

Atractors cerebrals en connectivitat dinàmica associats a la conducta de ingesta (Resum)

La prevalença d'obesitat i sobrepès ha augmentat de forma alarmant. La seva presència incrementa el risc a patir malalties cardiovasculars, diabetis o càncer, cada vegada a edats més primerenques. L'obesitat és una malaltia crònica, progressiva, que afecta aspectes biològics, psicològics i socials de la vida d'un individu. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix l'obesitat com una acumulació anormal o excessiva de grassa que pot ser perjudicial per la salut. El mètode més utilitzat per mesurar l'obesitat és l'Índex de Massa Corporal (IMC). Un IMC saludable oscil·la entre els 18'5-24'9, si és superior a 25 es considera sobrepès, i si és superior a 30, obesitat.

Les alteracions en les conductes d'ingesta són, d'entre altres, un dels principals factors del risc pel desenvolupament de l'obesitat. La gran oferta d'aliments apetitosos, d'alta densitat energètica i baix cost econòmic, que són constantment publicitats a través de diferents medis (televisió, comerços, etc.) mitjançant vistoses campanyes publicitàries posa a prova els nostres mecanismes de presa de decisions en detriment d'opcions nutricionals més saludables. La presa de decisions es troba compromesa en certes situacions, per exemple quan s'associa a les propietats o conseqüències reforçants de l'aliment. Per exemple, el plaer associat a la ingesta de determinats aliments s'ha associat a la millora d'estats ànims negatius tals com l'estrès. La presència de tendències de conducta impulsiva també ha estat associada a un major consum d'aquests aliments. En aquests casos, la ingesta alimentària podria excedir les necessitats homeostàtiques de l'organisme.

Les tècniques de ressonància magnètica han avançat la nostra comprensió sobre les alteracions cerebrals associades a aquestes conductes d'ingesta disfuncionals en les últimes dècades. Per exemple, existeix una àmplia evidència que alteracions en la Insula o l'estriat, així com en l'escorça prefrontal hi estarien implicades. Els models predominants suggereixen que les alteracions en aquestes xarxes cortico-estriatals-límbiques estarien associades a problemes en l'autoregulació de la conducta alimentària i a un augment de les opcions d'aliments poc saludables. No obstant això, tot i el coneixement acumulat sobre les alteracions cerebrals i els models existents, hi ha una manca de biomarcadors cerebrals que puguin informar del risc a desenvolupar un trastorn de la ingesta de forma primerenca, dirigint intervencions preventives específiques.

El nostre cervell és una xarxa integrada complexa, en la que la informació és processada i transportada de forma contínua entre regions cerebrals relacionades estructural i funcionalment. Una de les tècniques més utilitzades per investigar aquestes interaccions és

la ressonància magnètica funcional (fMRI). Estudis inicials van suposar que la connectivitat funcional del cervell en estat repòs, en absència d'una tasca, era de naturalesa estacionària. Tanmateix, estudis recents han demostrat que els models espai-temporals dinàmics caracteritzen millor la connectivitat cerebral. D'aquesta manera, la connectivitat funcional dinàmica (dFC) sorgeix com una expansió recent en l'anàlisi de la connectivitat funcional cerebral tradicional. Aquesta nova mesura proposa que les xarxes funcionals del cervell fluctuen en una escala de segons a minuts considera aquests canvis temporals a l'hora de caracteritzar la connectivitat entre les diferents àrees del cervell en repòs. A més, s'ha observat que algunes regions funcionen com a directores d'orquestra, atraient gran part de la dFC. Aquestes regions es coneixen amb el nom de "brain attractors". La identificació dels "brain attractors" associats a les conductes d'ingesta disfuncionals podria ajudar a identificar nous biomarcadors cerebrals, proporcionant una nova aproximació al risc de desenvolupar obesitat.

El present projecte parteix d'una gran base de dades de subjectes entre 18 i 65 anys derivada del projecte "Girona, Regió Saludable-Imagenoma de la Salut-". Aquest estudi té com a objectiu principal conèixer la relació entre l'estat de salut i els estils de vida dels habitants de les comarques de Girona. Per aquest motiu, es va constituir un grup de recerca multidisciplinari que incorpora investigadors de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona i de l'Institut d'Assistència Sanitària. El present treball s'engloba dins un subprojecte on la finalitat del qual és (i) identificar biomarcadors cerebrals associats a les conductes d'ingesta disfuncionals d'alta prevalença associades amb el risc a patir obesitat, en persones amb obesitat i sense, i (ii) validar la seva utilitat en el marc d'intervencions nutricionals, d'exercici físic i farmacològiques. En concret, el present treball de fi de grau ha treballat en la consecució del primer objectiu: la identificació de biomarcadors cerebrals associats a les conductes d'addicció al menjar i la conducta impulsiva sota estats emocionals. Amb aquesta finalitat, s'ha fet ús de tècniques d'anàlisi d'imatge cerebral avançada, que es basen en la connectivitat dinàmica del cervell en estat de repòs.

