function and brain structure in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 225, 188–194. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.028>
 65. Voon, V., Derbyshire, K., Rück, C., Irvine, M. A., Worbe, Y., Enander, J., ... Bullmore, E. T. (2015). Disorders of compulsivity: A common bias towards learning habits. *Molecular Psychiatry*, 20(3), 345–352. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.44>
 66. Spahlholz, J., Baer, N., König, H.-H., Riedel-Heller, S. G., & Luck-Sikorski, C. (2016). Obesity and discrimination - a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 17(1), 43–55. <https://doi.org/10.1111/obr.12343>
 67. Weinberger, N.-A., Kersting, A., Riedel-Heller, S. G., & Luck-Sikorski, C. (2017). Body Dissatisfaction in Individuals with Obesity Compared to Normal-Weight Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Facts*, 9(6), 424–441. <https://doi.org/10.1159/000454837>

68. Pearl, R. L., & Puhl, R. M. (2018). Weight bias internalization and health: a systematic review. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 19(8), 1141–1163. <https://doi.org/10.1111/obr.12701>
69. APA Dictionary of Psychology. (2022). Retrieved May 16, 2022, from <https://dictionary.apa.org/>
70. Anand, S. S., Friedrich, M. G., Lee, D. S., Awadalla, P., Després, J. P., Desai, D., ... Canadian Alliance of Healthy Hearts and Minds (CAHHM) and the Prospective Urban and Rural Epidemiological (PURE) Study Investigators. (2022). Evaluation of Adiposity and Cognitive Function in Adults. *JAMA network open*, 5(2), e2146324. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.46324>
71. Prickett, C., Brennan, L., & Stolwyk, R. (2015). Examining the relationship between obesity and cognitive function: a systematic literature review. *Obesity Research & Clinical Practice*, 9(2), 93–113. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.05.001>
72. Restivo, M. R., McKinnon, M. C., Frey, B. N., Hall, G. B., Syed, W., & Taylor, V. H. (2017). The impact of obesity on neuropsychological functioning in adults with and without major depressive disorder. *PLoS One*, 12(5), e0176898. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176898>
73. Smith, E., Hay, P., Campbell, L., & Trollor, J. N. (2011). A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. *Obesity Reviews*, 12(9), 740–755. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00920.x>
74. Stanek, K. M., Strain, G., Devlin, M., Cohen, R., Paul, R., Crosby, R. D., ... Gunstad, J. (2013). Body mass index and neurocognitive functioning across the adult lifespan. *Neuropsychology*, 27(2), 141–151. <https://doi.org/10.1037/a0031988>
75. Gardener, H., Caunca, M., Dong, C., Cheung, Y. K., Rundek, T., Elkind, M. S. V., ... Sacco, R. L. (2020). Obesity Measures in Relation to Cognition in the Northern Manhattan Study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 78(4), 1653–1660. <https://doi.org/10.3233/JAD-201071>
76. Cheke, L. G., Simons, J. S., & Clayton, N. S. (2016). Higher body mass index is associated with episodic memory deficits in young adults. *Quarterly Journal of Experimental Psychology (2006)*, 69(11), 2305–2316. <https://doi.org/10.1080/17470218.2015.1099163>
77. Hartanto, A., Yong, J. C., & Toh, W. X. (2019). Bidirectional Associations between Obesity and Cognitive Function in Midlife Adults: A Longitudinal Study. *Nutrients*, 11(10), E2343. <https://doi.org/10.3390/nu11102343>
78. Olivo, G., Gour, S., & Schiöth, H. B. (2019). Low neuroticism and cognitive performance are differently associated to overweight and obesity: A cross-sectional and longitudinal UK Biobank study. *Psychoneuroendocrinology*, 101, 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.014>
79. Kesse-Guyot, E., Andreeva, V. A., Touvier, M., Jeandel, C., Ferry, M., Hercberg, S., ... SU.VI.MAX 2 Research Group. (2015). Overall and abdominal adiposity in midlife and subsequent cognitive function. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 19(2), 183–189. <https://doi.org/10.1007/s12603-014-0508-2>
80. Husted, M., Seiss, E., & Banks, A. P. (2019). The relationship between dietary restraint and deficits in reasoning about causes of obesity. *Psychology & Health*, 34(12), 1504–1522. <https://doi.org/10.1080/08870446.2019.1623890>
81. Watson, P., & Le Pelley, M. E. (2021). A meta-analysis of the relationship between eating restraint, impaired cognitive control and cognitive bias to food in non-clinical samples. *Clinical Psychology Review*, 89, 102082. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102082>
82. Arnoldussen, I. A. C., Kiliaan, A. J., & Gustafson, D. R. (2014). Obesity and dementia: adipokines interact with the brain. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(12), 1982–1999. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.002>
83. Miller, A. A., & Spencer, S. J. (2014). Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. *Brain, Behavior, and Immunity*, 42, 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.001>
84. Nguyen, J. C. D., Killcross, A. S., & Jenkins, T. A. (2014). Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Frontiers in Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00375>

85. Anstey, K. J., Cherbuin, N., Budge, M., & Young, J. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*, *12*(5), e426–e437. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x>
86. Pedditzi, E., Peters, R., & Beckett, N. (2016). The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age and Ageing*, *45*(1), 14–21. <https://doi.org/10.1093/ageing/afv151>
87. Chuang, Y.-F., An, Y., Bilgel, M., Wong, D. F., Troncoso, J. C., O'Brien, R. J., ... Thambisetty, M. (2016). Midlife adiposity predicts earlier onset of Alzheimer's dementia, neuropathology and presymptomatic cerebral amyloid accumulation. *Molecular Psychiatry*, *21*(7), 910–915. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.129>
88. Jones, A., Hardman, C. A., Lawrence, N., & Field, M. (2018). Cognitive training as a potential treatment for overweight and obesity: A critical review of the evidence. *Appetite*, *124*, 50–67. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.05.032>
89. Burkhauser, R. V., & Cawley, J. (2008). Beyond BMI: the value of more accurate measures of fatness and obesity in social science research. *Journal of Health Economics*, *27*(2), 519–529. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2007.05.005>
90. Blüher, M. (2019). Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews. Endocrinology*, *15*(5), 288–298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
91. Garvey, W. T. (2022). Is Obesity or Adiposity-Based Chronic Disease Curable: The Set Point Theory, the Environment, and Second-Generation Medications. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, *28*(2), 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.11.082>
92. Folkvord, F., & Hermans, R. C. J. (2020). Food Marketing in an Obesogenic Environment: a Narrative Overview of the Potential of Healthy Food Promotion to Children and Adults. *Current Addiction Reports*, *7*(4), 431–436. <https://doi.org/10.1007/s40429-020-00338-4>
93. Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., ... Speliotes, E. K. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, *518*(7538), 197–206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>
94. Vainik, U., Baker, T. E., Dadar, M., Zeighami, Y., Michaud, A., Zhang, Y., ... Dagher, A. (2018). Neurobehavioral correlates of obesity are largely heritable. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*(37), 9312–9317. <https://doi.org/10.1073/pnas.1718206115>
95. Drake, A. J., & Reynolds, R. M. (2010). Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction (Cambridge, England)*, *140*(3), 387–398. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0077>
96. Na, X., Phelan, N. E., Tadros, M. R., Wu, Z., Andres, A., Badger, T. M., ... Ou, X. (2021). Maternal Obesity during Pregnancy is Associated with Lower Cortical Thickness in the Neonate Brain. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *42*(12), 2238–2244. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7316>
97. Jansen, A., Houben, K., & Roefs, A. (2015). A Cognitive Profile of Obesity and Its Translation into New Interventions. *Frontiers in Psychology*, *6*, 1807. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01807>
98. O'Rahilly, S., & Farooqi, I. S. (2008). Human Obesity: A Heritable Neurobehavioral Disorder That Is Highly Sensitive to Environmental Conditions. *Diabetes*, *57*(11), 2905–2910. <https://doi.org/10.2337/db08-0210>
99. Berthoud, H.-R., Münzberg, H., & Morrison, C. D. (2017). Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology*, *152*(7), 1728–1738. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.050>
100. Caron, A., & Jane Michael, N. (2021). New Horizons: Is Obesity a Disorder of Neurotransmission? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *106*(12), e4872–e4886. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab421>
101. Shefer, G., Marcus, Y., & Stern, N. (2013). Is obesity a brain disease? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10 Pt 2), 2489–2503. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.015>
102. Berthoud, H.-R. (2011). Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Current Opinion in Neurobiology*, *21*(6), 888–896. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.004>

103. Blumenfeld, H. (2010). *Neuroanatomy through Clinical Cases* (2 édition.). Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates is an imprint of Oxford University Press.
104. Bonilha, L., Gleichgerrcht, E., Nesland, T., Rorden, C., & Fridriksson, J. (2015). Gray Matter Axonal Connectivity Maps. *Frontiers in Psychiatry*, 6. Retrieved from <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2015.00035>
105. Almeida, R. G., & Lyons, D. A. (2017). On Myelinated Axon Plasticity and Neuronal Circuit Formation and Function. *The Journal of Neuroscience*, 37(42), 10023–10034. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3185-16.2017>
106. Farr, O. M., Li, C. R., & Mantzoros, C. S. (2016). Central Nervous System Regulation of Eating: Insights from Human Brain Imaging. *Metabolism: clinical and experimental*, 65(5), 699–713. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.02.002>
107. Dagher, A. (2012). Functional brain imaging of appetite. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 23(5), 250–260. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.02.009>
108. Plassmann, H., Schelski, D. S., Simon, M.-C., & Koban, L. (2022). How we decide what to eat: Toward an interdisciplinary model of gut-brain interactions. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science*, 13(1), e1562. <https://doi.org/10.1002/wcs.1562>
109. Ferrario, C. R., Labouèbe, G., Liu, S., Nieh, E. H., Routh, V. H., Xu, S., & O'Connor, E. C. (2016). Homeostasis Meets Motivation in the Battle to Control Food Intake. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(45), 11469–11481. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2338-16.2016>
110. Najam, S. S., Zglinicki, B., Vinnikov, I. A., & Konopka, W. (2019). MicroRNAs in the hypothalamic control of energy homeostasis. *Cell and Tissue Research*, 375(1), 173–177. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2876-0>
111. Bonnavion, P., Mickelsen, L. E., Fujita, A., de Lecea, L., & Jackson, A. C. (2016). Hubs and spokes of the lateral hypothalamus: cell types, circuits and behaviour. *The Journal of Physiology*, 594(22), 6443–6462. <https://doi.org/10.1113/JP271946>
112. Leinninger, G. M., Jo, Y.-H., Leshan, R. L., Louis, G. W., Yang, H., Barrera, J. G., ... Myers, M. G. (2009). Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metabolism*, 10(2), 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.06.011>
113. Hawkins, M. a. W., Colaizzi, J., Gunstad, J., Hughes, J. W., Mullins, L. L., Betts, N., ... Lovallo, W. R. (2018). Cognitive and Self-regulatory Mechanisms of Obesity Study (COSMOS): Study protocol for a randomized controlled weight loss trial examining change in biomarkers, cognition, and self-regulation across two behavioral treatments. *Contemporary Clinical Trials*, 66, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2017.12.010>
114. Sáinz, N., Barrenetxe, J., Moreno-Aliaga, M. J., & Martínez, J. A. (2015). Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 64(1), 35–46. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.015>
115. Gruzdeva, O., Borodkina, D., Uchasova, E., Dyleva, Y., & Barbarash, O. (2019). Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 191–198. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S182406>
116. Kälin, S., Heppner, F. L., Bechmann, I., Prinz, M., Tschöp, M. H., & Yi, C.-X. (2015). Hypothalamic innate immune reaction in obesity. *Nature Reviews. Endocrinology*, 11(6), 339–351. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.48>
117. Thaler, J. P., Guyenet, S. J., Dorfman, M. D., Wisse, B. E., & Schwartz, M. W. (2013). Hypothalamic Inflammation: Marker or Mechanism of Obesity Pathogenesis? *Diabetes*, 62(8), 2629–2634. <https://doi.org/10.2337/db12-1605>
118. Farooqi, S., & O'Rahilly, S. (2006). Genetics of obesity in humans. *Endocrine Reviews*, 27(7), 710–718. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0040>
119. Loos, R. J. F., & Yeo, G. S. H. (2022). The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics*, 23(2), 120–133. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>

