

ELIANNE DE LAROCHELLIÈRE

**TOPOGRAPHIE DU TISSU ADIPEUX ET PROFIL DE RISQUE
CARDIOMÉTABOLIQUE DES JEUNES ADULTES APPAREMMENT EN SANTÉ**

Mémoire présenté
à la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université Laval
dans le cadre du programme de maîtrise en médecine expérimentale
pour l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)

DÉPARTEMENT DE MEDECINE
FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

2012

Résumé

Les jeunes adultes apparemment en santé, chez qui la prévalence d'athérosclérose asymptomatique est étonnamment élevée, devraient pouvoir bénéficier de stratégies préventives efficaces en matière de santé cardiométabolique. Notre étude a examiné la pertinence et la façon d'évaluer l'adiposité régionale chez les jeunes adultes apparemment en santé en mesurant les associations qui existent entre les différents tissus adipeux (sous-cutané abdominal, viscéral abdominal et épicardique) et les marqueurs du profil de risque cardiométabolique, ainsi que les associations qui existent entre les différents tissus adipeux et les mesures anthropométriques (indice de masse corporelle, tour de taille et ratio taille/hanche). Nos résultats suggèrent la pertinence d'évaluer spécifiquement les quantités de tissu adipeux viscéral abdominal et épicardique chez les jeunes adultes apparemment en santé. Notre étude a également déterminé qu'en plus de simplement calculer l'indice de masse corporelle, mesurer le tour de taille chez les jeunes adultes apparemment en santé permet de mieux discriminer les individus avec une accumulation de tissu adipeux viscéral et épicardique augmentée.

Abstract

Apparently healthy young adults with a surprisingly high prevalence of asymptomatic atherosclerosis should be able to benefit from effective preventive strategies regarding cardiometabolic health. The present study examined the relevance and method of assessing regional adiposity in young and apparently healthy adults by measuring the associations between regional adipose tissue accumulation (subcutaneous abdominal, visceral abdominal and epicardial) and markers of the cardiometabolic risk profile, and associations between regional adipose tissue accumulation and anthropometric measurements (body mass index, waist circumference and waist/hip ratio). Our results suggest the relevance of specifically assessing visceral abdominal and epicardial adipose tissues in young and apparently healthy adults. The present study also determined that beyond simply measuring body mass index, the addition of waist circumference measurement in young and apparently healthy adults improves the discrimination of individuals with increased levels of visceral and epicardial adipose tissue.

Remerciements

La réalisation de ce mémoire de maîtrise n'aurait pas été possible sans le soutien et l'encadrement de mon superviseur de maîtrise, Dr Éric Larose. Sa curiosité scientifique, sa rigueur et sa détermination sont inspirantes et contagieuses. Je tiens à le remercier sincèrement et à l'encourager dans la poursuite de ses nombreux projets de recherche. Je tiens également à remercier mon co-directeur de maîtrise, Dr Jean-Pierre Després, pour sa sagesse, ainsi que pour sa passion évidente pour la recherche qu'il transmet à tous ses étudiants.

Je remercie de tout cœur l'équipe de recherche du Dr Éric Larose constituée de Dre Karine Bibeau, Julie Carange, Michèle Cyr, Marie-Hélène Galarneau et Dr Andreas Kumar. Je tiens également à remercier certains collègues qui ne sont plus dans l'équipe aujourd'hui, mais qui ont été d'un soutien très précieux, soit Gabrielle Préfontaine, Alexandra Lemyre, Dre Helena Tizon-Marcos et Marc Amyot. Des remerciements sont également adressés aux technologues en résonance magnétique de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ), Justine Couture et France Gilbert; ainsi que Dr Philippe Pibarot, Dre Marie-Kristelle Ross, Dre Julie Côté et Véronique Dion-Roy pour leur collaboration au projet.

Je tiens à remercier la Faculté de médecine de l'Université Laval de m'avoir accordé les facilités nécessaires par l'octroi d'une bourse de programme afin que je puisse réaliser mes études de deuxième cycle en même temps que mes années de préclinique au doctorat en médecine. Je remercie également le Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (CRIUCPQ) qui a permis la réalisation du projet de recherche et qui m'a accordé une bourse pour soutenir ma dernière année de maîtrise.

Enfin, j'aimerais remercier les organismes subventionnaires qui ont permis la réalisation du projet de recherche, soit les Fonds de la recherche en santé Québec (FRQ-S), les Instituts de recherche en santé Canada (IRSC) et la Fondation des maladies du cœur.

« Ils ne savaient pas que c'était impossible, alors ils l'ont fait. »

- Mark Twain

Avant-propos

L'article présenté dans ce mémoire sera soumis pour publication en octobre 2012. L'auteure principale de cet article, intitulé "*Contribution of visceral and epicardial adipose tissues to the variation in the cardiometabolic risk of apparently healthy young adults*", est Elianne De Larochellière, étudiante au programme de M.D. /M.Sc. à l'Université Laval. En collaboration avec les membres de l'équipe de recherche du Dr Eric Larose, Elianne s'est impliquée activement dans le recrutement des sujets de l'étude ainsi que dans la collecte des données. Elianne était responsable de l'analyse des données et de la rédaction de l'article. Les co-auteurs de l'article sont Julie Côté, M.D., Marie-Kristelle Ross, M.D., Véronique Dion-Roy, B.Sc., Philippe Pibarot, D.V.M., Ph. D., FAHA, Jean-Pierre Després, Ph. D., FAHA et Éric Larose, D.V.M., M.D., FRCPC, FAHA. Tous les auteurs sont affiliés au Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (CRIUCPQ) ainsi qu'à l'Université Laval. Les résultats présentés dans cet article ont fait l'objet d'une présentation orale au Congrès canadien en santé cardiovasculaire en octobre 2011 à Vancouver, ainsi qu'à la Réunion annuelle de la plateforme COLOSUS en février 2012 à Québec. Ils seront également présentés par affiche lors du 3e Congrès international sur l'obésité abdominale en juillet 2012 à Québec.

Table des matières

Résumé.....	ii
Remerciements.....	iv
Avant-propos.....	vii
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures.....	x
Abréviations.....	xi
Chapitre 1 : Introduction.....	12
1. Athérosclérose et profil de risque cardiométabolique.....	13
1.1 Présence d'athérosclérose chez les jeunes adultes.....	14
1.2 Lien entre l'athérosclérose et le profil de risque cardiométabolique chez les jeunes adultes.....	14
2. Profil de risque cardiométabolique et adiposité.....	15
2.1 Tissus adipeux abdominaux.....	16
2.2 Tissus adipeux intrathoraciques.....	21
3. Évaluation de l'adiposité.....	25
3.1 Évaluation de l'adiposité globale.....	25
3.2 Évaluation de l'adiposité régionale.....	27
Problématique.....	33
Hypothèses.....	33
Objectifs.....	33
Chapitre 2 : Contribution of visceral and epicardial adipose tissues to the variation in the cardiometabolic risk of apparently healthy young adults.....	35
Chapitre 3 : Conclusion et perspectives.....	75
Références.....	80

Liste des tableaux

Tableau 1 Classification de l'IMC selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

Liste des figures

- Figure 1 Les deux compartiments adipeux abdominaux identifiables sur une coupe sagittale de l'abdomen
- Figure 2 Les deux composantes de l'adiposité intrathoracique
- Figure 3 Illustration des mécanismes suggérés pour expliquer l'implication du EAT sur l'environnement de la paroi artérielle coronarienne
- Figure 4 IRM des deux compartiments adipeux abdominaux sur une coupe axiale de l'abdomen
- Figure 5 Imagerie par TDM de l'adiposité intrathoracique

Abréviations

AGL	Acides gras libres
ApoA1	Apolipoprotéine A1
ApoB	Apolipoprotéine B
AVC	Accident vasculaire cérébral
CT	Cholestérol total
EAT	Tissu adipeux épiqueurique (<i>Epicardial adipose tissue</i>)
HDL-C	Cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (<i>high-density lipoprotein cholesterol</i>)
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDL-C	Cholestérol associés aux lipoprotéines de faible densité (<i>low-density lipoprotein cholesterol</i>)
MCAS	Maladie coronarienne athérosclérotique
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAI-1	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>)
PAT	Tissu adipeux péricardique (<i>Pericardial adipose tissue</i>)
PDAY	<i>Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth</i>
SAT	Tissu adipeux sous-cutané abdominal (<i>Subcutaneous abdominal adipose tissue</i>)
TA	Tension artérielle
TAS	Tension artérielle systolique
TAD	Tension artérielle diastolique
TDM	Tomodensitométrie
TG	Triglycérides
TNF- α	Facteur nécrosant des tumeurs alpha (<i>Tumor necrosis factor alpha</i>)
VAT	Tissu adipeux viscéral abdominal (<i>Visceral abdominal adipose tissue</i>)

Chapitre 1 : Introduction

1. Athérosclérose et profil de risque cardiométabolique

Les maladies cardiovasculaires touchent à la fois les hommes et les femmes et se manifestent généralement au milieu de la vie. Encore aujourd'hui, les maladies cardiovasculaires causent 70 000 décès par année au Canada. Les maladies du cœur et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent deux des trois premières causes de mortalité et représentent environ 30 % de tous les décès (Statistiques Canada, 2008). Chaque année, les maladies cardiovasculaires coûtent à l'économie canadienne environ 21 milliards de dollars en soins médicaux, en coûts hospitaliers, en perte de salaire et en perte de productivité (Conference Board du Canada. *La Stratégie canadienne de santé cardiovasculaire : Facteurs de risque et répercussions sur les coûts futurs*, 2010). Il demeure donc pertinent de tenter d'identifier des stratégies plus efficaces de prévention des maladies cardiovasculaires, dans l'espoir de réduire la prévalence de ces pathologies chez les Canadiens et les Canadiennes.

Les maladies cardiovasculaires sont en grande majorité causées par l'athérosclérose. L'athérosclérose est un phénomène pathophysiologique dynamique qui implique l'épaississement d'une paroi artérielle par le développement d'une plaque lipidique plus ou moins complexe qui peut obstruer la lumière vasculaire. La croissance de cette plaque ainsi que la thrombose qui peut se produire à sa surface favorisent l'obstruction artérielle et menacent la circulation du sang dans le territoire tissulaire en aval. L'obstruction peut être partielle ou complète, ainsi que transitoire ou permanente. L'athérosclérose est donc responsable d'évènements cardiovasculaires variés tels que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde, l'ischémie cérébrale transitoire et l'AVC ^{1 2}.

1.1 Présence d'athérosclérose chez les jeunes adultes

Bien que les évènements cardiovasculaires ne se produisent généralement pas avant le milieu de l'âge adulte (c.-à-d. environ l'âge de 50 ans), il est maintenant bien établi que l'athérosclérose est un phénomène présent tôt dans la vie. Les premiers scientifiques à avoir observé de l'athérosclérose chez de jeunes adultes ont été ceux qui ont réalisé, entre 1950 et 1953, l'autopsie de 300 soldats américains morts au combat durant la guerre de Corée. De l'athérosclérose coronarienne avait été observée chez 77.3 % des soldats âgés en moyenne de 22 ans³. Par la suite, d'autres études ont confirmé la présence d'athérosclérose chez les jeunes adultes directement en autopsiant des individus décédés de causes non cardiaques⁴⁻⁶ et indirectement en imageant par échographie les artères de jeunes adultes apparemment en santé⁷⁻⁸. La très grande majorité de ces études a non seulement confirmé la présence d'athérosclérose chez les jeunes adultes, mais a également confirmé la prévalence élevée de cette athérosclérose asymptomatique.

1.2 Lien entre l'athérosclérose et le profil de risque cardiométabolique chez les jeunes adultes

Heureusement, ce n'est pas la totalité des individus qui ont de l'athérosclérose asymptomatique au début de l'âge adulte qui vont éventuellement développer les manifestations cliniques de l'athérosclérose. Bien que les mécanismes exacts ne soient pas encore complètement élucidés, il est suggéré que la progression de l'athérosclérose asymptomatique du jeune adulte vers la symptomatologie des maladies cardiovasculaires est favorisée par certains facteurs. L'étude *Bogalusa* ainsi que l'étude *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)* se sont justement intéressées à l'identification de ces facteurs. Ensemble, ces études et d'autres travaux ont permis de conclure que des valeurs élevées de tension artérielle (TA) et des concentrations de lipides plasmatiques défavorables à l'adolescence et au début de l'âge adulte sont associées à la présence, à

l'étendue ainsi qu'à la progression de l'athérosclérose ^{6 9-14}. D'autres études ont rapporté des associations significatives entre la concentration de cholestérol plasmatique ainsi que les valeurs de TA mesurées chez de jeunes adultes et la survenue de maladies cardiovasculaires plusieurs années plus tard ^{6 15-17}. En somme, il est maintenant établi que certains marqueurs du profil de risque cardiométabolique, comme la TA et les concentrations plasmatiques de lipides et de glucose à jeun, sont associés chez les jeunes adultes tant au fardeau d'athérosclérose asymptomatique qu'à son évolution défavorable vers les maladies cardiovasculaires.

2. Profil de risque cardiométabolique et adiposité

Tant chez les adultes d'âge moyen à avancé que chez les jeunes adultes, il est maintenant bien établi que l'excès d'adiposité globale est associé à la progression de l'athérosclérose et à une prévalence présente et future plus élevée de maladies cardiovasculaires ¹⁸⁻²². L'excès adipeux est également associé à une prévalence plus élevée de nombreux facteurs de risque cardiométabolique tels que l'hypertension, la dyslipidémie, la dysglycémie et le diabète ¹⁹. Pour ces raisons, l'excès adipeux global constitue aujourd'hui un facteur de risque cardiométabolique bien établi. Cependant, les mécanismes exacts qui relient l'augmentation de l'adiposité à l'augmentation du risque cardiométabolique ne sont pas encore complètement élucidés. Nous réviserons les hypothèses actuellement considérées dans la littérature.

En 1956, Jean Vague a suggéré pour la première fois que l'accumulation de tissu adipeux dans la partie haute du corps (profil androïde) était associée, davantage que l'accumulation adipeuse fémoro-glutéale (profil gynécoïde), au diabète de type 2 et à la maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) ²³. Depuis ce temps, le concept du profil androïde s'est raffiné et c'est spécifiquement l'excès d'adiposité

abdominale qui a été démontré comme étant délétère ²⁴⁻²⁶. Puis, les études d'imagerie qui ont permis de mesurer de façon distincte les différents tissus adipeux abdominaux ont démontré qu'au-delà de l'adiposité abdominale, c'est l'accumulation du tissu adipeux viscéral abdominal (*visceral abdominal adipose tissue* : VAT) qui expliquait le mieux l'augmentation du risque cardiométabolique. Plus récemment encore, l'accumulation d'adiposité intrathoracique a été elle aussi spécifiquement associée, dans des populations d'âge moyen à avancé, à l'augmentation du risque cardiométabolique ²⁷⁻²⁹. En somme, il est maintenant largement reconnu dans des populations d'âge moyen à avancé que la distribution de l'adiposité influence le risque cardiométabolique. Il a été proposé que les différents tissus adipeux montrent des caractéristiques particulières qui les distinguent les uns des autres et qui influencent différemment le risque cardiométabolique ^{29 30}. Dans cette section, nous réviserons les caractéristiques respectives des tissus adipeux abdominaux et intrathoraciques.

2.1 Tissus adipeux abdominaux

L'adiposité abdominale est formée de deux compartiments bien distincts : le compartiment adipeux sous-cutané (SAT) et le compartiment adipeux viscéral (VAT) (Figure 1). Ces deux tissus adipeux détiennent des caractéristiques qui leur sont propres et qui les distinguent l'un de l'autre.