Per a la realització pràctica del treball, es van utilitzar variables validades sociodemogràfiques (sexe, edat), mesures antropomètriques (IMC), imatges cerebrals i resultats dels test de conducta d'ingesta ("Yale Food Addiction Scale", YFAS, i "Negative Impulsive Behaviour scale", UPPS). El pre-processament de les imatges funcionals de estat en repòs es va realitzar mitjançant el paquet "CONNv17 functional connectivity toolbox", implementat a MATLAB, i es va utilitzar el paquet "Statistical Parametric Mapping software" (SPM12) per els anàlisis estadístics. Posterior al preprocessament de les imatges amb el "CONN", es va utilitzar el mètode pas a pas dinàmic (SFC) basat en la teoria de "graph" en les imatges preprocessades,

per caracteritzar la dFC. Tot seguit, es van generar 6 models de regressió en SPM12. En un primer model es va avaluar l'associació entre la presència total de trets d'addicció al menjar i els mapes dFC local i distal. En un segon model, l'associació amb aquests mateixos mapes es va explorar en relació a les subescales de persistència, motivació i compulsivitat de l'YFAS. Finalment, en un últim model es va explorar l'associació entre els símptomes d'urgència negativa i els mapes de dFC local i distal. L'edat, el sexe i l'IMC es van introduir en aquests models com a variables de no-interès. Les associacions entre les conductes d'ingesta d'interès (trets d'addicció al menjar totals i subescales, i urgència negativa) i els mapes de connectivitat local i distal, tenint en compte la presència d'excés de pes ($BMI \geq 25$) en els participants de l'estudi, es va avaluar amb models de "t-test" per mostres independents addicionals en l'SPM12. En aquests models, la conducta d'ingesta actua com a únic predictor d'interès (en interacció amb el grup), i el sexe i l'edat com a variables de confusió. La mostra final d'estudi consistia en 149 persones d'una edat compresa entre 37 i 50 anys, amb un 65% dones, amb major presència en el grup sense excés de pes. A causa de la poca quantitat de subjectes amb obesitat comparada amb la resta, es va decidir crear dos grups: els subjectes amb pes baix i pes normal, els subjectes amb sobrepès i obesitat.

Els resultats mostren que el caudat és un node on la connectivitat local funcional augmenta ("atractor") a mesura que els trets d'addicció al menjar augmenten, però disminueix a mesura que la motivació augmenta. Altres nodes fronto-parietals implicats en processos atencionals mostren una connectivitat distal funcional disminuïda a mesura que augmenta la motivació. Contràriament, alguns nodes en regions cerebrals implicades en aspectes motors i de planificació de conducta, i de processament sensorimotor van mostrar un augment de la seva connectivitat local en relació a una major presència de símptomes compulsius. Algunes d'aquestes regions també van aparèixer com a nodes en que la seva connectivitat augmentava en relació a la urgència negativa en els subjectes normopes, tot i que en referència a les seves propietats distals. Finalment, en els subjectes amb excés de pes, la porció ventral del nucli caudat va emergir com a node on la seva connectivitat local funcional augmentava a mesura que augmentava la urgència negativa.

La pèrdua d'integritat en la connectivitat local del caudat en relació a la motivació pel consum d'aliments palatables és consistent amb estudis previs que mostren una disminució en la funció d'aquesta regió davant dietes hipercalòriques, associat a sobre-ingestes i obesitat. No obstant, el nostre estudi expandeix aquest coneixement mostrant que, en situacions d'alta càrrega emocional, la connectivitat local en la porció ventral del caudat en persones amb excés de pes s'associa a una major impulsivitat de conducta, cosa que podria desencadenar un consum d'aliments que excedís les necessitats homeostàtiques de l'individu. Això anterior, juntament amb la pèrdua d'integritat (connectivitat distal) en regions atencionals que es dona

quan s'augmenta la motivació per la ingesta, i l'augment d'integritat (connectivitat local) en escorces sensoriomotores i insulars quan s'augmenta la presència d'hàbits de conducta compulsius podria conduir a una major desregulació de la conducta de ingesta. És important tenir en compte la natura heteromodal de les escorces prefrontals, que mantenen àmplies connexions amb regions subcorticals de processament especialitzat com el caudat. A més, en persones amb normopes, l'augment de la connectivitat distal en aquestes regions associades a conducta compulsiva en situacions d'alta càrrega emocional és interessant, ja que podria ser el mecanisme que expliqués la manca de control de conducta sobre la ingesta en situacions d'estrès o avorriment.

L'ús d'aquesta novedosa tècnica d'anàlisi, ens ha permès assolir el primer objectiu del present treball consistent en determinar els "brain attractors" presents en la connectivitat funcional dinàmica que s'associen a la ingesta emocional i l'addicció al menjar. A més, els resultats obtinguts estratificant per grups, ens han permès associar el segon objectiu i investigar les diferències existents entre els grups amb normopès i excés de pes.

Finalment, i com a possibilitats futures de l'estudi, seria interessant la utilització de més participants en l'estudi amb dos grups equilibrats entre obesos i no obesos, per poder analitzar l'efecte de la obesitat en la connectivitat cerebral amb una major quantitat de dades. A banda d'això, el següent pas de l'estudi seria comprovar si aquests biomarcadors associats a les conductes de ingesta s'associen amb el grau de obesitat dels participants, així com a malalties altament comòrbides (ex. depressió, malalties metabòliques). I per últim, seria interessant determinar si els patrons cerebrals identificats ens serveixen per determinar quins subjectes milloren més o menys en els tractaments (farmacològics, d'exercici físic, etc.).

En conjunt, cal seguir avançant en la recerca de biomarcadors associats a les conductes de ingesta per prevenir i determinar tractaments efectius en la malaltia de l'obesitat, i per tant, contribuir en la millora de la qualitat de vida de la població afectada.