120. Johnson, P. M., & Kenny, P. J. (2010). Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature Neuroscience*, *13*(5), 635–641. <https://doi.org/10.1038/nn.2519>
121. Kenny, P. J., Voren, G., & Johnson, P. M. (2013). Dopamine D2 receptors and striatopallidal transmission in addiction and obesity. *Current Opinion in Neurobiology*, *23*(4), 535–538. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.04.012>
122. Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., & Small, D. M. (2008). Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by Taq1A A1 allele. *Science (New York, N.Y.)*, *322*(5900), 449–452. <https://doi.org/10.1126/science.1161550>
123. Wang, G. J., Volkow, N. D., Logan, J., Pappas, N. R., Wong, C. T., Zhu, W., ... Fowler, J. S. (2001). Brain dopamine and obesity. *Lancet (London, England)*, *357*(9253), 354–357. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03643-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03643-6)
124. Kroemer, N. B., & Small, D. M. (2016). Fuel not fun: Reinterpreting attenuated brain responses to reward in obesity. *Physiology & Behavior*, *162*, 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.04.020>
125. Kenny, P. J. (2011). Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron*, *69*(4), 664–679. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.016>
126. Stice, E., Yokum, S., Burger, K. S., Epstein, L. H., & Small, D. M. (2011). Youth at risk for obesity show greater activation of striatal and somatosensory regions to food. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *31*(12), 4360–4366. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6604-10.2011>
127. Michaud, A., Vainik, U., Garcia-Garcia, I., & Dagher, A. (2017). Overlapping Neural Endophenotypes in Addiction and Obesity. *Frontiers in Endocrinology*, *8*, 127. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00127>
128. Vainik, U., Dagher, A., Dubé, L., & Fellows, L. K. (2013). Neurobehavioural correlates of body mass index and eating behaviours in adults: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(3), 279–299. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.008>
129. Jasinska, A. J., Yasuda, M., Burant, C. F., Gregor, N., Khatri, S., Sweet, M., & Falk, E. B. (2012). Impulsivity and inhibitory control deficits are associated with unhealthy eating in young adults. *Appetite*, *59*(3), 738–747. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.08.001>
130. Segura-Serralta, M., Ciscar, S., Blasco, L., Oltra-Cucarella, J., Roncero, M., Espert, R., ... Perpiñá, C. (2020). Contribution of executive functions to eating behaviours in obesity and eating disorders. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, *48*(6), 725–733. <https://doi.org/10.1017/S1352465820000260>
131. Wu, M., Brockmeyer, T., Hartmann, M., Skunde, M., Herzog, W., & Friederich, H.-C. (2014). Set-shifting ability across the spectrum of eating disorders and in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *44*(16), 3365–3385. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000294>
132. Favieri, F., Forte, G., & Casagrande, M. (2019). The Executive Functions in Overweight and Obesity: A Systematic Review of Neuropsychological Cross-Sectional and Longitudinal Studies. *Frontiers in Psychology*, *10*, 2126. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02126>
133. Maier, J. G., Kuhn, M., Mainberger, F., Nachtsheim, K., Guo, S., Bucsenez, U., ... Nissen, C. (2019). Sleep orchestrates indices of local plasticity and global network stability in the human cortex. *Sleep*, *42*(4). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy263>
134. Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2004). *Functional magnetic resonance imaging*. Sunderland, Mass: Sinauer Associates, Publishers.
135. Birur, B., Kraguljac, N. V., Shelton, R. C., & Lahti, A. C. (2017). Brain structure, function, and neurochemistry in schizophrenia and bipolar disorder-a systematic review of the magnetic resonance neuroimaging literature. *NPJ schizophrenia*, *3*, 15. <https://doi.org/10.1038/s41537-017-0013-9>
136. Philip, R. C. M., Dauvermann, M. R., Whalley, H. C., Baynham, K., Lawrie, S. M., & Stanfield, A. C. (2012). A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*(2), 901–942. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.10.008>
137. Zhuo, C., Li, G., Lin, X., Jiang, D., Xu, Y., Tian, H., ... Song, X. (2019). The rise and fall of MRI studies in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 335. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0680-6>

138. Daigle, K. M., Pietrzykowski, M. O., Waters, A. B., Swenson, L. P., & Gansler, D. A. (2022). Central Executive Network and Executive Function in Patients With Alzheimer's Disease and Healthy Individuals: Meta-Analysis of Structural and Functional MRI. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, appineuropsych20110279. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20110279>
139. Grover, V. P. B., Tognarelli, J. M., Crossey, M. M. E., Cox, I. J., Taylor-Robinson, S. D., & McPhail, M. J. W. (2015). Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 5(3), 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.08.001>
140. Raichle, M. E. (2009). A brief history of human brain mapping. *Trends in Neurosciences*, 32(2), 118–126. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.11.001>
141. Lizarbe, B., Campillo, B., Guadilla, I., López-Larrubia, P., & Cerdán, S. (2020). Magnetic resonance assessment of the cerebral alterations associated with obesity development. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 40(11), 2135–2151. <https://doi.org/10.1177/0271678X20941263>
142. Berger, A. (2002). Magnetic resonance imaging. *BMJ : British Medical Journal*, 324(7328), 35.
143. Midore, L. (2016, April 18). L'appareil IRM standard. *TPE - l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)*. Retrieved from <https://tpelyceebalaisepascalorsayirm.wordpress.com/2016/04/18/lappareil-irm-standard/>
144. Backhausen, L. L., Herting, M. M., Tamnes, C. K., & Vetter, N. C. (2021). Best Practices in Structural Neuroimaging of Neurodevelopmental Disorders. *Neuropsychology Review*. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09496-2>
145. Hutton, C., De Vita, E., Ashburner, J., Deichmann, R., & Turner, R. (2008). Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage*, 40(4), 1701–1710. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.027>
146. Kuperberg, G. R., Broome, M. R., McGuire, P. K., David, A. S., Eddy, M., Ozawa, F., ... Fischl, B. (2003). Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60(9), 878–888. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.9.878>
147. Lerch, J. P., Pruessner, J. C., Zijdenbos, A., Hampel, H., Teipel, S. J., & Evans, A. C. (2005). Focal decline of cortical thickness in Alzheimer's disease identified by computational neuroanatomy. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 15(7), 995–1001. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh200>
148. Mechelli, A., Price, C. J., & Ashburner, K. J. F. and J. (2005, May 31). Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Current Medical Imaging*. Retrieved November 6, 2019, from <http://www.eurekaselect.com/60128/article>
149. Bora, E., Fornito, A., Radua, J., Walterfang, M., Seal, M., Wood, S. J., ... Pantelis, C. (2011). Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophrenia Research*, 127(1), 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.020>
150. Radua, J., & Mataix-Cols, D. (2009). Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 195(5), 393–402. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.055046>
151. Li, Q., Zhao, Y., Chen, Z., Long, J., Dai, J., Huang, X., ... Gong, Q. (2020). Meta-analysis of cortical thickness abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(4), 703–712. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0563-9>
152. Radua, J., Via, E., Catani, M., & Mataix-Cols, D. (2011). Voxel-based meta-analysis of regional white-matter volume differences in autism spectrum disorder versus healthy controls. *Psychological Medicine*, 41(7), 1539–1550. <https://doi.org/10.1017/S0033291710002187>
153. Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 66(1), 259–267. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(94\)80775-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(94)80775-1)
154. Chanraud, S., Zahr, N., Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2010). MR Diffusion Tensor Imaging: A Window into White Matter Integrity of the Working Brain. *Neuropsychology review*, 20(2), 209–225. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9129-7>
155. Di, X., Azeez, A., Li, X., Haque, E., & Biswal, B. B. (2018). Disrupted focal white matter integrity in autism spectrum disorder: A voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 82, 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.11.007>

156. Suchting, R., Beard, C. L., Schmitz, J. M., Soder, H. E., Yoon, J. H., Hasan, K. M., ... Lane, S. D. (2021). A meta-analysis of tract-based spatial statistics studies examining white matter integrity in cocaine use disorder. *Addiction Biology*, 26(2), e12902. <https://doi.org/10.1111/adb.12902>
157. Wei, X., Luo, C., Li, Q., Hu, N., Xiao, Y., Liu, N., ... Gong, Q. (2020). White Matter Abnormalities in Patients With Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Diffusion Tensor Imaging Using Tract-Based Spatial Statistics. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 610962. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.610962>
158. van Velzen, L. S., Kelly, S., Isaev, D., Aleman, A., Aftanas, L. I., Bauer, J., ... Schmaal, L. (2020). White matter disturbances in major depressive disorder: a coordinated analysis across 20 international cohorts in the ENIGMA MDD working group. *Molecular Psychiatry*, 25(7), 1511–1525. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0477-2>
159. Assaf, Y., & Pasternak, O. (2008). Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *Journal of molecular neuroscience: MN*, 34(1), 51–61. <https://doi.org/10.1007/s12031-007-0029-0>
160. Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., & Field, A. S. (2007). Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, 4(3), 316–329. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.05.011>
161. Smith, S. M., Johansen-Berg, H., Jenkinson, M., Rueckert, D., Nichols, T. E., Miller, K. L., ... Behrens, T. E. J. (2007). Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics. *Nature Protocols*, 2(3), 499–503. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.45>
162. Guo, Y., Gao, F., Liu, Y., Guo, H., Yu, W., Chen, Z., ... Li, J. (2019). White Matter Microstructure Alterations in Patients With Spinal Cord Injury Assessed by Diffusion Tensor Imaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00011>
163. Laurent, J. S., Watts, R., Adise, S., Allgaier, N., Chaarani, B., Garavan, H., ... Mackey, S. (2020). Associations Among Body Mass Index, Cortical Thickness, and Executive Function in Children. *JAMA pediatrics*, 174(2), 170–177. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.4708>
164. Ronan, L., Alexander-Bloch, A., & Fletcher, P. C. (2020). Childhood Obesity, Cortical Structure, and Executive Function in Healthy Children. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 30(4), 2519–2528. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz257>
165. Beyer, F., García-García, I., Heinrich, M., Schroeter, M. L., Sacher, J., Luck, T., ... Witte, A. V. (2019). Neuroanatomical correlates of food addiction symptoms and body mass index in the general population. *Human Brain Mapping*, 40(9), 2747–2758. <https://doi.org/10.1002/hbm.24557>
166. Cho, J., Seo, S., Kim, W.-R., Kim, C., & Noh, Y. (2021). Association Between Visceral Fat and Brain Cortical Thickness in the Elderly: A Neuroimaging Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 694629. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.694629>
167. Herrmann, M. J., Tesar, A.-K., Beier, J., Berg, M., & Warrings, B. (2019). Grey matter alterations in obesity: A meta-analysis of whole-brain studies. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 20(3), 464–471. <https://doi.org/10.1111/obr.12799>
168. García-García, I., Michaud, A., Dadar, M., Zeighami, Y., Neseliler, S., Collins, D. L., ... Dagher, A. (2019). Neuroanatomical differences in obesity: meta-analytic findings and their validation in an independent dataset. *International Journal of Obesity*, 43(5), 943–951. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0164-4>
169. Chen, E. Y., Eickhoff, S. B., Giovannetti, T., & Smith, D. V. (2020). Obesity is associated with reduced orbitofrontal cortex volume: A coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage. Clinical*, 28, 102420. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102420>
170. Maayan, L., Hoogendoorn, C., Sweat, V., & Convit, A. (2011). Disinhibited eating in obese adolescents is associated with orbitofrontal volume reductions and executive dysfunction. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 19(7), 1382–1387. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.15>
171. Iceta, S., Dadar, M., Daoust, J., Scovronec, A., Leblanc, V., Pelletier, M., ... Michaud, A. (2021). Association between Visceral Adiposity Index, Binge Eating Behavior, and Grey Matter Density in Caudal Anterior Cingulate Cortex in Severe Obesity. *Brain Sciences*, 11(9), 1158. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091158>
172. Kharabian Masouleh, S., Arélin, K., Horstmann, A., Lampe, L., Kipping, J. A., Luck, T., ... Witte, A. V. (2016). Higher body mass index in older adults is associated with lower gray matter volume: implications

- for memory performance. *Neurobiology of Aging*, 40, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.12.020>
173. Franz, C. E., Xian, H., Lew, D., Hatton, S. N., Puckett, O., Whitsel, N., ... Kremen, W. S. (2019). Body mass trajectories and cortical thickness in middle-aged men: a 42-year longitudinal study starting in young adulthood. *Neurobiology of Aging*, 79, 11–21. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.003>
 174. Bobb, J. F., Schwartz, B. S., Davatzikos, C., & Caffo, B. (2014). Cross-sectional and longitudinal association of body mass index and brain volume. *Human Brain Mapping*, 35(1), 75–88. <https://doi.org/10.1002/hbm.22159>
 175. Arnoldussen, I. A. C., Gustafson, D. R., Leijssen, E. M. C., de Leeuw, F.-E., & Kiliaan, A. J. (2019). Adiposity is related to cerebrovascular and brain volumetry outcomes in the RUN DMC study. *Neurology*, 93(9), e864–e878. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008002>
 176. Yokum, S., Ng, J., & Stice, E. (2012). Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: a prospective MRI study. *International Journal of Obesity (2005)*, 36(5), 656–664. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.175>
 177. Alfaro, F. J., Gavrieli, A., Saade-Lemus, P., Lioutas, V.-A., Upadhyay, J., & Novak, V. (2018). White matter microstructure and cognitive decline in metabolic syndrome: a review of diffusion tensor imaging. *Metabolism*, 78, 52–68. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.009>
 178. Haltia, L. T., Viljanen, A., Parkkola, R., Kemppainen, N., Rinne, J. O., Nuutila, P., & Kaasinen, V. (2007). Brain white matter expansion in human obesity and the recovering effect of dieting. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(8), 3278–3284. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2495>
 179. Pannacciulli, N., Del Parigi, A., Chen, K., Le, D. S. N. T., Reiman, E. M., & Tataranni, P. A. (2006). Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage*, 31(4), 1419–1425. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.047>
 180. Walther, K., Birdsill, A. C., Glisky, E. L., & Ryan, L. (2010). Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females. *Human Brain Mapping*, 31(7), 1052–1064. <https://doi.org/10.1002/hbm.20916>
 181. Raji, C. A., Ho, A. J., Parikshak, N. N., Becker, J. T., Lopez, O. L., Kuller, L. H., ... Thompson, P. M. (2010). Brain structure and obesity. *Human Brain Mapping*, 31(3), 353–364. <https://doi.org/10.1002/hbm.20870>
 182. Ronan, L., Alexander-Bloch, A. F., Wagstyl, K., Farooqi, S., Brayne, C., Tyler, L. K., ... Fletcher, P. C. (2016). Obesity associated with increased brain age from midlife. *Neurobiology of Aging*, 47, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.010>
 183. van Bloemendaal, L., Ijzerman, R. G., Ten Kulve, J. S., Barkhof, F., Diamant, M., Veltman, D. J., & van Duinkerken, E. (2016). Alterations in white matter volume and integrity in obesity and type 2 diabetes. *Metabolic Brain Disease*, 31(3), 621–629. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9792-3>
 184. Brooks, S. J., Benedict, C., Burgos, J., Kempton, M. J., Kullberg, J., Nordenskjöld, R., ... Schiöth, H. B. (2013). Late-life obesity is associated with smaller global and regional gray matter volumes: a voxel-based morphometric study. *International Journal of Obesity (2005)*, 37(2), 230–236. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.13>
 185. Gunstad, J., Paul, R. H., Cohen, R. A., Tate, D. F., Spitznagel, M. B., Grieve, S., & Gordon, E. (2008). Relationship between body mass index and brain volume in healthy adults. *The International Journal of Neuroscience*, 118(11), 1582–1593. <https://doi.org/10.1080/00207450701392282>
 186. Pflanz, C.-P., Tozer, D. J., Harshfield, E. L., Tay, J., Farooqi, S., & Markus, H. S. (2022). Central obesity is selectively associated with cerebral gray matter atrophy in 15,634 subjects in the UK Biobank. *International Journal of Obesity (2005)*, 46(5), 1059–1067. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00992-2>
 187. Kullmann, S., Schweizer, F., Veit, R., Fritsche, A., & Preissl, H. (2015). Compromised white matter integrity in obesity. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(4), 273–281. <https://doi.org/10.1111/obr.12248>
 188. Okudzava, L., Heldmann, M., & Münte, T. F. (2022). A systematic review of diffusion tensor imaging studies in obesity. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 23(3), e13388. <https://doi.org/10.1111/obr.13388>