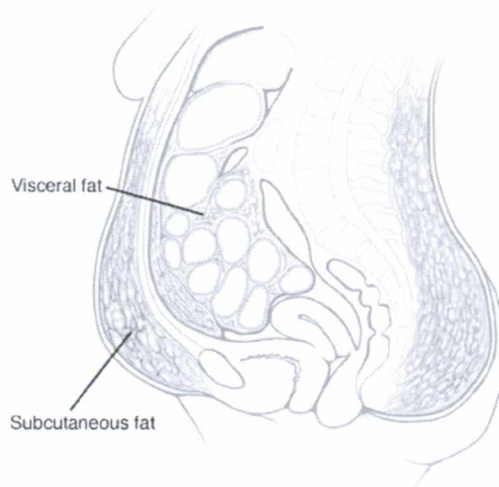


Figure 1. Les deux compartiments adipeux abdominaux sur une représentation sagittale de l'abdomen. Source : *Mayo Foundation for Medical Education and Research*

Le SAT est localisé sous la peau, à l'extérieur des muscles abdominaux qui délimitent la cavité intra-abdominale. Le VAT quant à lui est localisé à l'intérieur de la cavité intra-abdominale où il entoure les viscères et constituerait 10 à 20 % du tissu adipeux total chez les hommes et 5 à 8% chez les femmes ³⁰. Il est estimé que 80 % du tissu adipeux intra-abdominal est intrapéritonéal, alors que seulement 20 % est rétropéritonéal ³¹. De par sa localisation, le VAT est en relation intime avec la circulation portale, ce qui faciliterait le passage au foie des acides gras libres (AGL) et des molécules libérées par le VAT ³². Cependant, il est établi que les AGL qui circulent dans la circulation hépatique proviennent à la fois du VAT et du SAT. Certains auteurs ont même rapporté que la majorité des AGL proviendrait du SAT, qui constitue un dépôt adipeux plus volumineux que le VAT ^{31 33}.

Sur le plan physiologique, le SAT et le VAT sont différents. Entre autres, les adipocytes du VAT sont plus résistants à l'action antilipolytique de l'insuline que le SAT et plus sensibles à l'action lipolytique des catécholamines ³⁴⁻³⁷. La lipolyse est ainsi très importante dans le VAT. Lorsque le VAT est très volumineux, l'afflux

d'AGL aux muscles, au pancréas et au foie est donc très augmenté. Un afflux trop important d'AGL au foie altère le métabolisme hépatique du glucose et des lipides. Il en résulte une hypertriglycémie, une hyperapolipoprotéïnémie B, une hyperglycémie et une éventuelle intolérance au glucose³⁸⁻⁴⁰. L'afflux important de lipides, favorisé par l'état hyperlipolytique, mais possiblement également par une capacité de stockage du SAT saturée, favorise la déposition ectopique de lipides aux muscles, au pancréas, au foie et au cœur⁴¹⁻⁴³.

La biologie du SAT est également distincte de celle du VAT. Le tissu adipeux, qu'il soit sous-cutané ou viscéral, détient la capacité de synthétiser et de libérer dans la circulation systémique des molécules biologiquement actives appelées adipokines. Ces adipokines incluent diverses cytokines et différentes hormones capables de moduler des fonctions aussi variées que l'appétit, l'immunité, la TA, le métabolisme lipidique, l'homéostasie et la sensibilité à l'insuline⁴⁴. Elles incluent entre autres l'adiponectine, la leptine, le facteur nécrosant des tumeurs alpha (*tumor necrosis alpha* : TNF- α), l'interleukine 6 (IL-6), l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (*plasminogen activator inhibitor 1* : PAI-1) et l'angiotensinogène^{44 45}. Un des effets néfastes de certaines adipokines pro-inflammatoires est de contribuer au développement d'une résistance à l'insuline en intervenant au niveau des récepteurs périphériques à l'insuline⁴⁶. Initialement, cette résistance à l'insuline est compensée par une sécrétion d'insuline accrue par le pancréas. Cependant, l'hyperinsulinémie compensatrice devient éventuellement insuffisante et il est possible que les cellules β du pancréas développent elles aussi des altérations physiologiques induites par les adipokines qui diminueraient leur efficacité à synthétiser l'insuline⁴⁷. Lorsque la sécrétion et l'action de l'insuline ne sont plus efficaces, un état d'intolérance au glucose s'installe et le développement du diabète de type II devient imminent⁴⁸. Par ailleurs, il est décrit que les adipokines joueraient également un rôle dans le processus athérosclérotique systémique⁴⁵. Elles contribueraient à l'établissement d'un milieu artériel pro-inflammatoire et pro-athérogène. L'importance de la sécrétion d'adipokines est différente selon le type

de tissu adipeux. Bien que la leptine, une adipokine bien connue, est produite de façon plus importante au niveau du SAT, la grande majorité des adipokines est produite en plus grande quantité par le VAT ^{30 49}. Ainsi, quand le VAT est important, la quantité d'adipokines en circulation est considérablement augmentée.

Une autre caractéristique qui distingue le SAT et le VAT est leur relation avec le profil hormonal. Entre autres, les hormones sexuelles influencent la distribution du tissu adipeux, ce qui peut expliquer dans quelle mesure l'adiposité des hommes et celle des femmes sont différentes. En effet, pour le même niveau d'adiposité globale, les femmes accumulent davantage de SAT, alors que les hommes accumulent davantage de VAT ⁵⁰⁻⁵². Les œstrogènes favorisent l'accumulation sous-cutanée de tissu adipeux ⁵¹. Évidemment, le déficit œstrogénique rencontré chez les femmes ménopausées explique que les différences sexuelles concernant la distribution du tissu adipeux s'atténuent après la ménopause. En plus d'influencer la distribution du tissu adipeux, le profil des hormones stéroïdiennes influence la lipolyse. La stimulation des récepteurs α_2 -adrénergiques inhibe la lipolyse, alors que la stimulation des récepteurs β -adrénergiques stimule la lipolyse ⁵³. Par rapport au VAT, le SAT est muni en quantité supérieure de récepteurs α_2 -adrénergiques et en quantité moindre de récepteurs β -adrénergiques ^{37 54 55}. Ainsi, la lipolyse est inhibée au niveau du SAT, alors qu'elle est favorisée au niveau du VAT lors d'une stimulation adrénergique.

En clinique, dans des populations d'âge moyen à avancé, bien que le SAT et le VAT soient tous deux corrélés aux valeurs de TA et aux concentrations de cholestérol total (CT), associés aux lipoprotéines de faible densité (*low-density lipoprotein cholesterol* : LDL-C), associés aux lipoprotéines de haute densité (*high-density lipoprotein cholesterol* : HDL-C), associés aux triglycérides (TG) et associés au glucose à jeun, les associations avec le VAT sont plus étroites qu'avec le SAT ^{56 57}. Il en est de même pour les associations avec les facteurs de

risque cardiométabolique. En effet, la prévalence d'hypertension, de dyslipidémie, de dysglycémie et de diabète chez les populations adultes d'âge moyen ou avancé est associée à la quantité de VAT, indépendamment de celle du SAT et de l'adiposité globale définie par l'indice de masse corporelle (IMC) ^{35 57 58}. L'hypothèse retenue pour expliquer ces associations étroites du VAT au risque cardiométabolique est fondée sur les caractéristiques du VAT (relation intime avec la circulation portale, état hyperlipolytique, libération importante d'adipokines).

Quelques études se sont intéressées au rôle de l'adiposité abdominale chez les jeunes adultes. En effet, certains scientifiques se sont spécifiquement demandé si l'accumulation précoce de VAT influençait le profil de risque cardiométabolique dans les stades précoces de la vie. De façon intéressante, ces études ont démontré que, déjà à l'adolescence, le VAT montrait une association avec la plupart des marqueurs du profil de risque cardiométabolique. Des corrélations positives ont été rapportées entre le VAT et les valeurs de TA systolique (TAS) et diastolique (TAD), les concentrations plasmatiques de lipides (CT, ratio CT/HDL-C, LDL-C, TG, apolipoprotéine B (ApoB)) et la concentration plasmatique de glucose à jeun, alors que des corrélations négatives ont été rapportées entre le VAT et la concentration plasmatique de HDL-C et la sensibilité à l'insuline ⁵⁹⁻⁶². Certaines études ont rapporté que ces associations avec les marqueurs du profil de risque cardiométabolique mesurées chez les adolescents étaient indépendantes et généralement supérieures à celles mesurées avec le pourcentage de graisse corporelle totale ^{59 62 63}. La majorité de ces études ont été menées chez des populations d'adolescents obèses (IMC ≥ 30 kg/m²) et étaient constituées d'échantillons de taille modeste. Par contre, Gutin et ses collaborateurs ont mené une étude avec un échantillon plus conséquent (n=464) d'adolescents afro-américains et caucasiens qui n'étaient pas spécifiquement obèses. Malheureusement, cette étude n'a pas considéré plusieurs marqueurs importants du profil de risque cardiométabolique tels que la TAD ainsi que les concentrations plasmatiques de CT, de LDL-C, de HDL-C, d'ApoB et de glucose à jeun. Cette

étude n'a pas non plus examiné l'association du SAT avec les différents marqueurs du profil de risque cardiométabolique, ne permettant pas de comparer les associations avec les deux tissus adipeux. Malgré tout, les résultats de Gutin et ses collaborateurs ont révélés que le VAT expliquait la variance du ratio CT/HDL-C et des TG de façon équivalente ou supérieure au pourcentage de graisse totale chez une large population d'adolescents. Cette étude suggère donc que l'accumulation de VAT, déjà à l'adolescence, influence le profil de risque cardiométabolique.

2.2 Tissus adipeux intrathoraciques

En plus de s'accumuler au niveau abdominal, le tissu adipeux peut s'accumuler, de façon plus ou moins importante selon les individus, au niveau intrathoracique. Deux tissus adipeux distincts sont retrouvés au niveau du médiastin : le tissu adipeux épicardique (*epicardial adipose tissue* : EAT) et le tissu adipeux périocardique (*pericardial adipose tissue* : PAT) (Figure 2) ⁶⁴⁻⁶⁶. Le EAT est localisé sur la surface épicardique du myocarde et entoure les artères coronaires. Il est contenu par l'enveloppe viscérale du péricarde et est vascularisé directement par des branches des artères coronaires ⁶⁷. Il est localisé principalement sur les parois latérales et antérieures du ventricule droit et est concentré dans les sillons atrioventriculaires et interventriculaires ^{65 68}. Le PAT est situé quant à lui à l'extérieur du péricarde. Plusieurs études ont démontré dans la dernière décennie qu'il existe une relation entre l'adiposité intrathoracique et le risque cardiométabolique. L'intérêt a été porté principalement au EAT étant donné sa relation intime avec la circulation coronarienne. Cette intimité entre le EAT et les artères coronaires soutient l'hypothèse des rôles physiologiques et pathologiques locaux du EAT tel que décrit ultérieurement ^{65 66 69}.

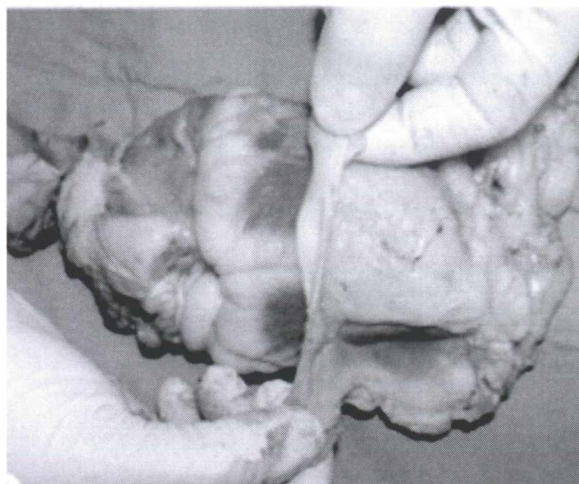


Figure 2. Les deux composantes de l'adiposité intrathoracique. Soulèvement du péricarde fibreux et du PAT permettant de découvrir le EAT et la surface myocardique. Adapté de Nelson et coll. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance (2009) ⁷⁰

Sur les plans biologique et physiologique, certaines caractéristiques du EAT ont été rapportées dans la littérature. D'abord, le EAT montre un important taux d'incorporation d'AGL ⁷¹. Il est suggéré que cette caractéristique du EAT constitue un mécanisme protecteur qui évite de soumettre le myocarde à une quantité trop importante d'AGL dont l'effet est toxique sur les cellules myocardiques ⁷². Paradoxalement, le EAT possède aussi un taux rapide de relâchement d'AGL dans la circulation coronarienne, ce qui permet de subvenir aux besoins énergétiques du myocarde en situation d'augmentation de la demande ⁷². Un autre rôle physiologique du EAT est de faciliter le remodelage des vaisseaux coronariens lorsqu'une accommodation est nécessaire en raison, par exemple, de la croissance d'une plaque athérosclérotique ^{73 74}. Malgré ces avantages physiologiques, le EAT semble aussi être impliqué dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Cette hypothèse est fondée sur le fait que, comme les autres tissus adipeux, le EAT produit et libère des adipokines qui pourraient jouer un rôle pathophysiologique local sur la paroi artérielle des coronaires ^{75 76}. Il n'est pas encore élucidé si les adipokines produites par le EAT rejoignent la circulation

coronarienne en diffusant directement à travers la paroi artérielle ou en empruntant la microcirculation (c.-à.-d. les vasa vasorum) ^{65 77} (Figure 3). Quoiqu'il en soit, le EAT produit et libère une large variété d'adipokines qui contribueraient à l'établissement d'un milieu local pro-inflammatoire et d'un état pro-oxydatif propice à l'athérogénèse coronarienne ^{65 66 77}.

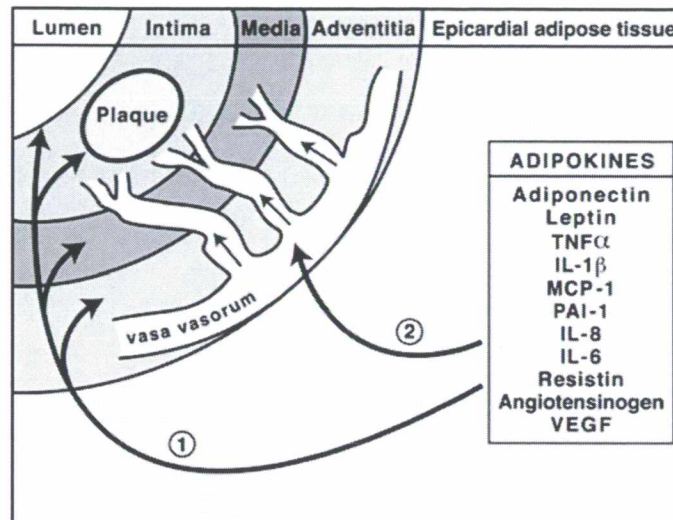


Figure 3. Illustration des mécanismes suggérés pour expliquer l'implication du EAT sur l'environnement de la paroi artérielle coronarienne. 1. Sécrétion paracrine d'adipokines par le EAT. 2. Sécrétion vasocrine d'adipokines par le EAT. Source : Sacks et coll. American Heart Journal (2007) ⁶⁵

Dans des populations adultes d'âge moyen ou avancé, plusieurs études cliniques ont rapporté que le volume augmenté de EAT corrèle avec la calcification coronarienne ^{28 78-81}, avec la présence de la maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) ⁸²⁻⁸⁸ et même avec la prédiction d'évènements cardiovasculaires futurs chez des sujets initialement asymptomatiques ⁸⁹. Finalement, une étude récente a démontré que l'accumulation de EAT a un effet potentialisateur sur la progression de l'athérosclérose coronarienne subclinique chez une population adulte d'âge moyen de 60 ans ⁹⁰.