189. Karlsson, H. K., Tuulari, J. J., Hirvonen, J., Lepomäki, V., Parkkola, R., Hiltunen, J., ... Nummenmaa, L. (2013). Obesity is associated with white matter atrophy: a combined diffusion tensor imaging and voxel-based morphometric study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 21(12), 2530–2537. <https://doi.org/10.1002/oby.20386>
190. Papageorgiou, I., Astrakas, L. G., Xydis, V., Alexiou, G. A., Bargiotas, P., Tzarouchi, L., ... Argyropoulou, M. I. (2017). Abnormalities of brain neural circuits related to obesity: A Diffusion Tensor Imaging study. *Magnetic Resonance Imaging*, 37, 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2016.11.018>
191. Shott, M. E., Cornier, M.-A., Mittal, V. A., Pryor, T. L., Orr, J. M., Brown, M. S., & Frank, G. K. W. (2015). Orbitofrontal cortex volume and brain reward response in obesity. *International Journal of Obesity (2005)*, 39(2), 214–221. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.121>
192. Cárdenas, D., Madinabeitia, I., Vera, J., de Teresa, C., Alarcón, F., Jiménez, R., & Catena, A. (2020). Better brain connectivity is associated with higher total fat mass and lower visceral adipose tissue in military pilots. *Scientific Reports*, 10(1), 610. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57345-3>
193. Repple, J., Opel, N., Meinert, S., Redlich, R., Hahn, T., Winter, N. R., ... Dannlowski, U. (2018). Elevated body-mass index is associated with reduced white matter integrity in two large independent cohorts. *Psychoneuroendocrinology*, 91, 179–185. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.03.007>
194. Xu, J., Li, Y., Lin, H., Sinha, R., & Potenza, M. N. (2013). Body mass index correlates negatively with white matter integrity in the fornix and corpus callosum: a diffusion tensor imaging study. *Human Brain Mapping*, 34(5), 1044–1052. <https://doi.org/10.1002/hbm.21491>
195. Zhang, R., Beyer, F., Lampe, L., Luck, T., Riedel-Heller, S. G., Loeffler, M., ... Witte, A. V. (2018). White matter microstructural variability mediates the relation between obesity and cognition in healthy adults. *NeuroImage*, 172, 239–249. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.028>
196. Ryan, L., & Walther, K. (2014). White matter integrity in older females is altered by increased body fat. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(9), 2039–2046. <https://doi.org/10.1002/oby.20815>
197. He, Q., Chen, C., Dong, Q., Xue, G., Chen, C., Lu, Z.-L., & Bechara, A. (2015). Gray and white matter structures in the midcingulate cortex region contribute to body mass index in Chinese young adults. *Brain Structure & Function*, 220(1), 319–329. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0657-9>
198. Figley, C. R., Asem, J. S. A., Levenbaum, E. L., & Courtney, S. M. (2016). Effects of Body Mass Index and Body Fat Percent on Default Mode, Executive Control, and Salience Network Structure and Function. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 234. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00234>
199. Dennis, E. L., Jahanshad, N., Braskie, M. N., Warstadt, N. M., Hibar, D. P., Kohannim, O., ... Thompson, P. M. (2014). Obesity gene NEGR1 associated with white matter integrity in healthy young adults. *NeuroImage*, 102 Pt 2, 548–557. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.041>
200. Ottino-González, J., Jurado, M. A., García-García, I., Segura, B., Marqués-Iturria, I., Sender-Palacios, M. J., ... Garolera, M. (2018). Allostatic load and disordered white matter microstructure in overweight adults. *Scientific Reports*, 8(1), 15898. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34219-8>
201. Samara, A., Murphy, T., Strain, J., Rutlin, J., Sun, P., Neyman, O., ... Eisenstein, S. A. (2020). Neuroinflammation and White Matter Alterations in Obesity Assessed by Diffusion Basis Spectrum Imaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00464>
202. Lowe, C. J., Reichelt, A. C., & Hall, P. A. (2019). The Prefrontal Cortex and Obesity: A Health Neuroscience Perspective. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(4), 349–361. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.01.005>
203. Daoust, J., Schaffer, J., Zeighami, Y., Dagher, A., García-García, I., & Michaud, A. (2021). White matter integrity differences in obesity: A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 129, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.020>
204. Goldstein, A., Covington, B. P., Mahabadi, N., & Mesfin, F. B. (2020). Neuroanatomy, Corpus Callosum. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448209/>
205. Koch, K., Wagner, G., Schachtzabel, C., Schultz, C. C., Güllmar, D., Reichenbach, J. R., ... Schlösser, R. G. M. (2014). Association between white matter fiber structure and reward-related reactivity of the ventral striatum. *Human Brain Mapping*, 35(4), 1469–1476. <https://doi.org/10.1002/hbm.22284>

206. Alonso-Alonso, M., & Pascual-Leone, A. (2007). The right brain hypothesis for obesity. *JAMA*, 297(16), 1819–1822. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1819>
207. Mueller, K., Horstmann, A., Möller, H. E., Anwander, A., Lepsien, J., Schroeter, M. L., ... Pleger, B. (2014). Obesity Associated Cerebral Gray and White Matter Alterations Are Interrelated in the Female Brain. *PLOS ONE*, 9(12), e114206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114206>
208. Mintzer, J., Donovan, K. A., Kindy, A. Z., Lock, S. L., Chura, L. R., & Barracca, N. (2019). Lifestyle Choices and Brain Health. *Frontiers in Medicine*, 6. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00204>
209. Hanspach, J., Nagel, A. M., Hensel, B., Uder, M., Koros, L., & Laun, F. B. (2021). Sample size estimation: Current practice and considerations for original investigations in MRI technical development studies. *Magnetic Resonance in Medicine*, 85(4), 2109–2116. <https://doi.org/10.1002/mrm.28550>
210. Beyer, F., Kharabian Masouleh, S., Kratzsch, J., Schroeter, M. L., Röhr, S., Riedel-Heller, S. G., ... Witte, A. V. (2019). A Metabolic Obesity Profile Is Associated With Decreased Gray Matter Volume in Cognitively Healthy Older Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 202. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00202>
211. Couvy-Duchesne, B., Ebejer, J. L., Gillespie, N. A., Duffy, D. L., Hickie, I. B., Thompson, P. M., ... Wright, M. J. (2016). Head Motion and Inattention/Hyperactivity Share Common Genetic Influences: Implications for fMRI Studies of ADHD. *PLoS One*, 11(1), e0146271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146271>
212. Littleton, S. W. (2012). Impact of obesity on respiratory function. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 17(1), 43–49. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02096.x>
213. Horga, G., Kaur, T., & Peterson, B. S. (2014). Annual Research Review: Current limitations and future directions in MRI studies of child- and adult-onset developmental psychopathologies. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 55(6), 659–680. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12185>
214. Guadilla, I., Lizarbe, B., Barrios, L., Cerdán, S., & López-Larrubia, P. (2021). Integrative analysis of physiological responses to high fat feeding with diffusion tensor images and neurochemical profiles of the mouse brain. *International Journal of Obesity*, 45(6), 1203–1214. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00775-9>
215. Iceta, S., Panahi, S., García-García, I., & Michaud, A. (2021). The Impact of Restrictive and Non-restrictive Dietary Weight Loss Interventions on Neurobehavioral Factors Related to Body Weight Control: the Gaps and Challenges. *Current Obesity Reports*, 10(3), 385–395. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00452-y>
216. Casanova, N., Beaulieu, K., Finlayson, G., & Hopkins, M. (2019). Metabolic adaptations during negative energy balance and their potential impact on appetite and food intake. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 78(3), 279–289. <https://doi.org/10.1017/S0029665118002811>
217. Greenway, F. L. (2015). Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *International Journal of Obesity*, 39(8), 1188–1196. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.59>
218. Voss, M. W., Heo, S., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Alves, H., Chaddock, L., ... Kramer, A. F. (2013). The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2972–2985. <https://doi.org/10.1002/hbm.22119>
219. Gloy, V. L., Briel, M., Bhatt, D. L., Kashyap, S. R., Schauer, P. R., Mingrone, G., ... Nordmann, A. J. (2013). Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *The BMJ*, 347. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5934>
220. O'Brien, P. E., Hindle, A., Brennan, L., Skinner, S., Burton, P., Smith, A., ... Brown, W. (2019). Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obesity Surgery*, 29(1), 3–14. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3525-0>
221. Askarpour, M., Khani, D., Sheikhi, A., Ghaedi, E., & Alizadeh, S. (2019). Effect of Bariatric Surgery on Serum Inflammatory Factors of Obese Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Surgery*, 29(8), 2631–2647. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-03926-0>
222. Ionut, V., Burch, M., Youdim, A., & Bergman, R. N. (2013). Gastrointestinal Hormones and Bariatric Surgery-induced Weight Loss. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 21(6), 1093–1103. <https://doi.org/10.1002/oby.20364>

223. Magouliotis, D. E., Tasiopoulou, V. S., Sioka, E., Chatedaki, C., & Zacharoulis, D. (2017). Impact of Bariatric Surgery on Metabolic and Gut Microbiota Profile: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity Surgery*, 27(5), 1345–1357. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2595-8>
224. Alosco, M. L., Galieto, R., Spitznagel, M. B., Strain, G., Devlin, M., Cohen, R., ... Gunstad, J. (2014). Cognitive function after bariatric surgery: evidence for improvement 3 years after surgery. *American Journal of Surgery*, 207(6), 870–876. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.05.018>
225. Gunstad, J., Strain, G., Devlin, M. J., Wing, R., Cohen, R. A., Paul, R. H., ... Mitchell, J. E. (2011). Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 7(4), 465–472. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.09.015>
226. Prehn, K., Proftlich, T., Rangus, I., Heßler, S., Witte, A. V., Grittner, U., ... Flöel, A. (2020). Bariatric Surgery and Brain Health—A Longitudinal Observational Study Investigating the Effect of Surgery on Cognitive Function and Gray Matter Volume. *Nutrients*, 12(1), 127. <https://doi.org/10.3390/nu12010127>
227. Smith, K. R., Moran, T. H., Papantoni, A., Speck, C., Bakker, A., Kamath, V., ... Steele, K. E. (2020). Short-term improvements in cognitive function following vertical sleeve gastrectomy and Roux-en Y gastric bypass: a direct comparison study. *Surgical Endoscopy*, 34(5), 2248–2257. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07015-2>
228. Thiara, G., Cigliobianco, M., Muravsky, A., Paoli, R. A., Mansur, R., Hawa, R., ... Sockalingam, S. (2017). Evidence for Neurocognitive Improvement After Bariatric Surgery: A Systematic Review. *Psychosomatics*, 58(3), 217–227. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.02.004>
229. Michaud, A., Dadar, M., Pelletier, M., Zeighami, Y., Garcia-Garcia, I., Iceta, S., ... Dagher, A. (2020). Neuroanatomical changes in white and grey matter after sleeve gastrectomy. *NeuroImage*, 213, 116696. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116696>
230. Rullmann, M., Preusser, S., Poppitz, S., Heba, S., Hoyer, J., Schütz, T., ... Pleger, B. (2018). Gastric-bypass surgery induced widespread neural plasticity of the obese human brain. *NeuroImage*, 172, 853–863. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.062>
231. Tuulari, J. J., Karlsson, H. K., Antikainen, O., Hirvonen, J., Pham, T., Salminen, P., ... Nummenmaa, L. (2016). Bariatric Surgery Induces White and Grey Matter Density Recovery in the Morbidly Obese: A Voxel-Based Morphometric Study: Bariatric Surgery Recovers Brain Atrophy. *Human Brain Mapping*, 37(11), 3745–3756. <https://doi.org/10.1002/hbm.23272>
232. Zeighami, Y., Dadar, M., Daoust, J., Pelletier, M., Biertho, L., Bouvet-Bouchard, L., ... Michaud, A. (2022). Impact of Weight Loss on Brain Age: Improved Brain Health Following Bariatric Surgery. *NeuroImage*, 119415. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119415>
233. Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England Journal of Medicine*, 376(3), 254–266. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009>
234. Salem, V., Demetriou, L., Behary, P., Alexiadou, K., Scholtz, S., Tharakan, G., ... Tan, T. M.-M. (2021). Weight Loss by Low-Calorie Diet Versus Gastric Bypass Surgery in People With Diabetes Results in Divergent Brain Activation Patterns: A Functional MRI Study. *Diabetes Care*, 44(8), 1842–1851. <https://doi.org/10.2337/dc20-2641>
235. Acosta, A., Camilleri, M., Abu Dayyeh, B., Calderon, G., Gonzalez, D., McRae, A., ... Clark, M. M. (2021). Selection of Antiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 29(4), 662–671. <https://doi.org/10.1002/oby.23120>

Annexe A : Association entre l'index d'adiposité viscérale, les comportements hyperphagiques et la densité de matière grise du cortex cingulaire antérieur dans l'obésité sévère

Association between visceral adiposity index, binge eating behavior, and grey matter density in caudal anterior cingulate cortex in severe obesity

Sylvain Iceta (1,2), Mahsa Dadar (3), Justine Daoust (1,2), Anais Scovronec (1,2), Vicky Leblanc (4), Mélissa Pelletier (1), Laurent Biertho (5), André Tchernof (1,2), Catherine Bégin (1,4,6), Andréanne Michaud (1,2,4)

(1) Centre de recherche de l'institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, 2725 chemin Sainte-Foy, Québec (Québec), Canada, G1V 4G5; (2) École de nutrition, Faculté des sciences de l'agriculture et de l'alimentation, Université Laval, 2325 rue de l'Université, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6; (3) Centre de recherche CERVO, Centre intégré universitaire santé et services sociaux de la Capitale Nationale, Université Laval, 2301 avenue D'Estimauville, Québec (Québec), Canada, G1E 1T2; (4) Centre de Recherche Nutrition, Santé et Société (NUTRISS), Institut sur la Nutrition et les Aliments Fonctionnels (INAF), Université Laval, 2440 boulevard Hochelaga, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6; (5) Département de chirurgie générale, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Université Laval, 2725 chemin Sainte-Foy, Québec (Québec), Canada, G1V 4G5; (6) École de psychologie, Faculté des sciences sociales, Université Laval, 2325 rue de l'Université, Québec (Québec), Canada, G1V 0A6.