Le volume de EAT est associé dans des populations adultes d'âge moyen à avancé au volume de VAT^{64 81 91}, suggérant que plus il y a une accumulation de VAT, plus il y a également une accumulation de EAT. Certains auteurs ont suggéré que le volume de EAT pourrait représenter un bon indice du volume de VAT si le volume de EAT devenait plus facile à quantifier que le VAT (via l'échographie par exemple). Dans les populations adultes d'âge moyen à avancé, le EAT est également associé aux marqueurs du profil de risque cardiometabolique tels qu'aux valeurs de TA et aux concentrations plasmatiques de lipides et de glucose à jeun^{27 81 90 92-94}, à l'instar du VAT. Il est également associé à la résistance à l'insuline chez des sujets obèses⁹⁵. Ces résultats suggèrent que le volume de EAT reflète bien le profil de risque cardiometabolique des adultes d'âge moyen à avancé.

Une seule étude s'est intéressée à l'accumulation adipeuse intrathoracique chez les jeunes adultes. Cette étude, menée par Graner et ses collaborateurs dans un petit échantillon de paires de jeunes jumeaux monozygotes (n=15), avait comme objectif, entre autres, de déterminer si l'accumulation du EAT était indépendante de la génétique. En plus de démontrer que l'accumulation de EAT était associée davantage à l'augmentation de l'IMC qu'à la génétique, cette étude a rapporté pour la première fois qu'il y avait, déjà au début de l'âge adulte, une corrélation entre le EAT et le VAT ($r=0.49$, $p<0.05$)⁹⁶. À notre connaissance, puisqu'aucune autre étude ne s'est intéressée à l'accumulation d'adiposité intrathoracique chez les jeunes adultes ou chez les adolescents, il n'est pas connu aujourd'hui si le volume de EAT est associé au profil de risque cardiometabolique déjà au début de l'âge adulte. La pertinence d'évaluer le EAT chez les jeunes adultes demeure donc indéterminée.

3. Évaluation de l'adiposité

Étant donné que l'excès adipeux est reconnu aujourd'hui comme un facteur de risque cardiométabolique important, l'évaluation de l'adiposité est devenue une stratégie de prévention primaire et secondaire incontournable dans notre population. Cliniquement, l'adiposité est généralement évaluée par les professionnels de la santé à partir d'outils anthropométriques. En recherche, l'accès à diverses technologies permet d'apprécier de façon plus exacte les volumes de tissus adipeux. Dans cette section, nous aborderons en premier lieu les méthodes d'évaluation de l'adiposité globale et en second lieu les méthodes d'évaluation de l'adiposité régionale.

3.1 Évaluation de l'adiposité globale

L'adiposité globale peut être évaluée de différentes façons, dont les plus connues et utilisées sont la bioimpédance et l'IMC.

La mesure de la bioimpédance est une méthode d'évaluation de l'adiposité globale qui consiste à faire circuler un courant électrique à travers le corps afin d'apprécier la résistance imposée à ce courant par le corps. Cette résistance varie selon la composition corporelle. Une fois mesurée, l'impédance peut fournir, à partir de formules mathématiques, la quantité d'eau et de tissu adipeux total corporels⁹⁷. Elle fournit ainsi le pourcentage de gras total. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'obésité comme étant associé à un pourcentage de gras total >25 % chez les hommes et >35 % chez les femmes⁹⁸. La mesure de l'impédance est une méthode simple, de coût abordable et sécuritaire qui permet d'évaluer l'adiposité globale d'un individu. Cependant, la littérature rapporte que l'impédance est influencée par plusieurs facteurs dont le sexe, l'âge, l'ethnie, le cycle menstruel et certaines conditions médicales^{99 100}. Seulement certains de ces facteurs peuvent

être considérés dans les formules mathématiques utilisées, ce qui diminue la reproductibilité et la fiabilité de la technique. Malgré tout, la mesure de la bioimpédance a l'avantage d'être rapidement et facilement réalisée à l'aide d'un appareil portatif et constitue une méthode de plus en plus utilisée pour évaluer l'adiposité globale.

Bien que la mesure de la bioimpédance soit une méthode très intéressante pour évaluer l'adiposité globale, celle qui est la plus fréquemment utilisée est le calcul de l'IMC. L'IMC est un indice anthropométrique calculé à partir du poids de l'individu exprimé en kilogrammes et de sa taille en mètres ($IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille (m)}^2$). Il s'agit de la technique la plus couramment utilisée pour apprécier l'adiposité globale étant donnée la simplicité de son emploi. L'OMS a établi une classification reconnue internationalement qui permet de catégoriser les individus selon leur IMC (Tableau 1). Cette classification ne tient pas compte du sexe ni de la race. Il s'agit de limitations importantes, puisque des différences significatives ont été observées entre les sexes et les ethnies. À titre d'exemple, pour un même IMC, les femmes, les Hispaniques et les Asiatiques ont davantage de tissu adipeux que les hommes et les Caucasiens¹⁰¹⁻¹⁰³. Par ailleurs, la classification de l'OMS, qui est valide après 18 ans, ne tient pas compte de l'âge. En considérant la mesure de la bioimpédance comme méthode de référence, l'IMC possède une bonne spécificité (environ 90 %), mais une faible sensibilité (environ 50 %) pour identifier l'obésité^{104 105}. La sensibilité de l'IMC semble être particulièrement faible chez les individus d'IMC inférieur ou égal à 30 kg/m^2 ¹⁰⁵. Malgré tout, l'IMC est actuellement recommandé comme outil de dépistage initial de l'obésité au niveau international.

Tableau 1. Classification de l'IMC selon l'OMS

Catégories		IMC (kg/m ²)
Sous-poids		< 18.50
Poids normal		18.50-24.99
Surpoids		25.00 – 29.99
Obésité	Classe 1	30.00 – 34.99
	Classe 2	35.00 – 39.99
	Classe 3	≥ 40.00

3.2 Évaluation de l'adiposité régionale

Il devient de plus en plus justifié d'évaluer spécifiquement certains tissus adipeux en plus d'apprécier l'adiposité globale étant donné l'hypothèse qui stipule que certains tissus adipeux seraient à l'origine de l'association entre l'obésité et le risque cardiométabolique. Bien que les techniques d'imagerie soient incontestablement les méthodes les plus précises pour quantifier les différents tissus adipeux, certains outils anthropométriques ont été développés afin de quantifier indirectement l'accumulation régionale de tissu adipeux. Ces outils rendent l'appréciation de la distribution de la masse adipeuse plus accessible aux professionnels de la santé qui appliquent les mesures de prévention primaire et secondaire dans leur bureau.

3.2.1 Les mesures anthropométriques

La mesure du tour de taille est un outil anthropométrique qui a été développé avec l'objectif de mesurer spécifiquement l'adiposité abdominale^{106 107}. La technique de mesure du tour de taille consiste à mesurer, à l'aide d'un ruban gradué en centimètres, la circonférence abdominale chez un individu en position anatomique

debout à la fin d'une expiration complète. Le tour de taille est corrélé à la fois au volume d'adiposité abdominale totale et au volume respectif de ses deux compartiments (SAT et VAT). Cependant, son utilité est fondée spécifiquement sur la forte corrélation qu'il entretient avec le VAT. Cette corrélation est supérieure à celle qui existe entre l'IMC ou le ratio taille/hanche et le VAT ^{108 109}. Contrairement à l'IMC, les valeurs de référence du tour de taille sont dépendantes du sexe. De plus, des valeurs de référence spécifiques à certaines populations ethniques, telles que les Caucasiens et les Asiatiques, ont été établies. Cependant, les valeurs de référence actuelles ne tiennent pas compte de l'âge. Il s'agit d'une limite importante, puisque l'âge constitue un facteur qui influence considérablement le tour de taille ¹¹⁰. À titre d'exemple, dans une étude de 483 Caucasiens, Kuk et ses collaborateurs ont démontré qu'à une valeur de tour de taille donnée, les volumes respectifs de SAT et de VAT différaient selon l'âge ¹¹¹. De plus, le tour de taille augmente significativement avec l'âge ¹¹². Pour ces raisons, il a été suggéré que des valeurs spécifiques à l'âge devraient être établies. Cependant, la pertinence de mesurer le tour de taille chez les différentes tranches d'âge ainsi que le risque associé aux valeurs spécifiques de tour de taille selon l'âge devront être étudiés préalablement ¹¹⁰. Chez les Caucasiens, selon l'OMS, les valeurs seuils de tour de taille au-delà desquelles le risque cardiométabolique est considéré comme augmenté sont actuellement de 94.0 cm pour les hommes et de 80.0 cm pour les femmes. Le risque est par ailleurs jugé très augmenté lorsque le tour de taille est supérieur à 102.0 cm chez les hommes et à 88.0 cm chez les femmes (WHO, *Waist circumference and waist-hip ratio*, 2008). Cependant, de multiples autres valeurs seuils ont été suggérées selon le niveau anatomique de mesure ^{113 114}. Malgré la simplicité de la mesure du tour de taille, cet outil n'a pas encore été clairement adopté dans la pratique médicale même si les études suggèrent fortement que cet outil devrait être utilisé systématiquement, en complémentarité au calcul de l'IMC ^{98 115}.

Parmi les autres outils anthropométriques qui fournissent des informations sur la distribution adipeuse, il y a le ratio taille/hanche. Le ratio taille/hanche, qui consiste à diviser la circonférence de taille par la circonférence de hanche, représente un indice du volume relatif d'adiposité abdominale par rapport à l'adiposité de la partie basse du corps. Malgré les résultats de plusieurs études qui ont rapporté la pertinence d'utiliser ce ratio anthropométrique, d'autres études ont démontré qu'il était équivalent ou même moins efficace que la simple mesure du tour de taille pour évaluer l'adiposité régionale ^{109 116-119}. En somme, les experts s'entendent actuellement pour ne pas recommander son utilisation aux professionnels de la santé ⁹⁸.

3.2.2 La quantification des tissus adipeux abdominaux par l'imagerie médicale

Aujourd'hui, en contexte de recherche médicale, les tissus adipeux abdominaux (SAT et VAT) peuvent être quantifiés à l'aide de la tomodensitométrie (TDM) ^{120 121} et de l'IRM ^{122 123}. Chacune de ces deux modalités d'imagerie comporte des avantages et des désavantages distincts. La TDM est une technique d'imagerie qui est plus accessible que l'IRM en raison, entre autres, de son coût moindre et de la rapidité de l'examen. Cependant, la TDM est un examen qui soumet les sujets qui s'y prêtent à des radiations ionisantes. À l'inverse, le principe de l'IRM ne comprend pas de radiations ionisantes pour la production d'images, ce qui en fait un examen plus sécuritaire et plus approprié dans un contexte de recherche longitudinale ¹²⁴. Le principe de l'IRM consiste à observer la résonance magnétique nucléaire des protons de l'eau contenus dans les tissus. Selon le contenu des tissus en eau, le signal produit en réaction à l'énergie magnétique est différent. Le principe de la TDM, quant à lui, est de produire des images en utilisant la propriété des rayons X de traverser les tissus corporels de façon plus ou moins importante en fonction de leur densité (Figure 4). Le contenu en eau et la densité tissulaire

très différentes du tissu adipeux par rapport aux autres tissus corporels permettent de bien le distinguer des autres tissus sur une image obtenue par IRM ou TDM.

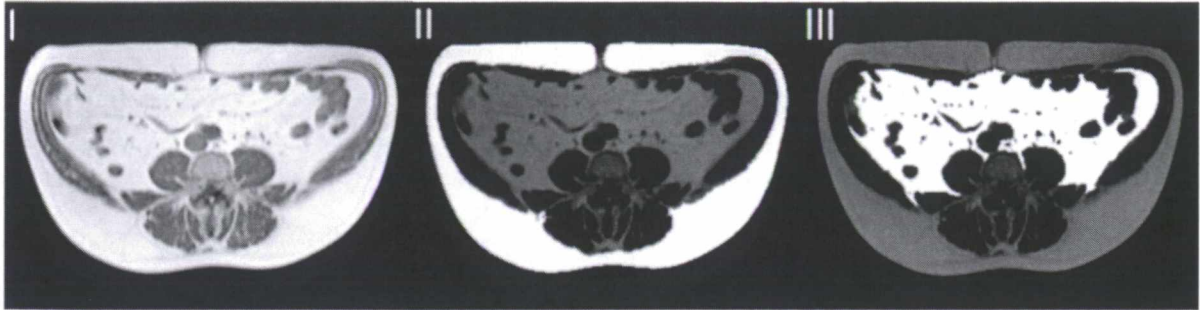


Figure 4. IRM des deux compartiments adipeux abdominaux sur une coupe axiale de l'abdomen. I. Image originale; II. SAT (blanc); III. VAT (blanc). Adapté de Machann et coll. Journal of Magnetic Resonance imaging (2005)

125

La quantification du SAT et du VAT est généralement réalisée à partir d'une coupe axiale unique obtenue à partir de la TDM ou de l'IRM. Même si plusieurs études ont rapporté une bonne corrélation entre les volumes obtenus par une coupe unique et les volumes totaux obtenus par la cumulation de plusieurs coupes¹²⁶⁻¹²⁸, d'autres études ont remis en doute cette affirmation. Il demeure donc incertain aujourd'hui si le volume des tissus adipeux abdominaux à partir d'une coupe unique est tout aussi prédictif du profil de risque cardiométabolique que les volumes totaux¹²⁸. Malgré tout, la grande majorité des groupes de recherche utilisent une seule coupe. Le niveau anatomique de cette coupe peut varier selon les groupes de recherche. La majorité des chercheurs choisissent de réaliser leur image entre les quatrième et cinquième vertèbres lombaires (niveau intervertébral L4-L5) ou quelques centimètres au-dessus (5 cm ou 10 cm)^{124 125}. Cependant, certaines études ont suggéré que d'autres niveaux (intervertébral L2-L3, intervertébral L3-L4, ombilic, mi-distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne, symphyse pubienne) pourraient être tout aussi ou même plus représentatifs du volume total des tissus adipeux¹²⁹⁻¹³³. Cette question devra être élucidée.

3.2.3 La quantification de l'adiposité intrathoracique par l'imagerie médicale

La quantification de l'adiposité intrathoracique peut être réalisée à partir de la TDM ou de l'IRM, mais également à l'aide de l'échographie ⁶⁴. L'échographie transthoracique a d'ailleurs été la première méthode utilisée pour la quantification du EAT par le groupe de recherche de Gianluca Iacobellis. Cependant, alors que la TDM et l'IRM permettent de mesurer l'aire et le volume de EAT, l'échographie ne permet que de mesurer une épaisseur. Cette épaisseur de EAT est mesurée perpendiculairement au myocarde sur la paroi antérieure du ventricule droit ⁶⁹. Une limitation importante de cette technique constitue la possible confusion entre le liquide péricardique et le EAT étant donné l'apparence similaire de ces deux composantes à l'échographie ⁶⁴. De plus, étant donné que la mesure de l'épaisseur est réalisée uniquement sur la paroi antérieure du ventricule droit, les sites préférentiels d'accumulation du EAT (sillons atrioventriculaires et interventriculaires) ne sont pas tenus en compte par cette technique. Finalement, bien que plusieurs études aient rapporté une bonne corrélation entre l'épaisseur de EAT mesurée par échographie et le volume de EAT obtenue par TDM ou IRM ⁹³, l'échographie est en somme une technique moins précise que les deux autres. Ceci étant dit, cette technique détient les avantages d'être non-ionisante, rapide et peu coûteuse. Ces avantages sont particulièrement intéressants dans un contexte de prévention primaire et secondaire dans lequel pourrait s'inscrire la quantification du EAT.

La TDM et l'IRM permettent de déterminer l'aire du EAT sur une coupe et le volume total du EAT par la cumulation de plusieurs coupes ¹³⁴⁻¹³⁶. Les avantages et les désavantages de chacune de ces deux modalités d'imagerie pour la quantification des tissus adipeux intrathoraciques sont les mêmes que pour la quantification des tissus adipeux abdominaux. Bien que la majorité des groupes de recherche qui s'intéressent à la quantification du EAT par la TDM ou l'IRM s'applique à quantifier le volume total du tissu adipeux ¹³⁴⁻¹³⁶, il a été démontré que

l'aire du EAT obtenue à partir d'une coupe unique était représentative du volume total de EAT obtenu par l'addition de plusieurs coupes ¹³⁷.