L'article suivant a été publié au journal *Brain Sciences* le 31 août 2021.

Résumé

L'accumulation de tissu adipeux viscéral, estimée par l'indice d'adiposité viscérale (VAI), est un déterminant important du risque cardiométabolique. Cette adiposité peut avoir un impact sur les régions du cerveau impliquées dans les comportements alimentaires. Notre objectif est d'examiner les associations entre le VAI, les comportements hyperphagiques et la densité de MG de 6 régions impliquées dans la récompense, les émotions et le contrôle de soi, chez un total de 20 hommes et 59 femmes présentant une obésité sévère. Nos résultats montrent que les femmes présentant un VAI élevé étaient caractérisées par la présence de désordres métaboliques, un score plus élevé d'hyperphagie et une densité de matière grise (MG) plus faible dans le cortex cingulaire antérieur caudal (ACC) comparativement aux femmes avec un VAI faible. Une analyse de médiation a permis d'observer que la densité de MG du ACC médiait l'association entre le VAI et les comportements d'hyperphagie chez les femmes.

Abstract

Visceral adipose tissue accumulation is an important determinant of metabolic risk and can be estimated by the visceral adiposity index (VAI). Visceral adiposity may impact brain regions involved in eating behavior. We aimed to examine the association between adiposity measurements, binge eating behavior, and grey matter density. In 20 men and 59 women with severe obesity, Grey matter density was measured by voxel-based morphometry for six regions of interest associated with reward, emotion, or self-regulation: insula, orbitofrontal cortex, caudal and rostral anterior cingulate cortex (ACC), ventromedial prefrontal cortex (vmPFC), and dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Binge eating behavior, depression and impulsivity was assessed by the Binge Eating Scale, Beck Depression Inventory and UPPS Impulsive Behavior Scale, respectively. Men and women were distinctively divided into two subgroups (low-VAI and high-VAI) based on the mean VAI score. Women with high-VAI were characterized by metabolic alterations, higher binge eating score and lower grey matter density in the caudal ACC compared to women with low-VAI. Men with high-VAI were characterized by a higher score for the sensation-seeking subscale of the UPPS–Impulsive Behavior Scale compared to men with low-VAI. Using a moderation–mediation analysis, we found that grey matter density in the caudal ACC mediates the association between VAI and binge eating score. In conclusion, visceral adiposity is associated with higher binge eating severity in women. Decreased grey matter density in the caudal ACC, a region involved in cognition and emotion regulation, may influence this relationship.

1 Introduction

Excess body fat, especially within the abdominal cavity, is strongly related to metabolic alterations such as insulin resistance, type 2 diabetes, dyslipidemia, and low-grade chronic inflammation [1–3]. Considering that body mass index (BMI) alone cannot identify individuals with excess visceral adiposity and that waist circumference cannot distinguish subcutaneous from visceral adiposity, various simple anthropometric tools have been developed over the past years to predict excess visceral adiposity and identify individuals at high risk for cardiometabolic abnormalities [3]. The visceral adiposity index (VAI), a sex-specific mathematical index based on BMI, waist circumference, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol levels is one of these tools [4–6].

There is accumulating evidence that a subset of individuals with obesity, especially severe obesity, are at increased risk of disordered eating such as binge eating [7,8]. Binge eating is a behavior characterized by the consumption of larger-than-normal amounts of food in a short period of time, with feelings of distress in the absence of regular compensatory behaviors [9]. Binge eating is also associated with a lack of control over eating and constitutes the last stage of the uncontrolled eating spectrum suggested by Vainik et al. [10]. According to the DSM-5, binge eating disorder (BED) is characterized by recurrent episodes of binge eating that occur at least once per week for three months and its prevalence is higher in women compared to men [11]. Cross-sectional and longitudinal evidence also suggests that binge eating is associated with cardiometabolic alterations, including insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, cancer and type 2 diabetes [12–18]. Cardiometabolic alterations may increase the risk of mortality and may reduce longevity [3,19]. The increased cardiometabolic risk associated with disrupted eating behavior can be attributed to excess visceral adiposity [20–22]. However, little is known regarding the association between visceral adiposity and binge eating behavior, especially in individuals with severe obesity.

Many theoretical frameworks have been proposed to understand the mechanisms underlying obesity and binge eating behavior. Impulsivity, which is considered as a tendency to act rashly without full consideration of the consequences, has been proposed as a core component of binge eating [23]. The neurobehavioral processes that lead to impulsivity result from the interaction of high reward sensitivity, low self-control, and high negative effect [23–26]. These psychological constructs are also recognized as risk factors for obesity [10,26,27] and are related to different brain systems: i) the limbic system involved in rewarding processes, which includes the striatum, ventromedial prefrontal cortex (vmPFC), the orbitofrontal cortex (OFC), the insula, and the hippocampus; ii) the frontoparietal networks (mostly the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and the anterior

cingulate cortex (ACC)), involved in self-regulation and cognitive control processes; and iii) the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, involved in stress responses [10,26].

Recent studies using voxel-based morphometry provided evidence that individuals with obesity are characterized by grey matter atrophy in brain regions involved in reward, self-regulation and emotional regulation processes, namely the OFC, vmPFC, cerebellum, and areas in the temporal and parietal poles [28–31]. A recent study also reported that individuals with severe obesity have reduced grey matter density in frontal, parietal and temporal regions compared to individuals with normal weight [32]. Voon et al. also reported lower grey matter volume in ventral striatal, OFC, and caudate in individuals characterized by obesity and BED compared to those without BED, thus highlighting the unique contribution of binge eating [33]. However, most of the studies examining structural brain changes used BMI, which is a limited tool to evaluate the risk of obesity-associated metabolic alterations [4,6,34–38]. It has been suggested that metabolic alterations associated with visceral fat accumulation, including insulin resistance, can impact brain regions involved in eating behavior [39,40]. Thus, a better understanding of the link between visceral adiposity, binge eating behavior, and brain structure in regions involved in reward, self-regulatory, and negative emotionality processes is of particular importance [41]. Considering that there are large-scale studies showing sex-differences in brain morphology, body fat distribution and eating behaviors [3,42–44], it is of particular importance to examine this link in men and women separately.

In the current study, we first aimed: i) to examine the association between adiposity measurements and binge eating behavior; and ii) to compare binge eating behavior severity, impulsivity level and grey matter density in regions of interest (ROIs) (insula, OFC, caudal, and rostral ACC, vmPFC, DLPFC) in women and men presenting severe obesity with high- versus low-visceral adiposity, based on the VAI index. We hypothesized that adiposity is positively associated with binge eating severity and that participants with higher VAI score have higher binge eating severity and lower grey matter density in brain regions involved in reward sensitivity, self-control, and emotional regulation, especially in women. Following these analyses, we then explored whether the association between visceral adiposity and binge eating severity is mediated by changes in grey matter density of our ROIs.

2 Materials and Methods

This study is part of a larger study on the effects of restrictive and malabsorptive bariatric procedures on obesity-associated metabolic impairment. For the current study, participants scheduled to undergo bariatric surgery at the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) were recruited. Exclusion criteria for this study were: BMI <35 kg/m²; age <18 or >60 years; any uncontrolled medical, surgical, neurological, or psychiatric condition; cirrhosis or albumin deficiency; any medication that can affect the central

nervous system; pregnancy; substance or alcohol abuse; previous gastric, esophageal, brain or bariatric surgery; gastro-intestinal inflammatory diseases or gastro-intestinal ulcers; severe food allergy; contraindications to MRI (implanted medical device, metal fragment in body, or claustrophobia). Participants were studied approximately 1 month prior to as well as 4-, 12- and 24-months post-surgery. At each visit, participants underwent physical examination, fasting blood biochemistry, anthropometric measurements, bioimpedance analysis, psychological assessment, and an MRI session. For this study, only data prior to surgery were used. The study sample included 79 participants with severe obesity (20 men and 59 women) with a baseline visit between September 2016 and March 2020. All participants provided written informed consent to participate in the study in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocol received approval from the Research Ethics Committee of the Centre de recherche de l'IUCPQ (approval number 2016-2569, 21237).

2.1 Plasma Lipid Profile and Glucose Homeostasis Markers

Blood samples were collected on the morning after a 12 h fast in EDTA-coated tubes or serum clot activator tubes and blood biochemistry were analyzed at the IUCPQ laboratory. Plasma levels of cholesterol, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, triglycerides, Apolipoprotein B, glucose, insulin, HbA1c, and TSH were measured. HOMA-IR index, a marker of hepatic insulin resistance, was calculated with the following formula: $(\text{Insulin (pmol/L)} \times \text{Glucose (mmol/L)}) / (22.5 \times 6)$.

2.2 Anthropometric Measurements

All anthropometric measurements were conducted by trained health professionals following standardized procedures. Height was measured using a stadiometer. Weight and body composition including fat mass and body fat percent were obtained using a calibrated bioelectrical impedance scale (InBody520, body composition analyzer, Biospace, Los Angeles, CA, USA or Tanita DC-430U, Arlington Heights, IL, USA). Hip, waist, and neck circumferences were measured in centimeters to the nearest millimeter using a standardized procedure.

2.3 Adiposity Measurements

The following adiposity markers were calculated with the following formulas:

- Body Mass Index (BMI):

$$\text{BMI (kg.m}^{-2}\text{)} = \frac{\text{Weight (kg)}}{\text{Height (m)}^2}$$

- Waist-to-hip ratio (WHR):

$$WHR = \frac{\text{Waist circumference (cm)}}{\text{Hip circumference (cm)}}$$

- Percentage of fat mass (%FM):

$$\%FM = \frac{\text{Fat mass (kg)}}{\text{Weight (kg)}} \times 100$$

- Body fat mass index (BFMI):

$$BFMI \text{ (kg.m}^{-2}\text{)} = \frac{\text{Fat mass (kg)}}{\text{Height (m)}^2}$$

- Visceral Adiposity Index (VAI) [5]:

For women:

$$V_{\text{isceralAdiposityIndex}} = \left(\frac{\text{Waist circumference (cm)}}{36.58 + (1.89 \times \text{BMI (kg.m}^{-2}\text{)})} \right) \times \frac{\text{TGs (mmol.L}^{-1}\text{)}}{0.81} \times \frac{1.52}{\text{HDLc (mmol.L}^{-1}\text{)}}$$

For men:

$$V_{\text{isceralAdiposityIndex}} = \left(\frac{\text{Waist circumference (cm)}}{39.68 + (1.88 \times \text{BMI (kg.m}^{-2}\text{)})} \right) \times \frac{\text{TGs (mmol.L}^{-1}\text{)}}{1.03} \times \frac{1.31}{\text{HDLc (mmol.L}^{-1}\text{)}}$$

2.4 Psychological Assessment

Depression, impulsivity, and binge eating behaviors were assessed by the following self-administered questionnaires.

- Beck Depression Inventory II (BDI-II)

Current depressive symptoms were assessed using the 21-item version of the Beck Depression Inventory [45–47]. The participant was asked to report how he or she had felt during the previous 2 weeks. The scale content reflects the cognitive, affective, somatic, and vegetative symptoms of depression and includes items such as: “*I am so sad or unhappy that I can’t stand it*”, “*I feel my future is hopeless and will only get worse*”, “*I dislike myself*”. Each item was measured on a four-point Likert scale ranging from 0 (equivalent to absence or “as usual”) to 3 (maximum symptoms). The total score ranges between 0 and 63 and are categorized as

minimally (0 to 13), mildly (14 to 19), moderately (20 to 28), and severely (29 to 63) depressed. In the current study, overall Cronbach's alpha was 0.89.

- UPPS Impulsive Behavior Scale (UPPS)

Four dimensions of impulsivity were assessed using the 44-item scale UPPS Impulsive Behavior Scale [48,49]: urgency (e.g., *"It is hard for me to resist acting on my feelings"*), lack of premeditation (e.g., *"My thinking is usually careful and purposeful"*), lack of perseverance (e.g., *"I finish what I start"*), and sensation seeking (e.g., *"I'll try anything once"*). Participants responded to items on a scale ranging from 1 (disagree strongly) to 4 (agree strongly). Higher subscale scores indicate greater impulsivity. In the current study, overall Cronbach's alphas were 0.70 (0.83 for the urgency subscale, 0.85 for the lack of premeditation subscale, 0.76 for the lack of perseverance subscale, and 0.82 for the sensation seeking subscale).

- Binge Eating Scale (BES)

Behavioral, cognitive, and emotional features of binge eating were assessed using the self-reported 16-item Binge Eating Scale [50,51]. For each question, participants were instructed to select, among statements, the one that best describes their behavior. For instance, items describe attitudes or behaviors from *"I feel capable to control my eating urges when I want to"* to *"Because I feel so helpless about controlling my eating, I have become very desperate about trying to get in control"* or from *"I rarely eat so much food that I feel uncomfortably stuffed afterwards"* to *"I eat so much food that I regularly feel quite uncomfortable after eating and sometimes a bit nauseous"*. Each statement is weighted either 0, 1, 2, or 3. Higher scores indicate greater binge eating symptoms (severity) and a score >17 is considered as an indicator of BED. Internal consistency in the current sample was excellent (Cronbach's alpha = 0.83)

2.5 T1-Weighted MRI Acquisition and Voxel-Based Morphometry Measurements

T1-weighted three-dimensional (3D) turbo field echo images were acquired using a 3T whole-body MRI scanner (Philips, Ingenia, Philips Medical Systems) equipped with a 32-channel head coil at the Centre de recherche de l'IUCPQ. The following parameters were used: 176 sagittal 1.0 mm slices, repetition time/echo time (TR/TE) = 8.1/3.7 ms, field of view (FOV) = 240 × 240 mm², and voxel size = 1 × 1 × 1 mm.

Grey matter density was assessed from each T1-weighted MRI using a standard voxel-based morphometry pipeline [28,52]. The preprocessing steps were the following: (1) image denoising [53]; (2) intensity non-uniformity correction [54]; and (3) image intensity normalization into range (0–100) using histogram

matching. Images were then first linearly (using a nine-parameter rigid registration) and then nonlinearly registered to an average brain template (MNI ICBM152) as part of the ANIMAL software [55] and segmented into grey matter, white matter, and cerebrospinal fluid images. These steps remove global differences in the size and the shape of individual brains and transform individual grey matter density maps to the standardized MNI ICBM152 template space. Voxel-based morphometry analysis was performed using MNI MINC tools (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftware/MINC> (25/01/2021)) to generate grey matter density maps representing the local grey matter concentration per voxel. All image processing steps were visually quality controlled by an expert rater and all cases passed this visual quality check.

The average voxel-based morphometry grey matter densities were then calculated for each participant for six selected ROIs: (1) insula (combined regions 23 and 74 of CerebrA atlas [56]); (2) OFC (regions 7, 15, 58, and 66 of CerebrA atlas [56]); (3) caudal ACC (regions 30 and 81 of CerebrA atlas [56]); (4) rostral ACC (regions 8 and 59 of CerebrA atlas [56]); (5) vmPFC (combined regions 64, 65 and 88 of Glasser atlas [57]); and (6) DLPFC (regions 26, 67, 68, 70, 71, 73, 83, 84, 85, 86, 87, 97 and 98 of Glasser atlas [57]). For each ROI, the right and left hemisphere grey matter densities were pooled. These ROIs have been selected due to their potential implication in food reward, self-regulation, or emotional regulation processes and their previous associations with obesity and binge eating [10].

2.6. Statistical Analyses

Results were reported by mean and SD for continuous variables and number and percentage for dichotomous variables. Sex and group comparisons (i.e., based on VAI score) were performed using a χ^2 test and an independent-sample t-test if applicable. Nonparametric tests were used when necessary (Mann–Whitney U test and Fisher’s exact test). We used raincloud plots [58] to show the distribution of VAI among men and women and Shapiro-Wilk tests were performed. High- or low-VAI groups were defined based on the mean VAI score, independently in men and women. Three participants were removed from the final analysis because of missing or outlying values. ROIs mean value for high- or low-VAI groups were compared independently according to sex using independent sample t-test and general linear model with age included as covariate.

Pearson correlations were performed between adiposity measurements and binge eating score. The strength of the relationship was qualified as weak (correlation coefficient $r < 0.40$), moderate ($r = 0.40$ to 0.69), or strong ($r \geq 0.70$) [59].

Moderated mediation analysis models were performed to explore the possibility of direct and indirect relations between VAI and binge eating severity, using sex as potential moderator of the relation. Mediation models assessed whether covariance between two variables X and Y is explained by a third variable, the

mediator M [60]. We tested whether grey matter density in ROIs significantly associated with VAI (as measured by the mean voxel-based morphometry value for the ROI_M_) mediated the relation between visceral adiposity (as measured by the VAI_X_) and binge eating severity (as measured by the BES score_Y_). When relationships between visceral adiposity, grey matter density in ROI, and binge eating were different in men and in women, sex was used as a moderator in the model (W_). Conservative bootstrap confidence interval (95%) based on 10,000 bootstrap samples was used to estimate significance, accounting for Type I error rate inflation.

All statistical analyses were conducted using SPSS software version 26.0.0.1 for Mac. Figures were generated using the Seaborn 0.10.0 python data visualization library and PtitiPrince 0.1.5 package. The moderation–mediation analysis was performed using model 5 of the PROCESS macro version 3.4.1 [60] within SPSS version 26.0.0.1. p values <0.05 were considered as statistically significant and ROI-based analysis were Bonferroni corrected.

3 Results

3.1 Clinical Characteristics of Participants

Clinical characteristics of the study participants are shown in Table S1. Mean age was 44.5 ± 8.7 years, and mean BMI was 43.6 ± 4.0 kg/m². Only 18 of 79 participants had a diagnosis of type 2 diabetes. No significant difference was observed between men and women regarding clinical characteristics. Except for HDL-cholesterol that was lower in men, other biological parameters (lipid profile and glucose homeostasis) did not differ according to sex of the participants. Hip circumference, percentage of fat mass, and BFMI were higher in women compared to men ($p \leq 0.002$ for all). Conversely, neck circumference was higher in men compared to women ($p < 0.001$). Overall mean VAI score was 2.43 ± 1.16 and no significant difference was observed between men and women ($p = 0.455$). Figure 1 shows that the distribution of VAI scores appear to be bi-modal in both men and women (Shapiro–Wilk test p values were 0.027 for men and 0.006 for women).

3.2 Correlations between Adiposity Measurements and Binge Eating Scores

In women, BES score was not correlated with BMI ($r = -0.073$; $p = 0.589$) but was negatively associated with percentage of fat mass (weak correlation, $r = -0.308$; $p = 0.020$, Figure 2). Moreover, BES score was significantly and positively correlated with waist-to-hip ratio (weak correlation, $r = 0.264$, $p = 0.020$) and VAI score (moderate correlation, $r = 0.466$; $p < 0.001$). In men, no significant correlation was found between BES score and BMI, waist-to-hip ratio, percentage of fat mass, or VAI score (Figures 2a,c,e,g).

3.3 Comparison of Biological and Psychological Parameters between Participants with High-VAI Versus Low-VAI in Women and Men Separately

Based on the distribution of VAI scores (Figure 1), women and men were subdivided in two subgroups according to the mean VAI score: high- versus low-VAI scores.

3.3.1. Women

Among women classified in the high-VAI group, the VAI score was significantly higher than in the low-VAI group ($p < 0.001$, Table 1). Women with high-VAI had higher waist-to-hip ratio, neck circumference, and higher levels of triglycerides, glucose, insulin, HbA1c and a higher HOMA-IR index ($p < 0.05$ for all, Table 1) compared to those with low-VAI. Women with high-VAI also had lower concentrations of HDL cholesterol ($p < 0.001$). Women classified with a low-VAI had higher body fat mass as measured by % of fat mass and the body fat mass index compared to women with high-VAI ($p \leq 0.03$ for all, Table 1). Table 2 shows the comparison of psychological parameters between the high- and low-VAI groups. Binge eating score was almost 4 points higher in women with high-VAI compared with those with low-VAI ($p = 0.004$). Depression and impulsivity related scores were not significantly different between groups.

3.3.2. Men

Among men classified in the high-VAI group, the VAI score was significantly higher than in the low-VAI group ($p < 0.001$, Table 1). Men with high-VAI had higher triglyceride and lower HDL cholesterol concentration levels ($p < 0.05$ for all, Table 1) compared to men with low-VAI. None of the other anthropometric or biological parameters differed significantly between the groups (Table 1). Regarding psychological parameters, a significant difference was observed between groups for the sensation-seeking subscale of the UPPS-Impulsive Behavior Scale only, with a higher score in men classified in the high-VAI group ($p = 0.036$; Table 2).

3.4 Comparison of Voxel-Based Morphometry Grey Matter Density in Selected ROIs between Men and Women with High- Versus Low-VAI

Figure 3 shows mean voxel-based morphometry grey matter density for the selected ROIs in men and women with high- versus low-VAI (detailed data are available in Table S2). The density of the caudal ACC was significantly higher in women with low-VAI (0.62 ± 0.08) compared to those with high-VAI (0.56 ± 0.08) after Bonferroni correction (adjusted p value = 0.042). The DLPFC tended to be higher in women with low-VAI, but this trend disappeared after Bonferroni correction. We found no significant difference between women with high-

versus low-VAI for the other ROIs. In men, no significant difference was observed between groups. We found similar results when age was included as covariate (Table S3).

3.5 Exploratory Mediation Analysis

Considering that the grey matter density of caudal ACC was significantly reduced in women with high-VAI (Figure 3), we next examined whether the association between VAI and BES score was mediated by the grey matter density of this brain region. Sex was used as a moderator for direct and indirect effects. The results of our mediation and moderation model are shown in Figure 4. The path from VAI to the BES score (direct effect) was positive and significant ($\beta_{c1} = 2.375$, s.e. = 0.701, $p = 0.001$), indicating that participants with higher VAI had a higher BES score. The moderation by sex was marginally significant ($p = 0.0597$), suggesting a possible difference between men and women regarding the association between VAI and BES score. More specifically, examination of the moderation showed that for women, the link between VAI and BES was positive and significant (conditional effect = 2.375, $p = 0.001$), whereas it was nonsignificant for men (conditional effect = -0.030 , $p = 0.978$). The indirect effect of the VAI score on the BES score via the caudal ACC density was positive and significant ($\beta_{IE} = 0.325$; 95%CI = [0.019, 0.925]) and not moderated by sex.

Overall, the model accounted for 25% of the variance in BES score.

4 Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to examine the associations between the VAI, binge eating behavior, and brain-related structure in men and women with severe obesity. Of our findings, two are of particular relevance: (1) the use of VAI (reflecting the metabolic alterations of obesity), which allowed us to identify relationships between eating behavior and brain-related regions that were not found when we used BMI, and (2) the relationship between adiposity, brain morphometry, and eating behavior that appeared to be sex-specific. Our results highlighted a moderate positive association between VAI and binge eating score in women only, while we found no significant association with BMI ($p = 0.823$ for men, $p = 0.589$ for women). More specifically, women with high-VAI were characterized by metabolic alterations, including dyslipidemia and insulin resistance, and by higher binge eating score and lower grey matter density in the caudal ACC compared to women with low-VAI. In men, no significant associations were found between visceral adiposity and binge eating severity and no significant differences were observed according to classification of high- versus low-VAI. The results in men can possibly be explained by the lack of power and should be interpreted with caution.

We found that women with high-VAI were characterized by higher neck circumference and waist-to-hip ratio as well as a less favorable metabolic profile, but lower fat mass percentage compared to low-VAI women.

This inconsistency emphasizes that body composition tools currently used (e.g., bioimpedance) does not necessarily reflect the dysmetabolic nature of adipose tissue and should never be used alone. Women classified with high-VAI were also characterized by a higher binge eating score as opposed to women with low-VAI. Our results are consistent with previous results from a longitudinal study conducted by Berner et al. in which they found that women with a greater percentage of abdominal fat, measured by dual-energy X-ray (DXA) absorptiometry, were at higher risk for loss-of-control eating (i.e., uncontrolled eating), one of the key features of binge eating [61]. The authors also found that women with higher baseline trunk and abdominal fat percentage (DXA measurements) showed increases in loss-of-control eating episode frequency over a two-year follow-up, whereas it remained stable among women with lower percentage of fat in trunk and abdominal regions [61]. Succurro et al. found that BED participants with obesity had significantly lower HDL-cholesterol, and higher C-reactive protein, HOMA-IR and VAI score compared to non-BED participants with obesity [62]. Their results were statistically significant after adjusting for age, sex and BMI. While Leone et al. failed to observe significant associations between binge eating score and visceral or subcutaneous adipose tissue measured by ultrasonography, they found significant positive relationships between binge eating and waist circumference as well as negative relationships with body fat estimated by skinfold measurement [63]. Their results differ from our study mainly due to several methodological differences between studies. For instance, Leone et al. included men and women in their analyses despite evidence showing sex differences in abdominal body fat accumulation and eating behaviors [3,43,44]. Moreover, participants from our study were recruited based on the presence of severe obesity whereas participants from Leone et al.'s study covered a large spectrum of adiposity (normal weight to severe obesity). Therefore, our results suggest a positive association between adipose tissue dysfunction (i.e., metabolic alterations related to visceral adiposity) and binge eating severity in women. This association can be missed using BMI alone. Therefore, more comprehensive, and functional measurements of obesity should be considered in studies on eating behavior and in clinical practice.

Women with high-VAI were also characterized by lower grey matter density of the caudal ACC. This finding is consistent with our previous meta-analysis providing strong evidence that obesity is associated with lower grey matter density in brain regions involved in cognition and emotional regulation [28]. If the mechanisms underlying the link between obesity and reductions in grey matter volume measured by MRI remain largely unknown, recent evidence indicates that visceral obesity-related metabolic alterations, including insulin resistance, dyslipidemia, and low-grade chronic inflammation, might mediate the link between obesity and brain abnormalities [64,65]. Moreover, brain alterations observed in individuals with obesity may also involve chronic inflammation, increased oxidative stress or cellular autophagy associated with obesity [66]. In our study, women with high-VAI were characterized by dyslipidemia and higher insulin resistance as shown by higher HOMA-IR values. It has been suggested that insulin resistance may impact several insulin-sensitive brain circuitries involved in eating behavior such as prefrontal regions [39,40]. For instance, recent neuroanatomical studies with

large sample size also showed that insulin resistance is associated with lower cortical thickness in frontoparietal and temporal brain regions [67,68]. Other studies also showed to the chronic, low-grade inflammation related to obesity as a potential mechanism explaining obesity-induced grey matter alterations [69]. Longitudinal studies with large sample sizes and a sex-specific design are needed to examine how these abdominal obesity-related metabolic abnormalities might impact the brain structure and function.