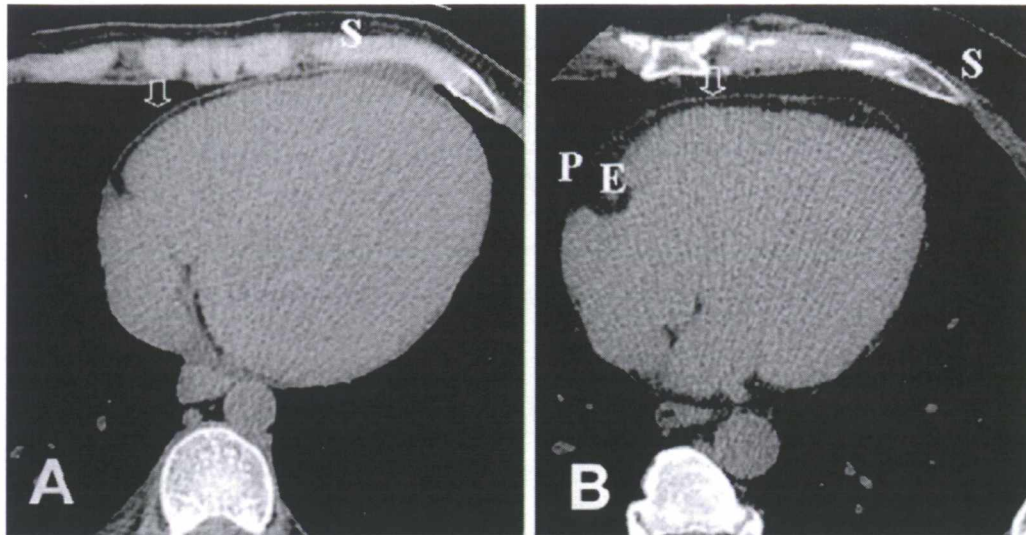


Figure 5. Imagerie par TDM de l'adiposité intrathoracique. A. Sujet présentant une très petite quantité de EAT et aucun PAT. B. Sujet présentant une plus grande quantité de EAT (E) et de PAT (P). La flèche identifie le péricarde fibreux qui délimite les deux composantes de l'adiposité intrathoracique. Adapté de Sarin et coll. Am J Cardiol (2008) ¹³⁶

Problématique

La littérature rapporte que le profil de risque cardiométabolique d'un jeune adulte apparemment en santé est associé à son fardeau d'athérosclérose qui peut menacer sa santé cardiovasculaire à plus ou moins long terme. Il est connu qu'il existe une association significative entre la détérioration du profil de risque cardiométabolique d'un jeune adulte et l'augmentation de son adiposité globale. Il n'est pas bien établi cependant si cette association est due à l'impact précoce de l'adiposité régionale sur les marqueurs du profil de risque cardiométabolique, tel qu'il est suggéré chez les populations adultes d'âge moyen à avancé. La pertinence et la façon d'évaluer les tissus adipeux spécifiques (SAT, VAT, EAT) chez les jeunes adultes apparemment en santé ne sont ainsi pas encore clairement déterminées.

Hypothèses

1. Chez les jeunes adultes apparemment en santé, l'accumulation de VAT et de EAT est associée plus fortement que l'accumulation de SAT aux marqueurs du profil de risque cardiométabolique.
2. Il est possible d'évaluer simplement et efficacement le VAT et le EAT chez les jeunes adultes apparemment en santé à l'aide d'outils anthropométriques.

Objectifs

1. Chez de jeunes adultes apparemment en santé, décrire la distribution de l'adiposité abdominale et intrathoracique quantifiée par IRM.
2. Chez de jeunes adultes apparemment en santé, examiner les relations des différents tissus adipeux (SAT, VAT, EAT) entre eux.

3. Chez de jeunes adultes apparemment en santé, mesurer l'association respective des différents tissus adipeux (SAT, VAT, EAT) aux marqueurs du profil de risque cardiométabolique (valeurs de TA, concentrations plasmatiques lipidiques, concentration plasmatique de glucose à jeun).
4. Chez de jeunes adultes apparemment en santé, évaluer l'association respective des différents tissus adipeux (SAT, VAT, EAT) aux outils cliniques anthropométriques (IMC, tour de taille, ratio taille/hanche).

Chapitre 2 : Contribution of visceral and epicardial adipose tissues to the variation in the cardiometabolic risk of apparently healthy young adults

TITLE PAGE

Full title: Contribution of visceral and epicardial adipose tissues to the variation in the cardiometabolic risk of apparently healthy young adults

Authors: Elianne De Larochellière^{1,2}, B.Sc., Julie Côté^{1,2}, M.D., Marie-Kristelle Ross^{1,2}, M.D., Véronique Dion-Roy^{1,2}, M.Sc., Philippe Pibarot^{1,2}, D.V.M., Ph.D., FAHA, Jean-Pierre Després^{1,2}, Ph.D., FAHA, Éric Larose^{1,2}, D.V.M., M.D., FRCPC, FAHA

Affiliations : Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec¹, and Faculté de médecine², Université Laval, Québec City, QC, Canada.

Correspondence :

Eric Larose D.V.M., M.D., FRCPC, FAHA

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

2725 chemin Sainte-Foy, Québec (QC), G1V 4G5

Email : eric.larose@criucpq.ulaval.ca

Phone : 418-656-8711 ext. 3345

Fax : 418-656-4708

Word Count : 3 302

RÉSUMÉ ET MOTS CLEFS

Introduction – Nous avons évalué les associations entre le tissu adipeux sous-cutané abdominal (SAT), le tissu adipeux viscéral abdominal (VAT) et le tissu adipeux épicardique (EAT) et les marqueurs du profil de risque cardiométabolique dans un échantillon de jeunes hommes et jeunes femmes apparemment en santé.

Méthode et résultats – Deux cent quatre-vingt jeunes adultes non-obèses (18-35 ans, 48% hommes) apparemment en santé ont participé à l'étude. Des mesures anthropométriques, une tension artérielle et une prise de sang à jeun ont été réalisées, et l'imagerie par résonance magnétique a été utilisée pour quantifier les tissus adipeux. Les volumes de VAT et de EAT corrélaient plus fortement entre eux ($r=0.56$, $p<0.0001$) qu'avec le volume de SAT ($r=0.42$ and $r=0.33$, $p<0.0001$, respectivement). Les marqueurs du profil de risque cardiométabolique étaient plus fortement associés aux volumes de VAT et de EAT qu'au volume de SAT. Des régressions multivariées qui incluaient les trois tissus adipeux et qui considéraient l'âge, le sexe et l'adiposité globale ont révélé que seulement le VAT maintenait une association significative avec la tension artérielle diastolique, les concentrations plasmatiques de lipoprotéine de faible densité, de triglycéride et les ratios cholestérol total/lipoprotéine de haute densité et apolipoprotéine B/apolipoprotéine A1. Avec l'objectif d'identifier le prédicteur clinique le plus puissant de l'adiposité viscérale chez les jeunes adultes apparemment en santé, nous avons déterminé que même si l'indice de masse corporelle (IMC), le tour de taille et le ratio taille/hanche étaient tous respectivement associés au volume de VAT, le tour de

taille était le seul outil anthropométrique qui maintenait une association indépendante au VAT dans une analyse multivariée ($p < 0.001$). Le tour de taille était également un prédicteur indépendant du volume de EAT dans une analyse multivariée ($p < 0.001$).

Conclusion – Le EAT, et dans une mesure supérieure le VAT, sont plus fortement associés au profil de risque cardiométabolique que le SAT. Au-delà du simple calcul de l'IMC, la mesure du tour de taille chez les jeunes adultes apparemment en santé augmente la prédiction de l'adiposité viscérale abdominale et épigardique et renseigne ainsi sur le profil de risque cardiométabolique.

KEY WORDS: Jeunes adultes; risque cardiométabolique; tissu adipeux viscéral; tissu adipeux épigardique; tissu adipeux sous-cutané

ABSTRACT AND KEY WORDS

Introduction – We investigated the associations between subcutaneous abdominal adipose tissue (SAT), visceral abdominal adipose tissue (VAT) and epicardial adipose tissue (EAT) with markers of the cardiometabolic profile in a sample of young and apparently healthy men and women.

Methods and Results – Two hundred and eighty nonobese young adults (18-35 years, 48% male) in apparent good health were assessed for anthropometry, blood pressure and fasting blood profile, and magnetic resonance imaging was used for adipose tissue quantification. The amount of VAT and EAT correlated more strongly with each other ($r=0.56$, $p<0.0001$) than with SAT ($r=0.42$ and $r=0.33$, $p<0.0001$, respectively). Markers of the cardiometabolic profile were more strongly related to VAT and EAT than to SAT. In multivariate regression analyses including all three adipose tissues and taking into account gender, age and overall adiposity, only VAT remained significantly associated with diastolic blood pressure, and with plasma low-density lipoprotein cholesterol, cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, triglycerides and apolipoproteins B/A1 ratio. In an attempt to identify the strongest office-based predictor of visceral adiposity in this young and apparently healthy young adult sample, we determined that while body mass index (BMI), waist circumference (WC) and waist-to-hip ratio were all associated to VAT in univariate analyses ($p<0.05$ for all), only WC remained independently associated with VAT in multivariate analysis ($p<0.001$). Concurrently, WC was also an independent predictor of EAT in multivariate analysis ($p<0.001$).

Conclusion – EAT, and to a greater extent VAT, are more strongly and widely associated with the cardiometabolic risk profile than is SAT. Beyond simply measuring BMI, the addition of WC measurement in young and apparently healthy adults improves the prediction of high-risk adiposity and markers of the cardiometabolic risk profile.

KEY WORDS: Young adults; cardiometabolic risk; visceral adipose tissue; epicardial adipose tissue; subcutaneous adipose tissue

INTRODUCTION

Manifestations of cardiovascular disease (CVD) typically appear after the fourth or fifth decades of life. However, atherosclerosis underlying the lion's share of CVD is known to begin years before symptoms appear, and is present in a majority of young and apparently healthy adults¹⁻⁵. There is now strong evidence in young adults that markers of the cardiometabolic risk (blood pressure, blood lipids, fasting plasma glucose) are associated with subclinical atherosclerosis. The Bogalusa Heart Study and the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis Study have reported that blood pressure and plasma lipids concentrations are associated with the presence and extent of atherosclerosis in young adults⁶⁻⁸. Further studies have reported that markers of the cardiometabolic risk profile present during young adulthood have a powerful predictive value on long-term risk of coronary disease morbidity and mortality^{9 10}. Taken together, these studies provide convincing evidence that cardiometabolic risk assessment in young adulthood is both relevant and necessary.

These past studies have also reported that overall adiposity, estimated by body mass index (BMI), is associated with early subclinical atherosclerosis in young adults^{6-8 11-13}. Although there is little doubt that rising adiposity increases cardiometabolic risk – even in young populations – the exact mechanisms linking adiposity to cardiometabolic risk and atherosclerosis are not completely understood. Studies in middle-aged and older populations have demonstrated that compared to subcutaneous adipose tissue (SAT), visceral abdominal adipose

tissue (VAT) – through increased lipolysis, insulin resistance and adipokine release – is associated with a worse cardiometabolic risk profile and consequently with greater risk of hypertension, dyslipidemia, type 2 diabetes and CVD ¹⁴⁻¹⁶. While much of the interest has focused on the importance of abdominal visceral adiposity, mounting evidence suggests that intrathoracic adiposity, and specifically epicardial adipose tissue ¹⁷, may also play a role in cardiometabolic risk and atherosclerosis ^{18 19}.

The respective associations of SAT, VAT and EAT with the cardiometabolic risk profile have not been investigated in young and apparently healthy adults. We hypothesize that adiposity will be associated with the cardiometabolic risk profile even in young and apparently healthy adults, and that SAT, VAT and EAT will carry different associations with the different markers of cardiometabolic risk. Thus, we aim to investigate, in a cohort of young and apparently healthy adults, the associations of regional adipose tissues quantified by magnetic resonance imaging (MRI) to the markers of the cardiometabolic risk profile. Furthermore, we will determine the best office-based approach for clinicians to evaluate high-risk adiposity in young and apparently healthy adults.

METHODS

Study population

We studied a sample of 280 young and apparently healthy men and women prospectively enrolled at the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ). Subjects were recruited through posters displayed in public areas, email invitation to local schools and universities, and word-of-mouth. Eligibility criteria included age 18-35 years and apparent good health. Apparent good health was defined as the absence of obesity (BMI <30 kg/m²), non-smoking status and absence of known hypertension, dyslipidemia, diabetes or CVD; in addition, renal, hepatic, hematological and systemic inflammatory disorders were ruled-out by questionnaire. Exclusion criteria were exercise habits significantly beyond average for the population (> 5 hours of aerobic exercise per week), abnormal screening electrocardiogram and pregnancy on screening urine test. Women within 1 year of childbirth and lactation were also excluded. The local Institutional Review Board approved the study, and all participants provided signed informed consent.

Anthropometric measurements, blood pressure and blood test

Data was collected during standardized visits at the IUCPQ. Each subject underwent anthropometric measurements (weight, height, waist and hip circumferences), blood pressure measurement and fasting blood test following recommended techniques. In brief, waist circumference (WC) was obtained in standard standing anatomical position with a graduated tape and measurement

was made at the end of normal expiration at the midpoint between the last rib and the iliac crest. Hip circumference was measured at the level of the widest circumference of the buttocks. BMI was calculated by height and weight ($\text{BMI} = \text{weight (kg)} / \text{height (m)}^2$) via a Tanita TDF-300A balanced scale. Systolic (SBP) and diastolic blood pressures (DBP) were measured at the right arm after 10 minutes rest in sitting position with a Welch Allyn Vital Signs Monitor-300 Series device. The blood test was performed on overnight fasting plasma obtained by veinpuncture via the antecubital vein and blood was collected into vacutainer tubes containing ethylene-diamine-tetra-acetic acid. Triglycerides (TG) and total cholesterol (TC) levels were determined in plasma and lipoprotein fractions were obtained using automated techniques. The high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was obtained after precipitation of apolipoprotein B (ApoB)-containing lipoproteins in the infranatant with heparin and manganese chloride. Apolipoprotein A1 (ApoA1) and ApoB were obtained in plasma and lipoprotein fractions by nephelometry using polyclonal antibodies on the Behring BN ProSpec (Dade Behring, Marburg, Germany). Finally, fasting plasma glucose was measured enzymatically²⁰.

MRI and image analysis

Non-contrast abdominal and thoracic MRI was performed with a 1.5 Tesla Philips Achieva system (Philips Healthcare, Best, The Netherlands). Images were obtained in held end-expiration after 3-dimensional planning. A 2-dimensional gradient echo T1-weighted (T1w) sequence was performed to provide a bright

appearance to the adipose tissue and easily differentiate fat from other tissues or structures. A fat saturation technique was also performed in all to further ensure discrimination of adipose tissue in more difficult cases. An abdominal axial slice was performed at the level of L4-L5 intervertebral disc with a slice thickness of 5 mm. A thoracic axial slice at the level of the mitral valve was obtained at diastolic stand-still using cardiac gating, also with a slice thickness of 5 mm.

Image analysis was performed off-line in a standardized core laboratory (LICA: Laboratoire d'imagerie cardiovasculaire avancée, IUCPQ) using dedicated software (Qmass v7.1 Medis, The Netherlands) by dedicated technicians blinded to subject data. Analysis of SAT and VAT was performed on the L4-L5 abdominal axial slice (Figure 1a). SAT area was easily identified and manually delimited, while VAT area was measured semi-automatically with the full width at half maximum (FWHM) technique. In brief, the signal intensity of adipose tissue on T1w imaging was defined by identifying a region of interest containing fat only within the subcutaneous adipose tissue. The software then calculated the optimal signal intensity range identifying adipose tissue in each specific subject using the FWHM approach. Each pixel within the intra-abdominal space that corresponded to the signal intensity range defined by the FWHM was considered to be VAT. Using this approach, VAT was measured with minimal observer influence and bias. Analysis of intrathoracic adiposity was performed on the thoracic axial slice (Figure 1b). Intrathoracic adipose tissue was defined as total adipose tissue within the mediastinum including EAT located within the pericardial sac and pericardial

adipose tissue located outside the pericardial sac. Intrathoracic adipose tissue and EAT were manually delimited while pericardial adipose tissue was calculated by subtracting EAT from intrathoracic adipose tissue.

Statistical methodology

Statistical analysis was performed with Stata 11.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Variables were evaluated by Shapiro-Wilk tests for normality. Pearson's correlation coefficients were calculated to determine relationships between overall adiposity (BMI) or regional adipose depots (SAT, VAT, EAT) and markers of the cardiometabolic risk profile. Multivariate regression analyses including gender, age, BMI, SAT, VAT and EAT were performed to identify independent associations to the markers of the cardiometabolic risk profile. In an additional series of analyses, Pearson's correlation coefficients were calculated to determine relationships between regional adipose depots and office-based anthropometric measurements (BMI, WC and waist-to-hip ratio (WHR)). Associations of office-based anthropometric measurements to VAT or EAT were evaluated using multivariate linear regression analyses including all three anthropometric measurements. We then determined whether measurements of adiposity would prove useful in both normal weight and overweight young adults. ANOVA was performed for comparisons of VAT and EAT between tertiles of WC, in both normal weight (BMI 18.5-24.9 kg/m²) and overweight (BMI 25-29.9 kg/m²) individuals. Finally, intra and inter-observers agreements for quantification of SAT, VAT and EAT were evaluated using Lin's concordance correlation coefficient and Bland-Altman

analysis in a random sample of 10% of the cohort. For all statistical analyses the assumptions of the tests were satisfied and $P \leq 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Characteristics of the study population

The mean age of the 280 young adults was 26.7 years including about one half of the sample as women. The sample characteristics are presented in Table 1. While obesity was an exclusion criterion, 61 participants (21.8%) were overweight (BMI ≥ 25 kg/m²). Mean anthropometric measurements, blood pressure and blood markers were all within the normal limits and typical of a low cardiometabolic risk profile.

Regional adipose tissue volumes

Regional adipose tissue volumes examined in the present study are reported in Table 1. While women had more SAT than men ($p < 0.0001$), men had more VAT and EAT than women ($p < 0.0001$ for both). VAT was more strongly correlated with EAT than was SAT (Figure 2). Accordingly, SAT was more weakly correlated with EAT than was VAT (Figure 2).

Associations of overall adiposity (BMI) and regional adipose depots to markers of cardiometabolic risk profile

In this young and apparently healthy sample of nonobese subjects, BMI was found to correlate with every marker of the cardiometabolic risk profile as it showed associations with SBP ($r = 0.39$, $p < 0.0001$), DBP ($r = 0.19$, $p = 0.002$), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($r = 0.29$, $p < 0.0001$), TC/HDL-C ratio ($r = 0.36$,

$p < 0.0001$), TG ($r = 0.20$, $p = 0.0007$), ApoB/ApoA1 ratio ($r = 0.32$, $p < 0.0001$) and fasting glucose ($r = 0.32$, $p < 0.0001$).

We also quantified the association between the regional adipose depots (SAT, VAT, EAT) and the cardiometabolic risk profile. Overall, VAT and EAT tended to show stronger associations with the cardiometabolic risk profile than SAT (Table 2). Multivariate analyses taking into account gender, age, overall adiposity, SAT, VAT and EAT identified independent associations of VAT with each marker of the cardiometabolic profile, with the exception of SBP and fasting glucose (Table 3). No independent associations were found between SAT or EAT and the markers of the cardiometabolic profile (Table 3).

Associations of office-based anthropometric markers to visceral adiposity in nonobese healthy subjects

We further sought to define the relationship between office-based markers of adiposity and regional adipose depots in this young and apparently healthy sample. We identified moderate to strong correlations between BMI and SAT ($r = 0.59$, $p < 0.0001$), VAT ($r = 0.55$, $p < 0.0001$) and EAT ($r = 0.56$, $p < 0.001$). We also identified moderate to strong correlations between WC and SAT ($r = 0.46$, $p < 0.0001$), VAT ($r = 0.67$, $p < 0.0001$) and EAT ($r = 0.59$, $p < 0.001$). Finally, WHR was weakly correlated with VAT ($r = 0.12$, $p = 0.04$) and EAT ($r = 0.12$, $p = 0.05$), while not significantly correlated with SAT ($r = 0.06$, $p = 0.3$).

Although BMI, WC and WHR were all associated to VAT in univariate analyses ($p < 0.05$ for all), when performing multivariate regression including all three office-based anthropometric markers, only WC was found to remain independently associated with VAT ($p < 0.001$). Furthermore, when analyses were conducted in normal weight or overweight subjects separately, increasing tertiles of WC were associated with significantly greater VAT (Figure 3a). BMI, WC and WHR were also all associated to EAT in univariate analyses ($p \leq 0.05$ for all), but only BMI and WC remained independently associated to EAT in multivariate regression including all three office-based anthropometric markers ($p = 0.004$ for BMI and $p < 0.001$ for WC). Increasing tertiles of WC were associated with significantly greater EAT in both normal weight and overweight individuals (Figure 3b).

Reliability of adipose tissues quantification

Reproducibility data performed on 10% of the subjects revealed excellent intra-observer agreement. Lin's concordance correlation coefficient was 0.97 ($p < 0.0001$) (Bland & Altman 95%CI -38.1 to 39.2) for SAT, 0.97 ($p < 0.0001$) (Bland & Altman 95%CI -20.0 to 19.3) for VAT and 0.94 ($p < 0.0001$) (Bland & Altman 95%CI -2.6 to 3.1) for EAT. Inter-observer agreement was also excellent with Lin's concordance correlation coefficients of 0.99 ($p < 0.0001$) (Bland & Altman 95%CI -19.8 to 31.6) for SAT, 0.95 ($p < 0.0001$) (Bland & Altman -8.1 to 29.9) for VAT and 0.82 ($p < 0.0001$) (Bland & Altman 95%CI -2.7 to 2.7) for EAT.

DISCUSSION

In this cross-sectional study of 280 young and apparently healthy adults, we observed that MRI-quantified VAT and EAT were both significantly associated with markers of the cardiometabolic risk profile, and that these associations were stronger than for SAT. Our data support the notion that regional adipose depots provide further information in cardiometabolic risk assessment beyond that which is determined by overall adiposity variables such as the BMI. Multivariate analyses also revealed that after taking into account gender, age and overall adiposity defined by BMI, only VAT remained independently associated with markers of the cardiometabolic risk profile. We also found that the measurement of WC, in addition to BMI, could improve the prediction of VAT and EAT and thus cardiometabolic risk assessment in young and apparently healthy nonobese men and women.

Associations of adiposity indices to markers of cardiometabolic risk

To our knowledge, the present study is the first to investigate associations of both abdominal and epicardial adipose tissues to markers of the cardiometabolic risk profile in a population of young and apparently healthy nonobese adults. Previous studies of young adults had largely investigated overall adiposity through BMI. These studies had reported associations between BMI and markers of cardiometabolic risk, atherosclerosis presence and extent and even future coronary heart disease^{6-9 11 13}. In the present study, we also found significant associations between overall adiposity and markers of the cardiometabolic risk profile. Indeed,

the BMI showed correlations with blood pressure, with lipid levels and with fasting glucose. The present study further examined the respective contribution of VAT and EAT to the variation in the cardiometabolic risk profile. While intrathoracic adiposity has never been investigated in relation to cardiometabolic risk in young and healthy nonobese adults, some studies have investigated abdominal adiposity in children and adolescents. These studies have provided evidence that already during adolescence, VAT is related to alterations in the cardiometabolic risk profile²¹⁻²⁴. To our knowledge, the largest study was conducted by Gutin and al. who measured that independently of gender, age, race and percent body fat, VAT was associated with variation in some lipids (TG and CT/HDL-C ratio) in adolescents²⁵. Similar associations were found in the present study conducted in young adults. Associations between VAT and diastolic blood pressure and lipids were found to remain significant after adjustment for gender, age, overall adiposity and other regional adipose depots. The association of EAT to markers of the cardiometabolic risk profile in healthy nonobese young adults is also a novel contribution of the present study. Indeed, we found that EAT correlated with blood pressure, lipids and fasting glucose in our sample of apparently healthy young adults. However, when considering age, gender, overall adiposity and abdominal adipose tissues, associations between EAT and markers of the cardiometabolic risk profile were no longer significant. These results suggest that the association between EAT and the cardiometabolic risk profile is largely due to the fact that EAT is an ectopic fat depot strongly related to VAT accumulation. Indeed, as it is observed in older populations²⁶⁻²⁸, we measured a strong correlation between VAT and EAT.

VAT and cardiometabolic risk

In the present study, we examined a sample of young and apparently healthy adults without obesity in whom average VAT levels are considered to be low when compared to older populations or those with comorbidities. On the basis of the association that we report between VAT and cardiometabolic risk variables in the sample of healthy nonobese young adults, we propose that long before VAT rises to greater excess and markers of cardiometabolic risk reach levels for concern in older adults, underlying metabolic alterations already in place may contribute to the development of subclinical atherosclerosis that has been reportedly observed in young adults¹⁻⁵. Prospective studies will be necessary to test this hypothesis that fairly moderate excess of VAT in young adults could promote subclinical atherosclerosis.

In older populations, the potentially relevant ectopic EAT depot has recently been described as possibly contributing to cardiometabolic risk. EAT has been associated with cardiometabolic risk markers as well as with presence of CVD^{26 28-31}. In this first report on EAT in young adults, we found that EAT was associated with most markers of the cardiometabolic risk profile even in apparently healthy individuals. Because of its proximity to coronary arteries and its endocrine activity, it has been suggested that EAT could modulate vascular biology and play an active role in the development of atherosclerosis and CAD^{18 32 33}. In the present study, we observed that young individuals who accumulate greater VAT, even if not excessive, also begin to accumulate greater EAT. This increased EAT might assist

VAT in its promotion of early subclinical atherosclerosis in young adults. As it is suggested in older populations, the contribution of EAT might be local, while that of VAT is systemic ³⁴.

Assessment of cardiometabolic risk in young and apparently healthy adults

Although quantification of regional adipose tissues such as SAT, VAT and EAT by imaging techniques such as computed tomography or MRI is precise and effective ³⁵⁻³⁸, access to these studies is limited, costly, and in the case of CT associated with ionizing radiation risk. This is true particularly for young and apparently healthy individuals in whom the benefit of screening has yet to be assessed. There is therefore a need to identify the best office-based tool that would allow physicians and other health professionals to estimate deleterious adiposity, easily and at low cost, in young and apparently healthy adults. BMI is an anthropometric marker of overall adiposity, but which fails to consider body fat distribution. In middle-aged populations, WC has proven to be a reliable marker of visceral abdominal adiposity ^{39 40}. As is the case with older adults, WC has been proposed as a marker of VAT in young adults ⁴¹. In the present study, we also found that WC was strongly associated with VAT, beyond either BMI or WHR. We observed that WC predicted VAT whether young men and women were overweight or of normal weight and that normal weight individuals with high WC revealed similar amount of VAT than overweight individuals with low WC. Accordingly, within BMI subgroups (normal weight and overweight), WC was also predictive of EAT and normal weight individuals with high WC revealed similar amount of EAT than overweight

individuals with low WC. In other words, we observed that WC was associated with visceral adiposity as well as with EAT, beyond overall adiposity. These results provide further evidence that even in healthy nonobese young men and women, an increased WC is predictive of higher levels of both VAT and EAT.

Limitations

Some limitations in our study should be taken into consideration. The design of the study was cross-sectional and our observations do not imply causality. Prospective studies with long-term cardiometabolic follow-up are needed. Furthermore, we studied French Canadian young adults. Whether or not conclusions can be extended to young adults from other ethnic populations remains to be determined.

CONCLUSION

In young and apparently healthy nonobese adults, VAT and EAT are strongly correlated to one another and show a stronger association with markers of the cardiometabolic risk profile than does SAT. Even after accounting for age, gender and overall adiposity (BMI), VAT remained independently associated with markers of the cardiometabolic risk profile in young and apparently healthy adults. By measuring WC, in addition to BMI, health care providers could identify at an early stage young nonobese asymptomatic men and women with higher levels of visceral abdominal and epicardial adipose tissues.

ACKNOWLEDGEMENTS

Elianne De Larochelière is supported by an M.D./M. Sc. grant from the Faculté de médecine de l'Université Laval and a grant from the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ). Dr Pibarot is Canadian Institutes of Health Research Chair on Valvular Heart Disease. Dr Després is Director of the International Chair on Cardiometabolic Risk. Dr Larose is a Research Scholar of the Fonds de recherche du Québec-santé (FRQ-S).

FUNDING SOURCES

This study was funded by the Heart and Stroke Foundation of Canada (Québec), and the Fonds de recherche du Québec-santé (FRQ-S) to Dr Larose.

DISCLOSURES

None of the authors report any conflicts of interest related to the subject matter of the article.

REFERENCES

1. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103(22):2705-10.
2. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, 3rd, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999;281(8):727-35.
3. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *J Am Med Assoc* 1953;152(12):1090-3.
4. Joseph A, Ackerman D, Talley JD, Johnstone J, Kupersmith J. Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims--an autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(2):459-67.
5. Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, Polak JF, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009;119(3):382-9.
6. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338(23):1650-6.
7. McGill HC, Jr., McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol* 1998;82(10B):30T-36T.
8. Koskinen J, Kahonen M, Viikari JS, Taittonen L, Laitinen T, Ronnema T, et al. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2009;120(3):229-36.
9. Navas-Nacher EL, Colangelo L, Beam C, Greenland P. Risk factors for coronary heart disease in men 18 to 39 years of age. *Ann Intern Med* 2001;134(6):433-9.
10. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993;328(5):313-8.
11. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Arch Intern Med* 2003;163(15):1787-92.
12. McGill HC, Jr., McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, Strong JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and

- women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(1):95-106.
13. McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105(23):2712-8.
 14. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(6):1039-49.
 15. Liu J, Fox CS, Hickson DA, May WD, Hairston KG, Carr JJ, et al. Impact of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue on cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5419-26.
 16. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116(1):39-48.
 17. Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Miranda-Peats R, et al. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(4):352-60.
 18. Verhagen SN, Visseren FL. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011;214(1):3-10.
 19. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007;153(6):907-17.
 20. Richterich R, Dauwalder H. [Determination of plasma glucose by hexokinase-glucose-6-phosphate dehydrogenase method]. *Schweiz Med Wochenschr* 1971;101(17):615-8.
 21. Druet C, Baltakse V, Chevenne D, Dorgeret S, Zaccaria I, Wang Y, et al. Independent effect of visceral adipose tissue on metabolic syndrome in obese adolescents. *Horm Res* 2008;70(1):22-8.
 22. Brambilla P, Manzoni P, Agostini G, Beccaria L, Ruotolo G, Sironi S, et al. Persisting obesity starting before puberty is associated with stable intraabdominal fat during adolescence. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(3):299-303.
 23. Owens S, Gutin B, Barbeau P, Litaker M, Allison J, Humphries M, et al. Visceral adipose tissue and markers of the insulin resistance syndrome in obese black and white teenagers. *Obes Res* 2000;8(4):287-93.
 24. Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WV. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr* 1996;64(1):12-7.
 25. Gutin B, Johnson MH, Humphries MC, Hatfield-Laube JL, Kapuku GK, Allison JD, et al. Relationship of visceral adiposity to cardiovascular disease risk factors in black and white teens. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(4):1029-35.