Our exploratory moderation–mediation analysis also revealed that caudal ACC grey matter density could mediate the association between VAI and binge eating score. Neuroimaging studies demonstrated that several areas of the ACC play significant roles in cognition and emotion regulation [70]. The caudal or dorsal ACC seems to be involved in cognitive functions [70], but also in emotional reactivity [71,72], especially negative emotionality [73]. This is particularly relevant regarding the negative association we found between grey matter density in caudal ACC and the severity of the binge eating. As developed in the emotion regulation deficit theory of BED, negative emotion may be a trigger of binge eating behaviors [24] or uncontrolled eating [10]. Grey matter volume abnormalities in the ACC and medial OFC have also been reported in individuals suffering from BED [74]. Functional neuroimaging studies also provided evidence that individuals with BED have altered neural activity in ACC and medial OFC in response to high-calorie food images [75] as well as altered neural activity in the prefrontal control network (including the anterior medial OFC, vmPFC, medial PFC) in response to inhibitory control tasks [76,77]. These findings highlight the potential role of the caudal ACC in binge eating behavior, and this may involve negative emotionality. Moreover, as we found in our moderation–mediation analysis, potential sex differences may exist only for the direct association between VAI and BES and must be considered.

Our study has strengths and several limitations to consider. Although our study has a good overall sample size, analyses were performed according to sex, which represent a strong aspect of our study, but also a limitation since it resulted in a relatively small sample size for men. The sample size also restrained the number of ROIs included in the analysis. Thus, other ROIs have not been included even if they appear to be involved in reward, self-regulation, and emotional regulation processes (i.e., the striatum and the hippocampus). The bariatric population normally includes around 75% of women, which may explain the smaller sample size in men. We failed to observe a significant association between visceral adiposity and binge eating score in men, but this result should be interpreted with caution. Similar studies should be replicated in men only with increased statistical power. Another limitation is the absence of accurate measurement of emotional eating or emotion dysregulation. In future studies, such measurements may help clarify the link between visceral adiposity, caudal ACC, and negative emotionality. Because BMI is not adequate to assess and explore the metabolic alterations associated with obesity, usual categorical approach may not be sufficient to assess eating behaviors. In future studies, the use of a comprehensive and systematized framework, such as the Research Domain Criteria (RDoC) matrix, should be considered to better understand eating behavior patterns [78,79]. The RDoC matrix is

based on specific quantifiable dimensions of behavior (e.g., reward valuation or cognitive control) and corresponding units of analysis (from genes to behaviors and self-reports). Such dimensional approaches will help standardize eating behavior assessment and their relationship to adipose tissue dysfunction. Exploratory mediation analysis examining the potential causal relationship between visceral adiposity, binge eating severity, and brain structures should be conducted in men and women distinctively with larger sample sizes. Finally, pro-inflammatory cytokines known to be associated with visceral adipose tissue should be examined as they may be involved in mechanisms explaining the association between visceral adiposity and associated brain structure changes.

5 Conclusions

In conclusion, visceral obesity-related metabolic alterations are associated with higher binge eating severity in women. This association is not observed in men. However, the small sample size in men prevent us to draw clear conclusions. Decreased grey matter density in the caudal part of the ACC, a region involved in cognition and emotion regulation, may influence this relationship but the causal relationship as well as the impact of visceral adiposity on emotional eating or emotional dysregulation needs to be confirmed.

Supplementary Materials: The following are available online at www.mdpi.com/xxx/s1, Table S1: Clinical characteristics, anthropometric and biological parameters of participants. Table S2: Comparison of grey matter density in selected ROIs in men and women with high- versus low-visceral adiposity index (VAI). Table S3: Comparison of grey matter density in selected ROIs between participants with high- versus low-visceral adiposity index (VAI) using a generalized linear model with age as covariate

Author Contributions: Conceptualization, S.I., A.M., A.T., and L.B.; methodology, S.I., A.M., and C.B.; software, S.I.; formal analysis, S.I. and M.D.; investigation, M.P. and A.S.; resources, M.P., A.S., and J.D.; data curation, S.I. and A.S.; writing—original draft preparation, S.I.; writing—review and editing, S.I., M.D., J.D., A.S., V.L., M.P., L.B., C.B., A.T., and A.M.; visualization, S.I.; supervision, C.B. and A.M.; funding acquisition, L.B. and A.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study is supported by a team grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) on bariatric care (TB2-138776) and an investigator-initiated study grant from Johnson & Johnson Medical Companies (Grant ETH-14-610, REMISSION Study). Funding sources for the trial had no role in the design, conduction, or management of the study, in data collection, analysis or interpretation, in the preparation of the present manuscript and decision to publish. The co-investigators and collaborators of the REMISSION study are (alphabetical order): Bégin C, Biertho L, Bouvier M, Biron S, Cani P, Carpentier A, Dagher A, Dubé F, Fergusson A, Fulton S, Hould FS, Julien F, Kieffer T, Laferrère B, Lafortune A, Lebel S, Lescelleur O, Levy E, Marette A,

Marceau S, Michaud A, Picard F, Poirier P, Richard D, Schertzer J, Tchernof A, and Vohl MC. S.I. is supported by Fonds Germain-Brisson, Faculté des sciences de l'agriculture et de l'alimentation, Université Laval, postdoctoral award.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Centre de Recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec (approval number 2016-2569).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are not publicly available but are available on reasonable request from the corresponding authors.

Conflicts of Interest: A.T. and L.B. are recipients of research grant support from Johnson & Johnson Medical Companies, Medtronic, Bodynov, and GI Windows for studies on bariatric surgery and the Research Chair in Bariatric and Metabolic Surgery at IUCPQ and Laval University. A.T. and L.B. received consulting fees from Bausch Health and Novo Nordisk. No author declared a conflict of interest relevant to the content of the manuscript.

References

1. Burhans, M. S., Hagman, D. K., Kuzma, J. N., Schmidt, K. A., & Kratz, M. (2018). Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. In R. Terjung (Ed.), *Comprehensive Physiology* (1st ed., pp. 1–58). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170040>
2. Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., ... Miele, C. (2019). Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), E2358. <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
3. Tchernof, A., & Després, J.-P. (2013). Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiological Reviews*, 93(1), 359–404. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011>
4. Jabłonowska-Lietz, B., Wrzosek, M., Włodarczyk, M., & Nowicka, G. (2017). New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiologia Polska*, 75(11), 1185–1191. <https://doi.org/10.5603/KP.a2017.0149>
5. Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., ... AlkaMeSy Study Group. (2010). Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 33(4), 920–922. <https://doi.org/10.2337/dc09-1825>
6. Wei, Liu, Xue, Wang, & Shi. (2019). Comparisons of Visceral Adiposity Index, Body Shape Index, Body Mass Index and Waist Circumference and Their Associations with Diabetes Mellitus in Adults. *Nutrients*, 11(7), 1580. <https://doi.org/10.3390/nu11071580>
7. Bertoli, S., Leone, A., Ponissi, V., Bedogni, G., Beggio, V., Strepparava, M. G., & Battezzati, A. (2016). Prevalence of and risk factors for binge eating behaviour in 6930 adults starting a weight loss or maintenance programme. *Public Health Nutrition*, 19(1), 71–77. <https://doi.org/10.1017/S1368980015001068>
8. McCuen-Wurst, C., Ruggieri, M., & Allison, K. C. (2018). Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities: Disordered

- eating and obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1411(1), 96–105. <https://doi.org/10.1111/nyas.13467>
9. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. Washington, DC, USA.
 10. Vainik, U., García-García, I., & Dagher, A. (2019). Uncontrolled eating: a unifying heritable trait linked with obesity, overeating, personality and the brain. *European Journal of Neuroscience*, 50(3), 2430–2445. <https://doi.org/10.1111/ejn.14352>
 11. Kessler, R. C., Berglund, P. A., Chiu, W. T., Deitz, A. C., Hudson, J. I., Shahly, V., ... Xavier, M. (2013). The Prevalence and Correlates of Binge Eating Disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry*, 73(9), 904–914. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.020>
 12. de Jonge, P., Alonso, J., Stein, D. J., Kiejna, A., Aguilar-Gaxiola, S., Viana, M. C., ... Scott, K. M. (2014). Associations between DSM-IV mental disorders and diabetes mellitus: a role for impulse control disorders and depression. *Diabetologia*, 57(4), 699–709. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3157-9>
 13. Olguin, P., Fuentes, M., Gabler, G., Guerdjikova, A. I., Keck, P. E., & McElroy, S. L. (2017). Medical comorbidity of binge eating disorder. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 22(1), 13–26. <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0313-5>
 14. Abraham, T. M., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Yanovski, J. A., & Fox, C. S. (2014). Metabolic characterization of adults with binge eating in the general population: The framingham heart study: The Framingham Heart Study. *Obesity*, 22(11), 2441–2449. <https://doi.org/10.1002/oby.20867>
 15. Raevuori, A., Suokas, J., Haukka, J., Gissler, M., Linna, M., Grainger, M., & Suvisaari, J. (2015). Highly increased risk of type 2 diabetes in patients with binge eating disorder and bulimia nervosa: Type 2 Diabetes in Eating Disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 48(6), 555–562. <https://doi.org/10.1002/eat.22334>
 16. Hudson, J. I., Lalonde, J. K., Coit, C. E., Tsuang, M. T., McElroy, S. L., Crow, S. J., ... Pope, H. G. (2010). Longitudinal study of the diagnosis of components of the metabolic syndrome in individuals with binge-eating disorder. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(6), 1568–1573. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29203>
 17. Michels, N., De Backer, F., Dimakopoulou, M., Mane, K., Indave, I., & Huybrechts, I. (2021). Eating disorders and the risk of developing cancer: a systematic review. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 26(4), 1021–1035. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-01020-4>
 18. Mason, T. B., & Smith, K. E. (2021). Delineating the role of binge eating in cancer research. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 26(7), 2109–2116. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-01066-4>
 19. Montemurro, N., Perrini, P., & Rapone, B. (2020). Clinical Risk and Overall Survival in Patients with Diabetes Mellitus, Hyperglycemia and Glioblastoma Multiforme. A Review of the Current Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(22), 8501. <https://doi.org/10.3390/ijerph17228501>
 20. Leone, A., Bedogni, G., Ponissi, V., Battezzati, A., Beggio, V., Magni, P., ... Bertoli, S. (2016). Contribution of binge eating behaviour to cardiometabolic risk factors in subjects starting a weight loss or maintenance programme. *British Journal of Nutrition*, 116(11), 1984–1992. <https://doi.org/10.1017/S0007114516004141>
 21. Mitchell, J. E. (2016). Medical comorbidity and medical complications associated with binge-eating disorder: Medical Comorbidity and Complications Associated with BED. *International Journal of Eating Disorders*, 49(3), 319–323. <https://doi.org/10.1002/eat.22452>
 22. Pursey, K. M., Gearhardt, A. N., & Burrows, T. L. (2016). The relationship between “food addiction” and visceral adiposity in young females. *Physiology & Behavior*, 157, 9–12. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.01.018>
 23. Dawe, S., & Loxton, N. J. (2004). The role of impulsivity in the development of substance use and eating disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(3), 343–351. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.007>

24. Leehr, E. J., Krohmer, K., Schag, K., Dresler, T., Zipfel, S., & Giel, K. E. (2015). Emotion regulation model in binge eating disorder and obesity - a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *49*, 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.008>
25. Schag, K., Schönleber, J., Teufel, M., Zipfel, S., & Giel, K. E. (2013). Food-related impulsivity in obesity and binge eating disorder--a systematic review. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *14*(6), 477–495. <https://doi.org/10.1111/obr.12017>
26. Michaud, A., Vainik, U., Garcia-Garcia, I., & Dagher, A. (2017). Overlapping Neural Endophenotypes in Addiction and Obesity. *Frontiers in Endocrinology*, *8*, 127. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00127>
27. Vainik, U., Dagher, A., Dubé, L., & Fellows, L. K. (2013). Neurobehavioural correlates of body mass index and eating behaviours in adults: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(3), 279–299. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.008>
28. García-García, I., Michaud, A., Dadar, M., Zeighami, Y., Neseliler, S., Collins, D. L., ... Dagher, A. (2019). Neuroanatomical differences in obesity: meta-analytic findings and their validation in an independent dataset. *International Journal of Obesity*, *43*(5), 943–951. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0164-4>
29. Herrmann, M. J., Tesar, A., Beier, J., Berg, M., & Warrings, B. (2019). Grey matter alterations in obesity: A meta-analysis of whole-brain studies. *Obesity Reviews*, *20*(3), 464–471. <https://doi.org/10.1111/obr.12799>
30. Medic, N., Ziauddeen, H., Ersche, K. D., Farooqi, I. S., Bullmore, E. T., Nathan, P. J., ... Fletcher, P. C. (2016). Increased body mass index is associated with specific regional alterations in brain structure. *International Journal of Obesity (2005)*, *40*(7), 1177–1182. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.42>
31. Marqués-Iturria, I., Pueyo, R., Garolera, M., Segura, B., Junqué, C., García-García, I., ... Jurado, M. Á. (2013). Frontal cortical thinning and subcortical volume reductions in early adulthood obesity. *Psychiatry Research*, *214*(2), 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2013.06.004>
32. Tuulari, J. J., Karlsson, H. K., Antikainen, O., Hirvonen, J., Pham, T., Salminen, P., ... Nummenmaa, L. (2016). Bariatric Surgery Induces White and Grey Matter Density Recovery in the Morbidly Obese: A Voxel-Based Morphometric Study: Bariatric Surgery Recovers Brain Atrophy. *Human Brain Mapping*, *37*(11), 3745–3756. <https://doi.org/10.1002/hbm.23272>
33. Voon, V., Derbyshire, K., Rück, C., Irvine, M. A., Worbe, Y., Enander, J., ... Bullmore, E. T. (2015). Disorders of compulsivity: A common bias towards learning habits. *Molecular Psychiatry*, *20*(3), 345–352. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.44>
34. Nevill, A. M., Stewart, A. D., Olds, T., & Duncan, M. J. (2020). A new waist-to-height ratio predicts abdominal adiposity in adults. *Research in Sports Medicine*, *28*(1), 15–26. <https://doi.org/10.1080/15438627.2018.1502183>
35. Ashwell, M., Gunn, P., & Gibson, S. (2012). Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis: Waist-to-height ratio as a screening tool. *Obesity Reviews*, *13*(3), 275–286. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x>
36. Swainson, M. G., Batterham, A. M., Tsakirides, C., Rutherford, Z. H., & Hind, K. (2017). Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. *PLOS ONE*, *12*(5), e0177175. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177175>
37. Goossens, G. H. (2017). The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obesity Facts*, *10*(3), 207–215. <https://doi.org/10.1159/000471488>
38. Kyle, U. G., Schutz, Y., Dupertuis, Y. M., & Pichard, C. (2003). Body composition interpretation. *Nutrition*, *19*(7–8), 597–604. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(03\)00061-3](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(03)00061-3)
39. Kullmann, S., Valenta, V., Wagner, R., Tschritter, O., Machann, J., Häring, H.-U., ... Heni, M. (2020). Brain insulin sensitivity is linked to adiposity and body fat distribution. *Nature Communications*, *11*(1), 1841. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15686-y>
40. Kullmann, S., Heni, M., Hallschmid, M., Fritsche, A., Preissl, H., & Häring, H.-U. (2016). Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. *Physiological Reviews*, *96*(4), 1169–1209. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2015>