26. Dey D, Wong ND, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Cheng VY, et al. Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and Metabolic Syndrome. *Atherosclerosis* 2010;209(1):136-41.
27. Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003;11(2):304-10.
28. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008;94(3):e7.
29. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007;71(4):536-9.
30. Rego JO, Iacobellis G, Sarmientos JC, Mustelier JV, Aquiles EW, Rodriguez VM, et al. Epicardial fat thickness correlates with ApoB/ApoA1 ratio, coronary calcium and carotid intima media thickness in asymptomatic subjects. *Int J Cardiol* 2011.
31. Aydin H, Toprak A, Deyneli O, Yazici D, Tarcin O, Sancak S, et al. Epicardial fat tissue thickness correlates with endothelial dysfunction and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8(3):229-34.
32. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* 1989;94(2):225-32.
33. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108(20):2460-6.
34. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation* 2011;124(24):e837-41.
35. Borkan GA, Gerzof SG, Robbins AH, Hulth DE, Silbert CK, Silbert JE. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1982;36(1):172-7.
36. Grauer WO, Moss AA, Cann CE, Goldberg HI. Quantification of body fat distribution in the abdomen using computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1984;39(4):631-7.
37. Kullberg J, Ahlstrom H, Johansson L, Frimmel H. Automated and reproducible segmentation of visceral and subcutaneous adipose tissue from abdominal MRI. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(12):1806-17.
38. Liou TH, Chan WP, Pan LC, Lin PW, Chou P, Chen CH. Fully automated large-scale assessment of visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue by magnetic resonance imaging. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(5):844-52.
39. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation

- and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73(7):460-8.
40. Rankinen T, Kim SY, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(8):801-9.
 41. Hill JO, Sidney S, Lewis CE, Tolan K, Scherzinger AL, Stamm ER. Racial differences in amounts of visceral adipose tissue in young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Am J Clin Nutr* 1999;69(3):381-7.

FIGURES LEGEND

Figure 1. Example of a) VAT and SAT and b) EAT in a nonobese young and apparently healthy adult.

Figure 2. Correlations between a) EAT and VAT, b) EAT and SAT, c) VAT and SAT.

Figure 3. Volume of a) VAT and b) EAT across tertiles of WC in normal weight and overweight subjects. In the normal weight category, WC was <71.6 cm for tertile 1, 71.6-78.5 cm for tertile 2 and >78.5 cm for tertile 3. In the overweight category, WC was <87.1 cm for tertile 1, 87.1-91.1 cm for tertile 2 and >91.1 for tertile 3.

TABLES

TABLE 1. Characteristics of the sample of apparently healthy young adults.

	Men (n=134)	Women (n=146)
Age, yrs	27.4 ± 4.0	26.0 ± 4.5 [†]
BMI, kg/m ²	23.7 ± 2.7	21.9 ± 2.7 [†]
WC, cm	83.6 ± 7.0	73.3 ± 7.6 [†]
WHR	0.9 ± 0.6	0.8 ± 0.1 [†]
SBP, mmHg	121.9 ± 9.2	110.8 ± 8.8 [†]
DBP, mmHg	74.0 ± 7.1	70.4 ± 7.6 [†]
LDL-C, mmol/L	2.65 ± 0.71	2.30 ± 0.66 [†]
HDL-C, mmol/L	1.36 ± 0.27	1.75 ± 0.46 [†]
TC, mmol/L	4.42 ± 0.78	4.48 ± 0.86
TC/HDL-C	3.37 ± 0.84	2.68 ± 0.64 [†]
TG, mmol/L	0.91 ± 0.42	0.95 ± 0.45
ApoB, g/L	0.78 ± 0.21	0.77 ± 0.21
ApoA1, g/L	1.42 ± 1.20	1.80 ± 0.38 [†]
ApoB/ApoA1	0.56 ± 0.15	0.44 ± 0.13 [†]
Glucose, mmol/L	4.72 ± 0.41	4.44 ± 0.44 [†]
SAT, mL/5mm	130.5 ± 63.3	166.6 ± 78.4 [†]
VAT, mL/5mm	55.0 ± 33.8	31.4 ± 20.1 [†]
Intrathoracic adipose tissue, mL/5mm	11.3 ± 3.8	8.5 ± 2.4 [†]
EAT, mL/5mm	9.8 ± 2.6	7.8 ± 1.8 [†]
Pericardial adipose tissue, mL/5mm	1.5 ± 1.9	0.7 ± 0.9 [†]

Values are means ± standard deviations; [†]: significant gender difference

BMI: body mass index; WC: waist circumference; WHR: waist-to-hip ratio; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; LDL-C: low density

lipoprotein-cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol; TC: total cholesterol; TC/HDL-C: total cholesterol-to-high density lipoprotein-cholesterol ratio; TG: triglycerides; ApoB: apolipoprotein B; ApoA1: apolipoprotein A1; ApoB/ApoA1: apolipoprotein B-to-apolipoprotein A1 ratio; SAT: subcutaneous abdominal adipose tissue; VAT: visceral abdominal adipose tissue; EAT: epicardial adipose tissue.

TABLE 2. Pearson correlation coefficients between regional adipose depots and markers of cardiometabolic risk.

	SAT	VAT	EAT
SBP	0.01 (NS)	0.36**	0.32**
DBP	0.05 (NS)	0.28**	0.17*
LDL-C	0.15*	0.38**	0.21**
TC/HDL-C ratio	0.13*	0.52**	0.36**
TG	0.27**	0.35**	0.17*
ApoB/ApoA1 ratio	0.08 (NS)	0.44**	0.31**
Glucose	0.07 (NS)	0.30**	0.25**

* $p < 0.05$; ** $p < 0.001$

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol; TC/HDL-C: total cholesterol-to-high density lipoprotein-cholesterol; TG: triglycerides; ApoB/ApoA1: apolipoprotein B-to-apolipoprotein A1 ratio; SAT: subcutaneous abdominal adipose tissue; VAT: visceral abdominal adipose tissue; EAT: epicardial adipose tissue

TABLE 3. Multivariate regression analyses showing the respective contributions of gender, age, BMI and regional adipose tissues to the variance of each cardiometabolic risk marker.

		Partial R ²	P	Model R ²
SBP	Gender	9%	<0.001	34%
	Age	0.3%	0.4	
	BMI	5%	<0.001	
	SAT	1%	0.2	
	VAT	1%	0.08	
	EAT	0.2%	0.8	
DBP	Gender	1%	0.1	11%
	Age	1%	0.1	
	BMI	0.2%	0.5	
	SAT	0.04%	0.8	
	VAT	3%	0.007	
	EAT	0.2%	0.4	
LDL-C	Gender	1%	0.1	19%
	Age	3%	0.006	
	BMI	1%	0.1	
	SAT	<0.1%	1.0	
	VAT	5%	<0.001	
	EAT	1%	0.1	
TC/HDL-C ratio	Gender	4%	0.002	34%
	Age	<0.1%	0.9	
	BMI	1%	0.2	
	SAT	0.1%	0.5	
	VAT	12%	<0.001	
	EAT	0.1%	0.6	

TG	Gender	3%	0.007	19%
	Age	3%	0.003	
	BMI	<0.1%	0.9	
	SAT	<0.1%	0.9	
	VAT	11%	<0.001	
	EAT	0.1%	0.5	
ApoB/ApoA1 ratio	Gender	2%	0.02	26%
	Age	0.1%	0.6	
	BMI	1%	0.1	
	SAT	0.5%	0.2	
	VAT	7%	<0.001	
	EAT	<0.1%	1.0	
Glucose	Gender	2%	0.03	17%
	Age	1%	0.1	
	BMI	3%	0.006	
	SAT	0.2%	0.5	
	VAT	1%	0.1	
	EAT	0.1%	0.7	

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol; TC/HDL-C: total cholesterol-to-high density lipoprotein-cholesterol; TG: triglycerids; ApoB/ApoA1: apolipoprotein B-to-apolipoprotein A1 ratio; SAT: subcutaneous abdominal adipose tissue; VAT: visceral abdominal adipose tissue; EAT: epicardial adipose tissue

FIGURES

FIGURE 1

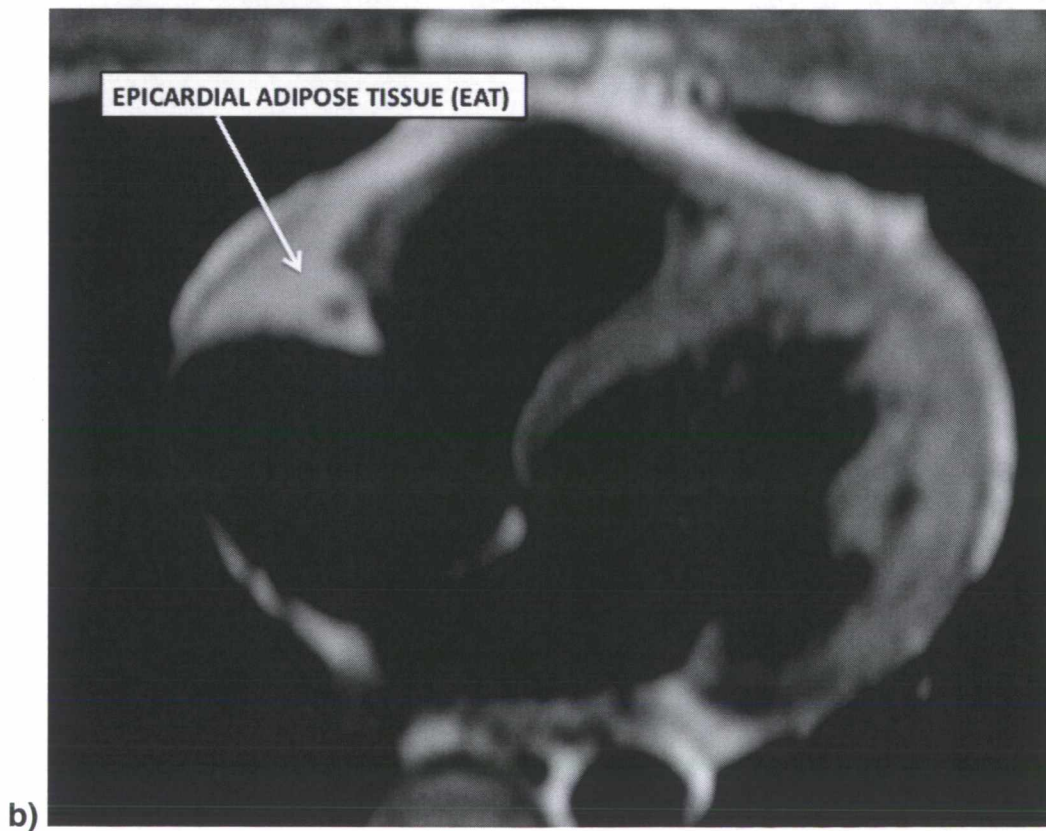
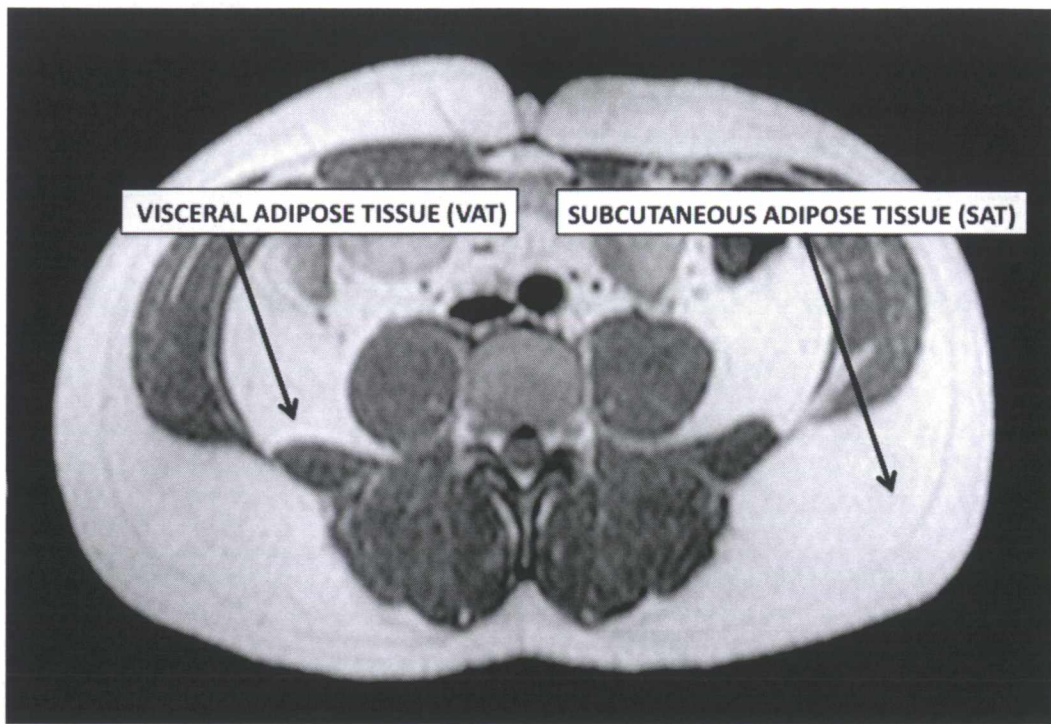
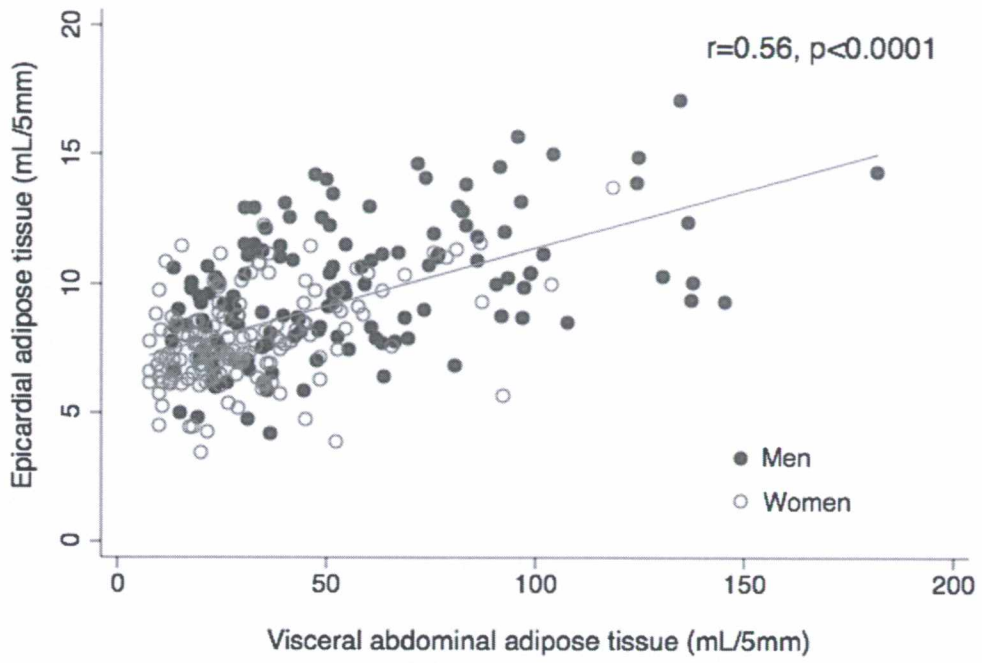
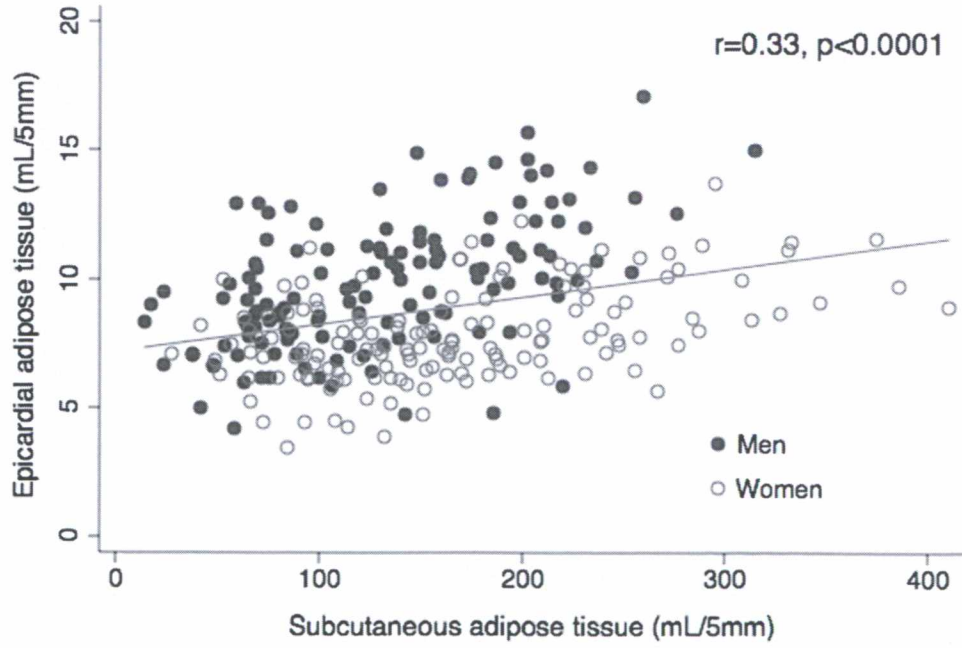