41. Tanaka, H., Gourley, D. D., Dekhtyar, M., & Haley, A. P. (2020). Cognition, Brain Structure, and Brain Function in Individuals with Obesity and Related Disorders. *Current Obesity Reports*, 9(4), 544–549. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00412-y>
42. Kaczurkin, A. N., Raznahan, A., & Satterthwaite, T. D. (2019). Sex differences in the developing brain: insights from multimodal neuroimaging. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 71–85. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0111-z>
43. Chao, A. M., Loughhead, J., Bakizada, Z. M., Hopkins, C. M., Geliebter, A., Gur, R. C., & Wadden, T. A. (2017). Sex/gender differences in neural correlates of food stimuli: a systematic review of functional neuroimaging studies: Sex/gender neural correlates. *Obesity Reviews*, 18(6), 687–699. <https://doi.org/10.1111/obr.12527>
44. Novelle, M. G., & Diéguez, C. (2019). Updating gender differences in the control of homeostatic and hedonic food intake: Implications for binge eating disorder. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 497, 110508. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110508>
45. Osman, A., Downs, W. R., Barrios, F. X., Kopper, B. A., Gutierrez, P. M., & Chiros, C. E. (1997). Factor structure and psychometric characteristics of the beck depression inventory-II. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 19(4), 359–376. <https://doi.org/10.1007/BF02229026>
46. Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67(3), 588–597. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13
47. Bourque, P., & Beaudette, D. (1982). PSYCHOMETRIC STUDY OF THE BECK DEPRESSION INVENTORY USED ON A SAMPLE OF FRENCH-SPEAKING UNIVERSITY-STUDENTS. *CANADIAN JOURNAL OF BEHAVIOURAL SCIENCE-REVUE CANADIENNE DES SCIENCES DU COMPORTEMENT*, 14(3), 211–218.
48. Van der Linden, M., d'Acremont, M., Zermatten, A., Jermann, F., Larøi, F., Willems, S., ... Bechara, A. (2006). A French Adaptation of the UPPS Impulsive Behavior Scale. *European Journal of Psychological Assessment*, 22(1), 38–42. <https://doi.org/10.1027/1015-5759.22.1.38>
49. Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30(4), 669–689. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00064-7](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00064-7)
50. Gormally, J., Black, S., Daston, S., & Rardin, D. (1982). The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addictive Behaviors*, 7(1), 47–55. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(82\)90024-7](https://doi.org/10.1016/0306-4603(82)90024-7)
51. Brunault, P., Gaillard, P., Ballon, N., Couet, C., Isnard, P., Cook, S., ... Courtois, R. (2016). Validation de la version française de la Binge Eating Scale : étude de sa structure factorielle, de sa consistance interne et de sa validité de construit en population clinique et non clinique. *L'Encéphale*, 42(5), 426–433. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.02.009>
52. Michaud, A., Dadar, M., Pelletier, M., Zeighami, Y., Garcia-Garcia, I., Iceta, S., ... Dagher, A. (2020). Neuroanatomical changes in white and grey matter after sleeve gastrectomy. *NeuroImage*, 213, 116696. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116696>
53. Coupe, P., Yger, P., Prima, S., Hellier, P., Kervrann, C., & Barillot, C. (2008). An Optimized Blockwise Nonlocal Means Denoising Filter for 3-D Magnetic Resonance Images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 27(4), 425–441. <https://doi.org/10.1109/TMI.2007.906087>
54. Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(1), 87–97. <https://doi.org/10.1109/42.668698>
55. Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of computer assisted tomography*, 18(2), 192–205.
56. Manera, A. L., Dadar, M., Fonov, V., & Collins, D. L. (2020). CerebrA, registration and manual label correction of Mindboggle-101 atlas for MNI-ICBM152 template. *Scientific Data*, 7(1), 237. <https://doi.org/10.1038/s41597-020-0557-9>

57. Glasser, M. F., Coalson, T. S., Robinson, E. C., Hacker, C. D., Harwell, J., Yacoub, E., ... Van Essen, D. C. (2016). A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*, *536*(7615), 171–178. <https://doi.org/10.1038/nature18933>
58. Allen, M., Poggiali, D., Whitaker, K., Marshall, T. R., van Langen, J., & Kievit, R. A. (2021). Raincloud plots: a multi-platform tool for robust data visualization. *Wellcome Open Research*, *4*, 63. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15191.2>
59. Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesthesia & Analgesia*, *126*(5), 1763–1768. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002864>
60. Hayes, A. F., & Rockwood, N. J. (2017). Regression-based statistical mediation and moderation analysis in clinical research: Observations, recommendations, and implementation. *Behaviour Research and Therapy*, *98*, 39–57. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.11.001>
61. Berner, L. A., Arigo, D., Mayer, L. E., Sarwer, D. B., & Lowe, M. R. (2015). Examination of central body fat deposition as a risk factor for loss-of-control eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *102*(4), 736–744. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.107128>
62. Succurro, E., Segura-Garcia, C., Ruffo, M., Caroleo, M., Rania, M., Aloï, M., ... Arturi, F. (2015). Obese Patients With a Binge Eating Disorder Have an Unfavorable Metabolic and Inflammatory Profile. *Medicine*, *94*(52), e2098. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002098>
63. Leone, A., Vignati, L., Battezzati, A., De Amicis, R., Ponissi, V., Beggio, V., ... Bertoli, S. (2018). Association of Binge Eating Behavior with Total and Abdominal Adipose Tissue in a Large Sample of Participants Starting a Weight Loss or Maintenance Program. *Journal of the American College of Nutrition*, *37*(8), 701–707. <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1463184>
64. Morys, F., Dadar, M., & Dagher, A. (2021). Association Between Midlife Obesity and Its Metabolic Consequences, Cerebrovascular Disease, and Cognitive Decline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *106*(10), e4260–e4274. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab135>
65. Shan, H., Li, P., Liu, H., Nie, B., Yin, X., Zhang, T., ... Shan, B. (2019). Gray matter reduction related to decreased serum creatinine and increased triglyceride, Hemoglobin A1C, and low-density lipoprotein in subjects with obesity. *Neuroradiology*, *61*(6), 703–710. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02202-3>
66. Janowitz, D., Wittfeld, K., Terock, J., Freyberger, H. J., Hegenscheid, K., Völzke, H., ... Grabe, H. J. (2015). Association between waist circumference and gray matter volume in 2344 individuals from two adult community-based samples. *NeuroImage*, *122*, 149–157. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.086>
67. Shin, J., Pelletier, S., Richer, L., Pike, G. B., Gaudet, D., Paus, T., & Pausova, Z. (2020). Adiposity-related insulin resistance and thickness of the cerebral cortex in middle-aged adults. *Journal of neuroendocrinology*, *32*(12), e12921. <https://doi.org/10.1111/jne.12921>
68. Lu, R., Aziz, N. A., Diers, K., Stöcker, T., Reuter, M., & Breteler, M. M. B. (2021). Insulin resistance accounts for metabolic syndrome-related alterations in brain structure. *Human Brain Mapping*, *42*(8), 2434–2444. <https://doi.org/10.1002/hbm.25377>
69. Cazettes, F., Cohen, J. I., Yau, P. L., Talbot, H., & Convit, A. (2011). Obesity-mediated inflammation may damage the brain circuit that regulates food intake. *Brain Research*, *1373*, 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.12.008>
70. Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 215–222. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01483-2)
71. Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neuroscience*, *27*(9), 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
72. Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(2), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.004>
73. Lahey, B. B., Hinton, K. E., Burgess, L., Meyer, F. C., Landman, B. A., Villata-Gil, V., ... Zald, D. H. (2021). Dispositional Negative Emotionality in Childhood and Adolescence Predicts Structural Variation in the Amygdala and Caudal Anterior Cingulate During Early Adulthood: Theoretically and Empirically Based

- Tests. *Research on Child and Adolescent Psychopathology*, 49(10), 1275–1288. <https://doi.org/10.1007/s10802-021-00811-2>
74. Schäfer, A., Vaitl, D., & Schienle, A. (2010). Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *NeuroImage*, 50(2), 639–643. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.063>
75. Schienle, A., Schäfer, A., Hermann, A., & Vaitl, D. (2009). Binge-Eating Disorder: Reward Sensitivity and Brain Activation to Images of Food. *Biological Psychiatry*, 65(8), 654–661. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.028>
76. Balodis, I. M., Molina, N. D., Kober, H., Worhunsky, P. D., White, M. A., Rajita Sinha, ... Potenza, M. N. (2013). Divergent neural substrates of inhibitory control in binge eating disorder relative to other manifestations of obesity. *Obesity*, 21(2), 367–377. <https://doi.org/10.1002/oby.20068>
77. Hege, M. A., Stingl, K. T., Kullmann, S., Schag, K., Giel, K. E., Zipfel, S., & Preissl, H. (2015). Attentional impulsivity in binge eating disorder modulates response inhibition performance and frontal brain networks. *International Journal of Obesity*, 39(2), 353–360. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.99>
78. Cuthbert, B. N. (2015). Research Domain Criteria: toward future psychiatric nosologies. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(1), 89–97. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.1/bcuthbert>
79. Wildes, J. E., & Marcus, M. D. (2015). Application of the Research Domain Criteria (RDoC) Framework to Eating Disorders: Emerging Concepts and Research. *Current Psychiatry Reports*, 17(5), 30. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0572-2>

Figures

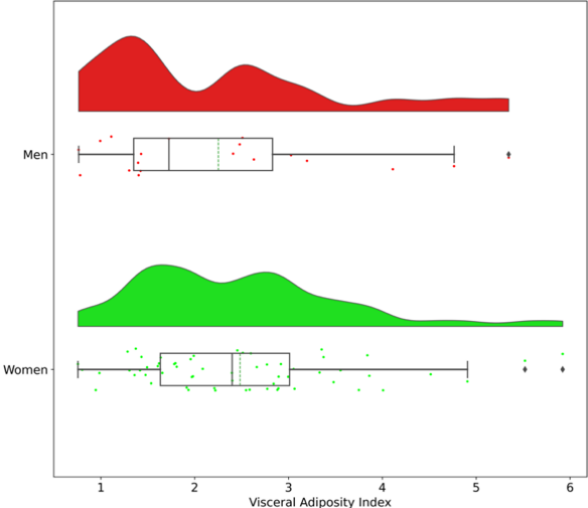


Figure 1. Representation of the distribution of visceral adiposity index (VAI) scores by sex using a raincloud plot. Median (solid line) and mean (dashed line) values are indicated in the boxplot.

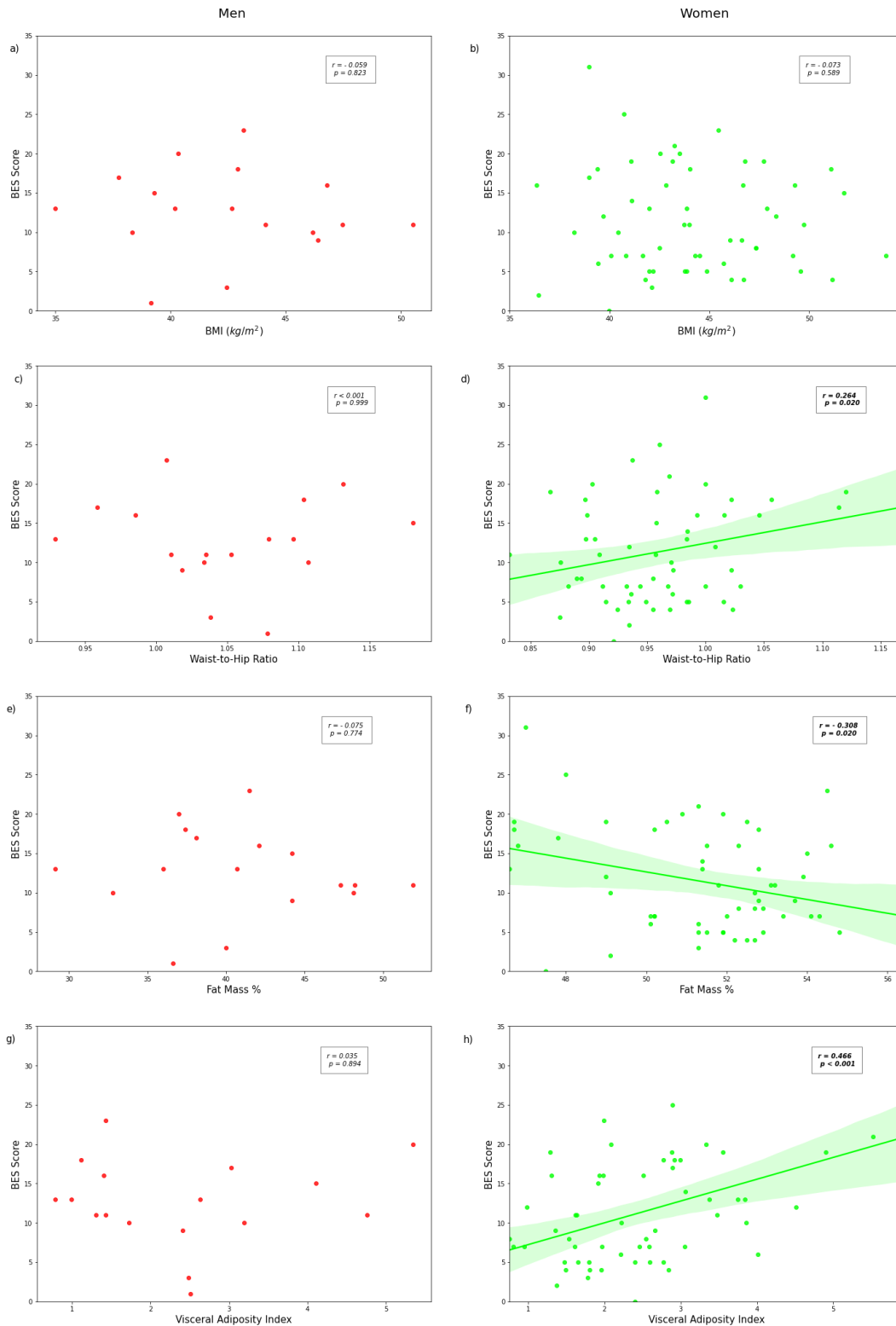


Figure 2. Correlations between binge eating scores and BMI ((a) for men and (b) for women), waist-to-hip ratio ((c) for men and (d) for women), fat mass % ((e) for men and (f) for women), or visceral adiposity index (VAI) ((g) for men and (h) for women). Figures show scatterplot with regression line and its 95% confidence interval in which relevant (using seaborn regplot). Pearson correlation coefficients and p values are shown. Significant associations are highlighted in bold.

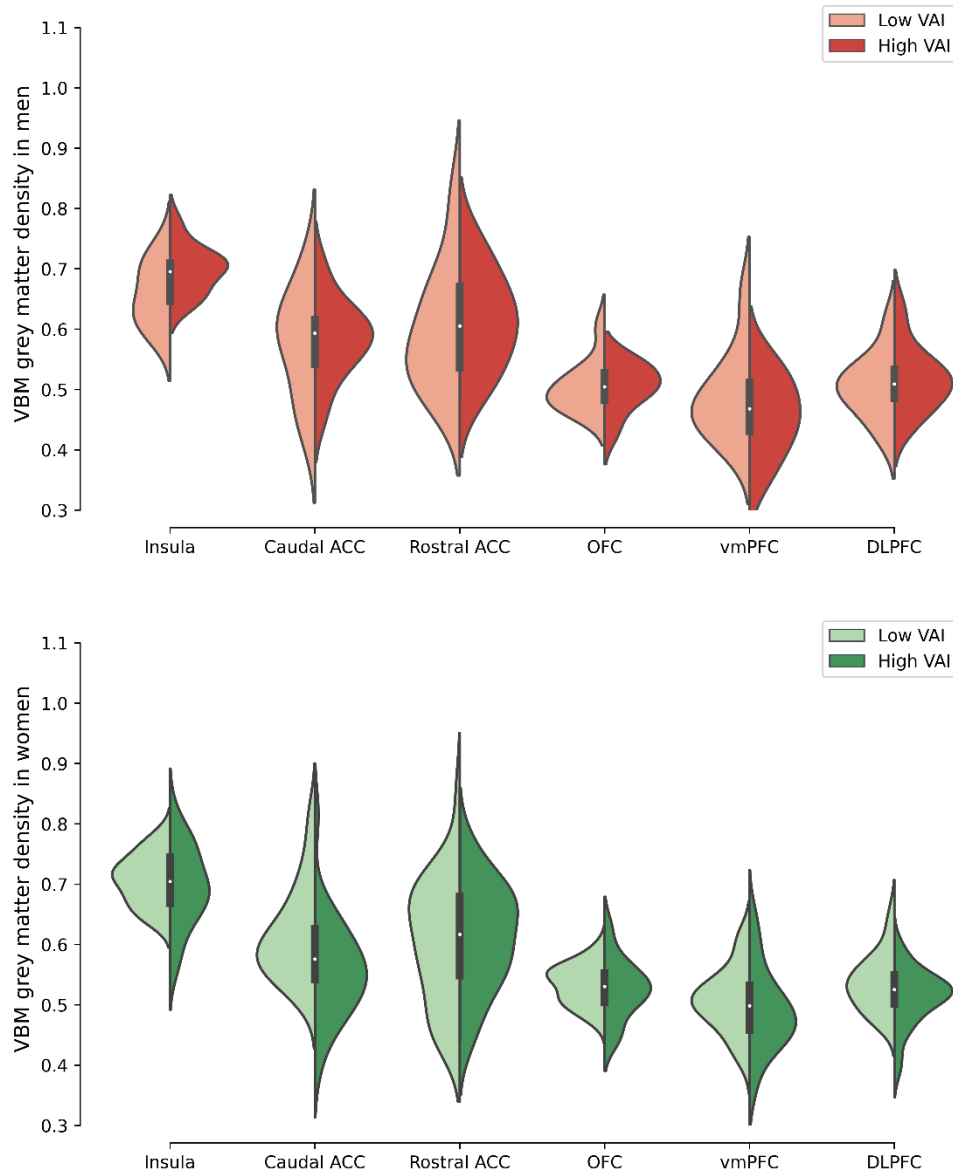
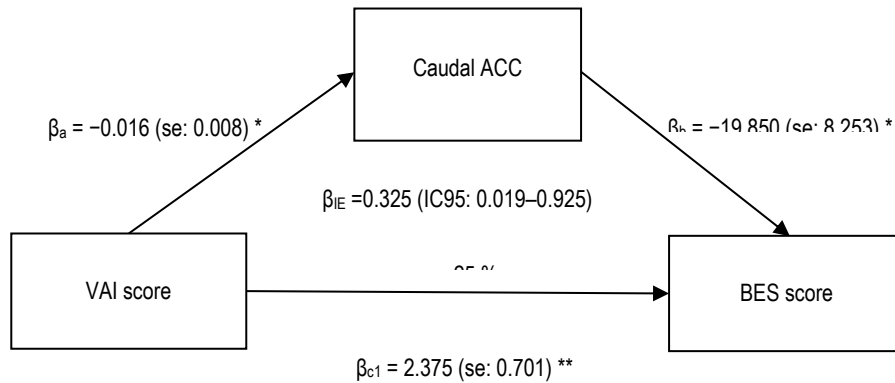


Figure 3. Voxel-based morphometry (VBM) value for our regions of interest in men and women with high- versus low-visceral adiposity index (VAI). Figures show violin plot. ACC: anterior cingulate cortex; OFC: orbitofrontal cortex; vmPFC: ventromedial prefrontal cortex; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex; * $p < 0.05$ after Bonferroni correction.



Conditional Direct Effects of VAI Score on BES Score at Values of the Moderator(s):

	Effect	SE	p value	Lower IC95	Upper IC95
Women	2.375	0.701	0.001	0.976	3.774
Men	-0.030	1.053	0.978	-2.131	2.072

Figure 4. Voxel-based morphometry caudal anterior cingulate cortex (ACC) density as a mediator of the relationship between visceral adiposity index (VAI) and binge eating scale (BES) score, using sex as moderator. The figure shows unstandardized β regression coefficients with standard error (SE) or 95% confidence interval (IC95), with a number of bootstrap samples of 10000. β_a : effect of VAI score on caudal ACC; β_b : effect of caudal ACC on BES score; β_{c1} : total effect of VAI on BES score; β_{c2} : direct effect of sex on BES score; β_{IE} : indirect effect of VAI on BES score; IC95: 95% confidence interval; α : percentage of the effect of VAI on BES score that is mediated by voxel-based morphometry caudal ACC density; se: standard error; * $p < 0.05$. ** $p < 0.005$.

Tables

Table 1. Comparison of anthropometric and biological parameters between participants with high- versus low-visceral adiposity index (VAI).

	MEN		p value *	WOMEN		p value
	LOW-VAI n = 10	HIGH-VAI n = 9		LOW-VAI n = 32	HIGH-VAI n = 28	
Visceral Adiposity Index	Mean ± SD 1.2 ± 0.3	Mean ± SD 3.4 ± 1.1	<0.001	Mean ± SD 1.7 ± 0.4	Mean ± SD 3.4 ± 0.9	<0.001
Anthropometric parameters						
Age (yr)	50.8 ± 6.6	44.4 ± 7.7	0.113	44.0 ± 7.4	42.7 ± 10.2	0.569
BMI (kg/m ²)	43.1 ± 4.9	40.9 ± 2.9	0.243	44.7 ± 4.0	43.4 ± 3.6	0.200
Waist circumference (cm)	134 ± 12	130 ± 8	0.356	128 ± 10	129 ± 8	0.713
Hip circumference (cm)	128 ± 12	122 ± 9	0.243	136 ± 9	131 ± 9	0.028
Neck circumference (cm)	46 ± 3	46 ± 2	0.780	39 ± 3	41 ± 2	0.033
Waist-to-hip ratio	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.661	0.9 ± 0.0	1.0 ± 0.1	0.004
Percentage of Fat Mass (%)	41.8 ± 6.3	39.5 ± 5.0	0.315	52.3 ± 2.2	50.4 ± 2.2	0.001
Body fat mass index (kg/m ²)	18.3 ± 4.5	16.2 ± 3.0	0.156	23.4 ± 2.8	21.9 ± 2.5	0.031
Biological parameters						
Triglycerides (mmol/L)	1.0 ± 0.2	2.4 ± 0.8	<0.001	1.1 ± 0.3	1.8 ± 0.5	<0.001
Total cholesterol (mmol/L)	4.0 ± 1.2	4.6 ± 1.1	0.243	4.6 ± 0.7	4.5 ± 1.0	0.653
HDL cholesterol (mmol/L)	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.028	1.4 ± 0.3	1.1 ± 0.2	<0.001
LDL cholesterol (mmol/L)	2.3 ± 1.0	2.5 ± 1.0	0.780	2.6 ± 0.7	2.5 ± 0.8	0.676
Apolipoprotein B (g/L)	0.8 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.182	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.260
Fasting glucose (mmol/L)	6.5 ± 1.1	5.8 ± 0.5	0.315	5.8 ± 0.7	6.8 ± 2.4	0.032
Insulin (pmol/L)	185.2 ± 102.2	209.8 ± 73.5	0.549	137.2 ± 93.3	186.9 ± 96.9	0.048
HbA1c (%)	5.7 ± 1.1	5.5 ± 0.3	0.968	5.5 ± 0.5	6.2 ± 1.2	0.005
HOMA-IR index	9.0 ± 5.5	9.1 ± 3.4	0.999	6.0 ± 4.3	9.8 ± 6.7	0.013
TSH (mU/L)	2.3 ± 1.5	2.8 ± 1.3	0.400	2.6 ± 1.2	2.7 ± 1.4	0.651

VAI mean value for men: 2.25 and for women: 2.48; SD: standard deviation; BMI: body mass index; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance; HbA1c: hemoglobin A1c or glycated hemoglobin; TSH: thyroid stimulating hormone; * independent samples Mann-Whitney U Test.

Table 2. Comparison of psychological parameters between participants with high- versus low-visceral adiposity index (VAI).

	MEN		p value *	WOMEN		p value
	LOW-VAI	HIGH-VAI		LOW-VAI	HIGH-VAI	
	<i>n</i> = 8	<i>n</i> = 9		<i>n</i> = 30	<i>n</i> = 27	
	Mean ± SD	Mean ± SD		Mean ± SD	Mean ± SD	
Psychological parameters						
Binge Eating Scale	14.4 ± 4.4	11.0 ± 6.2	0.277	9.1 ± 5.7	14.0 ± 6.6	0.004
Beck Depression Inventory	12.4 ± 6.8	8.3 ± 7.6	0.200	8.2 ± 7.3	11.1 ± 8.4	0.173
UPPS Impulsive Behavior Scale						
Negative urgency	28.0 ± 6.5	25.9 ± 5.0	0.743	24.8 ± 4.8	26.6 ± 5.7	0.202
Lack of premeditation	19.4 ± 3.1	20.6 ± 4.5	0.423	20.9 ± 3.7	21.8 ± 5.8	0.514
Lack of perseverance	18.6 ± 4.1	18.2 ± 4.8	0.888	17.6 ± 3.3	18.3 ± 4.5	0.549
Sensation seeking	27.5 ± 5.6	33.7 ± 4.2	0.036	25.2 ± 6.6	24.3 ± 6.4	0.605

VAI mean value for men: 2.25 and for women: 2.48; SD: standard deviation; UPPS: urgency, premeditation (lack of), perseverance (lack of), sensation seeking; * independent samples Mann–Whitney U Test.