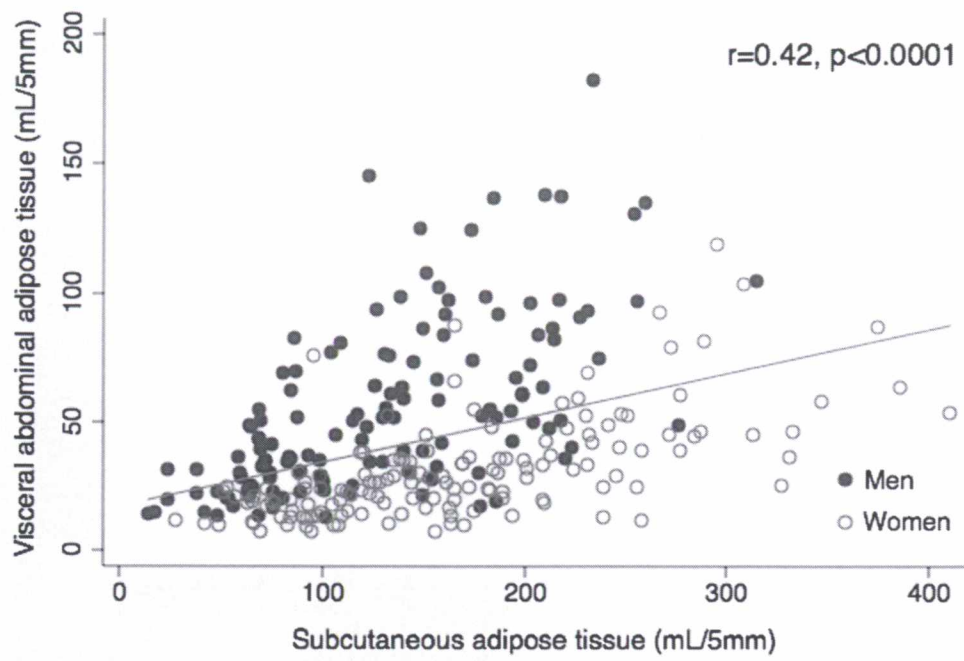
FIGURE 2.



a)

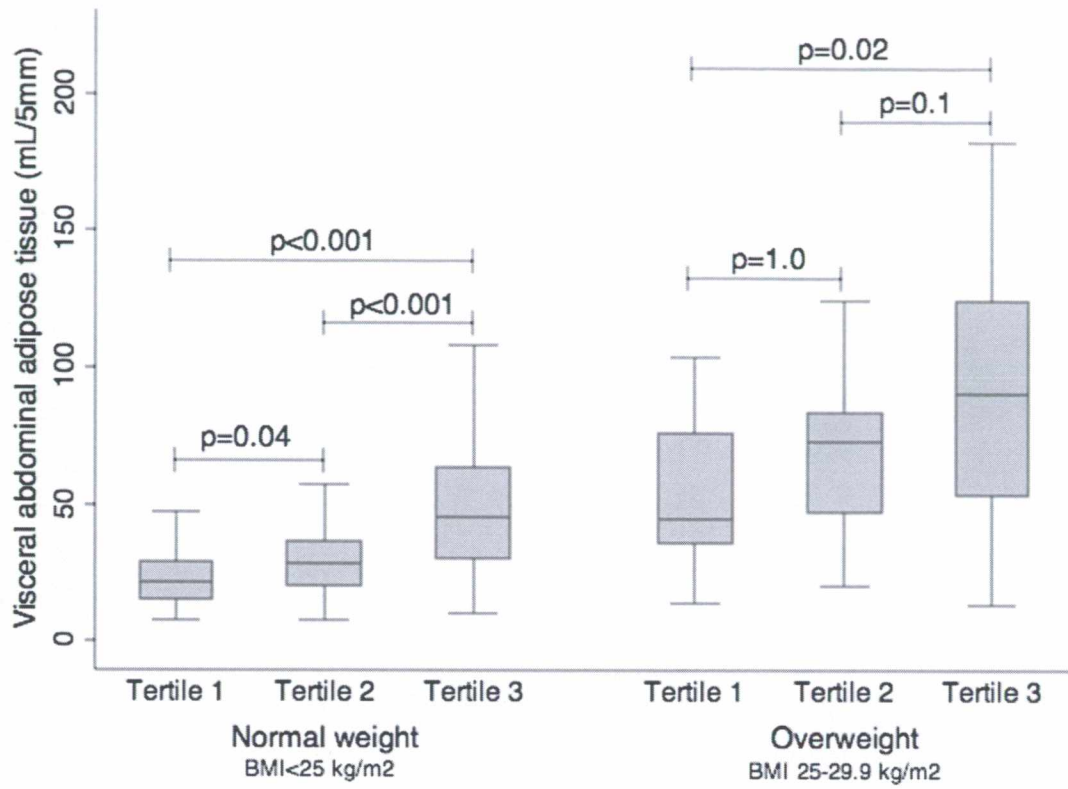


b)

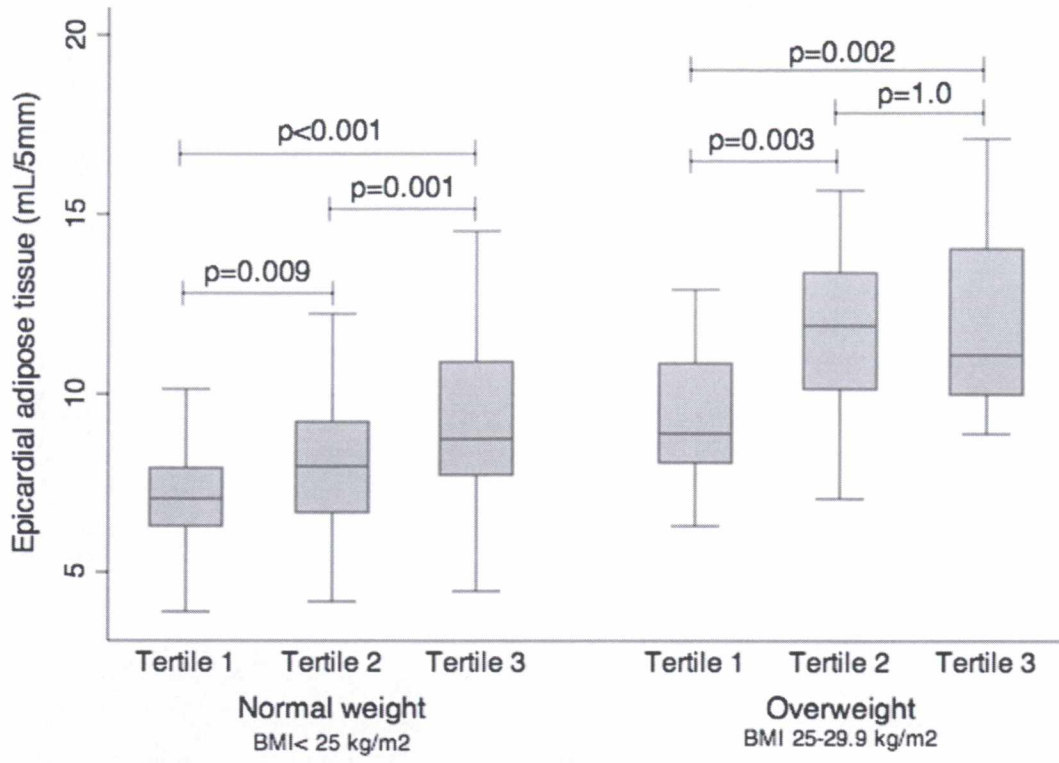


c)

FIGURE 3.



a)



b)

Chapitre 3 : Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Bien qu'une inquiétante proportion de jeunes adultes soit obèse au Canada (12-14%) (Statistiques Canada 2011), la majorité des jeunes Canadiens sont de poids apparemment normal. De plus, la majorité des jeunes adultes ne présente aucun facteur de risque cardiométabolique connu (ni hypertension, ni dyslipidémie, ni dysglycémie, ni diabète). Les jeunes adultes sont donc en majorité « apparemment en santé ». Pourtant, le fardeau d'athérosclérose subclinique est important chez plus de la moitié des jeunes individus et les maladies cardiovasculaires risquent d'en tuer près du tiers d'ici une trentaine d'années. Puisqu'il est maintenant établi que le profil de risque cardiométabolique d'un jeune adulte constitue un bon prédicteur de sa santé cardiovasculaire future, il est nécessaire d'identifier de façon précoce les éléments qui influencent le profil de risque cardiométabolique. L'identification de ces éléments permettrait éventuellement d'intervenir de façon ciblée et efficace auprès des jeunes individus dans l'espoir de réduire leur chance d'évoluer vers les maladies cardiovasculaires.

Dans le cadre de ce projet de maîtrise, nous avons évalué le profil de risque cardiométabolique de 280 jeunes adultes apparemment en santé. Nous avons observé que le profil de risque cardiométabolique de ces jeunes individus était associé à leur adiposité. Nous avons noté que les marqueurs du profil de risque cardiométabolique étaient davantage associés à la quantité d'adiposité viscérale abdominale et épigastrique qu'à la quantité d'adiposité sous-cutanée. Notre hypothèse selon laquelle le profil de risque cardiométabolique est associé, déjà au début de l'âge adulte et même chez des jeunes adultes apparemment en santé, à certains tissus adipeux a ainsi été validée. En somme, nos résultats suggèrent la pertinence d'évaluer spécifiquement l'adiposité viscérale et épigastrique chez de jeunes adultes apparemment en santé.

À ce jour, l'IRM et la TDM constituent les techniques les plus précises pour quantifier les différents tissus adipeux. Dans notre étude, nous avons utilisé l'IRM afin de quantifier le SAT, le VAT et le EAT. En effet, grâce au caractère non ionisant de l'IRM, nous avons été en mesure d'appliquer cette technique de façon sécuritaire chez une large population de jeunes adultes apparemment en santé chez qui l'exposition inutile à des radiations ionisantes aurait été difficilement justifiable. Nous avons ainsi été en mesure de quantifier d'une façon très précise le volume des différents tissus adipeux. Cependant, il est utopique de penser que l'IRM puisse être accessible à tous les jeunes adultes apparemment en santé en contexte de prévention cardiométabolique primaire, puisqu'il s'agit d'un examen long et coûteux. Nous avons ainsi comme objectif d'identifier la meilleure alternative possible à l'imagerie médicale pour objectiver la quantité d'adiposité délétère chez les jeunes adultes. Notre étude a permis de déterminer que la meilleure façon de quantifier l'adiposité viscérale abdominale et épigastrique cliniquement et efficacement chez les jeunes adultes apparemment en santé était de mesurer le tour de taille. Ainsi, une mesure du tour de taille augmentée chez les jeunes adultes apparemment en santé devrait encourager les professionnels de la santé à offrir à ces individus des interventions afin de prévenir l'évolution défavorable du profil de risque cardiométabolique vers les maladies cardiovasculaires.

Dans le cadre de ce projet de maîtrise, nous avons réalisé une analyse transversale du profil cardiométabolique et de l'adiposité des jeunes adultes apparemment en santé. De façon intéressante, cette analyse s'inscrit dans une étude longitudinale de grande envergure qui suivra de près et sur plusieurs années l'évolution des 280 sujets actuellement jeunes et en santé. Ce suivi permettra l'atteinte de plusieurs objectifs. Premièrement, il permettra de confirmer si l'évolution du VAT et du EAT se suivent comme le suggère la forte corrélation que nous avons mesurée déjà au début de l'âge adulte chez nos sujets apparemment en santé. Ensuite, il permettra de rechercher une variation du profil de risque

cardiométabolique chez les sujets dont l'adiposité viscérale abdominale et épigastrique évoluerait. Finalement, il permettra de déterminer si les quantités respectives de VAT et de EAT au début de l'âge adulte constituent des prédicteurs importants de la santé cardiovasculaire future en identifiant les sujets qui présenteront éventuellement des événements cardiovasculaires versus ceux qui en seront épargnés.

Il serait intéressant de mesurer l'impact, à court et à long terme, d'une intervention préventive précoce chez les jeunes sujets apparemment en santé dont les volumes de VAT et de EAT sont importants. Pour ce faire, une étude prospective longitudinale de type interventionnelle devrait être réalisée. Les interventions devraient inclure la recommandation d'un programme d'activité physique et d'une diète appropriée, puisque l'adoption de saines habitudes de vie en matière d'activité physique et d'alimentation constituent actuellement la meilleure façon de contrôler le profil de risque cardiométabolique. En effet, plusieurs études ont rapporté chez des populations adultes d'âge moyen à avancé qu'une réduction de l'adiposité globale, objectivée par une réduction du poids ou de l'IMC, en réponse à l'adoption d'un programme d'activité physique et/ou d'une diète alimentaire appropriée, améliorait le profil de risque cardiométabolique ^{138 139}. D'autres études ont montré qu'une diminution de l'adiposité abdominale, objectivée par une diminution du tour de taille ou du ratio taille/hanche, était spécifiquement associée à l'amélioration du profil de risque cardiométabolique ^{140 141}. Certaines études ont mesuré que ces associations étaient indépendantes de la réduction de l'adiposité globale ^{141 142}. De plus, des études ont démontré qu'un programme d'amélioration des habitudes de vie permettait de diminuer spécifiquement le volume de VAT et qu'une diminution considérable de ce volume d'adiposité viscérale permettait d'améliorer le profil de risque cardiométabolique ¹⁴³⁻¹⁴⁵. De façon intéressante, la réduction du VAT a été rapportée comme plus importante que celle du SAT en réponse à la modification des habitudes de vie ^{146 147}. Finalement, à l'instar du VAT, quelques études récentes ont rapporté que le EAT semble lui aussi répondre

à l'amélioration des habitudes de vie ^{148 149}. En somme, la littérature suggère donc fortement que les adultes d'âge moyen à avancé qui présentent souvent des facteurs de risque cardiométabolique bénéficient d'interventions en matière d'activité physique et d'alimentation. Il serait intéressant de tester si ces interventions sont tout aussi efficaces chez les jeunes adultes apparemment en santé dont le risque cardiométabolique est augmenté. Puisque l'amélioration des habitudes de vie a été efficace pour rétablir un profil de risque cardiométabolique détérioré, il est réaliste de penser qu'elle permettrait aussi de l'éviter. Il serait donc également très pertinent d'évaluer si le fait de réaliser des interventions préventives tôt dans la vie aurait des impacts significatifs à long terme.

En conclusion, le projet de recherche réalisé au cours de ce travail de maîtrise a permis d'obtenir des résultats très probants concernant l'association de l'adiposité régionale au profil de risque cardiométabolique des jeunes adultes apparemment en santé. Les résultats obtenus soulèvent maintenant de nouvelles questions concernant, entre autres, l'efficacité des recommandations en matière de prévention primaire chez les jeunes adultes apparemment en santé. L'objectif ultime de réduire l'évolution de l'athérosclérose des jeunes adultes apparemment en santé vers la symptomatologie des maladies cardiovasculaires quelques décennies plus tard devrait continuer de motiver les chercheurs dans les prochaines années et devrait permettre de résoudre ces questions.

Références

1. Longo DL. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
2. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8 Suppl):C13-8.
3. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *J Am Med Assoc* 1953;152(12):1090-3.
4. Joseph A, Ackerman D, Talley JD, Johnstone J, Kupersmith J. Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims--an autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(2):459-67.
5. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971;216(7):1185-7.
6. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338(23):1650-6.
7. Berry JD, Liu K, Folsom AR, Lewis CE, Carr JJ, Polak JF, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009;119(3):382-9.
8. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103(22):2705-10.
9. McGill HC, Jr., McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol* 1998;82(10B):30T-36T.
10. Koskinen J, Kahonen M, Viikari JS, Taittonen L, Laitinen T, Ronnema T, et al. Conventional cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in predicting carotid intima-media thickness progression in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2009;120(3):229-36.
11. Mattsson N, Magnussen CG, Ronnema T, Mallat Z, Benessiano J, Julia A, et al. Metabolic Syndrome and Carotid Intima-Media Thickness in Young Adults: Roles of Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-I, C-Reactive Protein, and Secretory Phospholipase A2. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010.
12. Pletcher MJ, Bibbins-Domingo K, Liu K, Sidney S, Lin F, Vittinghoff E, et al. Nonoptimal Lipids Commonly Present in Young Adults and Coronary Calcium Later in Life: The CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) Study. *Ann Intern Med* 2010;153(3):137-46.

13. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Cardiovascular risk factors and increased carotid intima-media thickness in healthy young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. *Arch Intern Med* 2003;163(15):1787-92.
14. Vos LE, Oren A, Uiterwaal C, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Adolescent blood pressure and blood pressure tracking into young adulthood are related to subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *Am J Hypertens* 2003;16(7):549-55.
15. Navas-Nacher EL, Colangelo L, Beam C, Greenland P. Risk factors for coronary heart disease in men 18 to 39 years of age. *Ann Intern Med* 2001;134(6):433-9.
16. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993;328(5):313-8.
17. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987;257(16):2176-80.
18. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4(6):448-53.
19. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113(6):898-918.
20. McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation* 2002;105(23):2712-8.
21. Cassidy AE, Bielak LF, Zhou Y, Sheedy PF, 2nd, Turner ST, Breen JF, et al. Progression of subclinical coronary atherosclerosis: does obesity make a difference? *Circulation* 2005;111(15):1877-82.
22. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322(13):882-9.
23. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4(1):20-34.
24. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J, 3rd, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1991;44(2):183-90.
25. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;280(21):1843-8.
26. Cabrera MA, Gebara OC, Diament J, Nussbacher A, Rosano G, Wajngarten M. Metabolic syndrome, abdominal obesity, and cardiovascular risk in elderly women. *Int J Cardiol* 2007;114(2):224-9.

27. Aydin H, Toprak A, Deyneli O, Yazici D, Tarcin O, Sancak S, et al. Epicardial fat tissue thickness correlates with endothelial dysfunction and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8(3):229-34.
28. de Vos AM, Prokop M, Roos CJ, Meijs MF, van der Schouw YT, Rutten A, et al. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post-menopausal women. *Eur Heart J* 2008;29(6):777-83.
29. Iacobellis G, Sharma AM. Epicardial adipose tissue as new cardio-metabolic risk marker and potential therapeutic target in the metabolic syndrome. *Curr Pharm Des* 2007;13(21):2180-4.
30. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21(6):697-738.
31. Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition* 2003;19(5):457-66.
32. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010;11(1):11-8.
33. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes* 1997;46(10):1579-85.
34. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance--causative or correlative? *Br J Nutr* 2000;83 Suppl 1:S71-7.
35. Lemieux S, Despres JP. Metabolic complications of visceral obesity: contribution to the aetiology of type 2 diabetes and implications for prevention and treatment. *Diabete Metab* 1994;20(4):375-93.
36. Arner P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med* 1995;27(4):435-8.
37. Bolinder J, Kager L, Ostman J, Arner P. Differences at the receptor and postreceptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin on lipolysis. *Diabetes* 1983;32(2):117-23.
38. Mauriege P, Marette A, Atgie C, Bouchard C, Theriault G, Bukowiecki LK, et al. Regional variation in adipose tissue metabolism of severely obese premenopausal women. *J Lipid Res* 1995;36(4):672-84.
39. Mittelman SD, Van Citters GW, Kirkman EL, Bergman RN. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. *Diabetes* 2002;51(3):755-61.
40. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990;10(4):493-6.
41. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(6):1039-49.
42. Arner P. Regional adiposity in man. *J Endocrinol* 1997;155(2):191-2.
43. Freedland ES. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr Metab (Lond)* 2004;1(1):12.

44. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92(3):347-55.
45. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144(6):2195-200.
46. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008;34(1):2-11.
47. Dunmore SJ, Brown JE. The Role of Adipokines in Beta-Cell Failure of Type 2 Diabetes. *J Endocrinol* 2012.
48. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46(1):3-19.
49. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145(5):2273-82.
50. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Despres JP. Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *Am J Clin Nutr* 1993;58(4):463-7.
51. Pedersen SB, Hansen PS, Lund S, Andersen PH, Odgaard A, Richelsen B. Identification of oestrogen receptors and oestrogen receptor mRNA in human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 1996;26(4):262-9.
52. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1986;44(6):739-46.
53. Arner P, Hellstrom L, Wahrenberg H, Bronnegard M. Beta-adrenoceptor expression in human fat cells from different regions. *J Clin Invest* 1990;86(5):1595-600.
54. Hellmer J, Marcus C, Sonnenfeld T, Arner P. Mechanisms for differences in lipolysis between human subcutaneous and omental fat cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(1):15-20.
55. Imbeault P, Couillard C, Tremblay A, Despres JP, Mauriege P. Reduced alpha(2)-adrenergic sensitivity of subcutaneous abdominal adipocytes as a modulator of fasting and postprandial triglyceride levels in men. *J Lipid Res* 2000;41(9):1367-75.
56. Marin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 1992;41(11):1242-8.
57. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116(1):39-48.
58. Bjorntorp P. [Metabolic difference between visceral fat and subcutaneous abdominal fat]. *Diabetes Metab* 2000;26 Suppl 3:10-2.

59. Owens S, Gutin B, Barbeau P, Litaker M, Allison J, Humphries M, et al. Visceral adipose tissue and markers of the insulin resistance syndrome in obese black and white teenagers. *Obes Res* 2000;8(4):287-93.
60. Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WV. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr* 1996;64(1):12-7.
61. Brambilla P, Manzoni P, Agostini G, Beccaria L, Ruotolo G, Sironi S, et al. Persisting obesity starting before puberty is associated with stable intraabdominal fat during adolescence. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(3):299-303.
62. Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2534-40.
63. Gutin B, Johnson MH, Humphries MC, Hatfield-Laube JL, Kapuku GK, Allison JD, et al. Relationship of visceral adiposity to cardiovascular disease risk factors in black and white teens. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(4):1029-35.
64. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003;11(2):304-10.
65. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007;153(6):907-17.
66. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev* 2007;8(3):253-61.
67. Gray H, Williams PL, Bannister LH. *Gray's anatomy : the anatomical basis of medicine and surgery*. 38th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995.
68. Tansey DK, Aly Z, Sheppard MN. Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology* 2005;46(1):98-104.
69. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(12):1311-9; quiz 417-8.
70. Nelson AJ, Worthley MJ, Psaltis PJ, Carbone A, Dundon BK, Duncan RF, et al. Validation of cardiovascular magnetic resonance assessment of pericardial adipose tissue volume. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:15.
71. Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes* 1990;14(12):1013-22.
72. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* 1989;94(2):225-32.
73. Ward MR, Jeremias A, Hibi K, Herity NA, Lo ST, Filardo SD, et al. The influence of plaque orientation (pericardial or myocardial) on coronary arterial remodeling. *Atherosclerosis* 2001;154(1):179-83.

74. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Sommariva L, Pawlowski T, Manzoli A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J* 2003;24(4):329-36.
75. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108(20):2460-6.
76. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685-95.
77. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22(11):450-7.
78. Bettencourt N, Toschke AM, Leite D, Rocha J, Carvalho M, Sampaio F, et al. Epicardial adipose tissue is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden. *Int J Cardiol* 2011.
79. Ahmadi N, Nabavi V, Yang E, Hajsadeghi F, Lakis M, Flores F, et al. Increased Epicardial, Pericardial, and Subcutaneous Adipose Tissue Is Associated with the Presence and Severity of Coronary Artery Calcium. *Acad Radiol* 2010.
80. Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 2010;210(1):150-4.
81. Dey D, Wong ND, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Cheng VY, et al. Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and Metabolic Syndrome. *Atherosclerosis* 2010;209(1):136-41.
82. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008;94(3):e7.
83. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J* 2007;71(4):536-9.
84. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(3):211-7.
85. Djaberri R, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2008;102(12):1602-7.
86. Bucci M, Joutsiniemi E, Saraste A, Kajander S, Ukkonen H, Saraste M, et al. Intrapericardial, but not extrapericardial, fat is an independent predictor of impaired hyperemic coronary perfusion in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(1):211-8.

87. Iacobellis G, Lonn E, Lamy A, Singh N, Sharma AM. Epicardial fat thickness and coronary artery disease correlate independently of obesity. *Int J Cardiol* 2011;146(3):452-4.
88. Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2009;30(7):850-6.
89. Cheng VY, Dey D, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Miranda-Peats R, et al. Pericardial fat burden on ECG-gated noncontrast CT in asymptomatic patients who subsequently experience adverse cardiovascular events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(4):352-60.
90. Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, Anand DV, Atwal S, Corder R, et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011.
91. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117(5):605-13.
92. Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *Int J Cardiol* 2008;128(3):424-6.
93. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5163-8.
94. Rego JO, Iacobellis G, Sarmientos JC, Mustelier JV, Aquiles EW, Rodriguez VM, et al. Epicardial fat thickness correlates with ApoB/ApoA1 ratio, coronary calcium and carotid intima media thickness in asymptomatic subjects. *Int J Cardiol* 2011.
95. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6300-2.
96. Graner M, Seppala-Lindroos A, Rissanen A, Hakkarainen A, Lundbom N, Kaprio J, et al. Epicardial fat, cardiac dimensions, and low-grade inflammation in young adult monozygotic twins discordant for obesity. *Am J Cardiol* 2012;109(9):1295-302.
97. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23(5):1226-43.
98. Cornier MA, Despres JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124(18):1996-2019.
99. Rush EC, Crowley J, Freitas IF, Luke A. Validity of hand-to-foot measurement of bioimpedance: standing compared with lying position. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(2):252-7.

100. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr J* 2008;7:26.
101. Fernandez JR, Heo M, Heymsfield SB, Pierson RN, Jr., Pi-Sunyer FX, Wang ZM, et al. Is percentage body fat differentially related to body mass index in Hispanic Americans, African Americans, and European Americans? *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):71-5.
102. Goh VH, Tain CF, Tong TY, Mok HP, Wong MT. Are BMI and other anthropometric measures appropriate as indices for obesity? A study in an Asian population. *J Lipid Res* 2004;45(10):1892-8.
103. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* 1996;143(3):228-39.
104. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2010;34(5):791-9.
105. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(6):959-66.
106. Despres JP, Prud'homme D, Pouliot MC, Tremblay A, Bouchard C. Estimation of deep abdominal adipose-tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *Am J Clin Nutr* 1991;54(3):471-7.
107. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference as a screening tool for cardiovascular risk factors: evaluation of receiver operating characteristics (ROC). *Obes Res* 1996;4(6):533-47.
108. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79(3):379-84.
109. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73(7):460-8.
110. Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associations between gender, age and waist circumference. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(1):6-15.
111. Kuk JL, Lee S, Heymsfield SB, Ross R. Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005;81(6):1330-4.
112. Ebrahimi-Mameghani M, Scott JA, Der G, Lean ME, Burns CM. Changes in weight and waist circumference over 9 years in a Scottish population. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(10):1208-14.
113. Mason C, Katzmarzyk PT. Waist circumference thresholds for the prediction of cardiometabolic risk: is measurement site important? *Eur J Clin Nutr* 2010;64(8):862-7.
114. Bosy-Westphal A, Booke CA, Blocker T, Kossel E, Goele K, Later W, et al. Measurement site for waist circumference affects its accuracy as an index of

- visceral and abdominal subcutaneous fat in a Caucasian population. *J Nutr* 2010;140(5):954-61.
115. Cornier MA, Marshall JA, Hill JO, Maahs DM, Eckel RH. Prevention of overweight/obesity as a strategy to optimize cardiovascular health. *Circulation* 2011;124(7):840-50.
 116. Ross R, Leger L, Morris D, de Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol* 1992;72(2):787-95.
 117. Rankinen T, Kim SY, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(8):801-9.
 118. van der Kooy K, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg P, Droop A, Bakker CJ. Waist-hip ratio is a poor predictor of changes in visceral fat. *Am J Clin Nutr* 1993;57(3):327-33.
 119. Taylor RW, Keil D, Gold EJ, Williams SM, Goulding A. Body mass index, waist girth, and waist-to-hip ratio as indexes of total and regional adiposity in women: evaluation using receiver operating characteristic curves. *Am J Clin Nutr* 1998;67(1):44-9.
 120. Borkan GA, Gerzof SG, Robbins AH, Hulst DE, Silbert CK, Silbert JE. Assessment of abdominal fat content by computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1982;36(1):172-7.
 121. Grauer WO, Moss AA, Cann CE, Goldberg HI. Quantification of body fat distribution in the abdomen using computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1984;39(4):631-7.
 122. Kullberg J, Ahlstrom H, Johansson L, Frimmel H. Automated and reproducible segmentation of visceral and subcutaneous adipose tissue from abdominal MRI. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(12):1806-17.
 123. Liou TH, Chan WP, Pan LC, Lin PW, Chou P, Chen CH. Fully automated large-scale assessment of visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue by magnetic resonance imaging. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(5):844-52.
 124. Ross R, Shaw KD, Martel Y, de Guise J, Avruch L. Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. *Am J Clin Nutr* 1993;57(4):470-5.
 125. Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Haap M, Haring HU, Claussen CD, et al. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging* 2005;21(4):455-62.
 126. Gronemeyer SA, Steen RG, Kauffman WM, Reddick WE, Glass JO. Fast adipose tissue (FAT) assessment by MRI. *Magn Reson Imaging* 2000;18(7):815-8.
 127. Abate N, Garg A, Coleman R, Grundy SM, Peshock RM. Prediction of total subcutaneous abdominal, intraperitoneal, and retroperitoneal adipose tissue masses in men by a single axial magnetic resonance imaging slice. *Am J Clin Nutr* 1997;65(2):403-8.

128. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11(5):566-72.
129. Irlbeck T, Massaro JM, Bamberg F, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Fox CS. Association between single-slice measurements of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurements: the Framingham Heart Study. *Int J Obes (Lond)* 2010;34(4):781-7.
130. Demerath EW, Shen W, Lee M, Choh AC, Czerwinski SA, Siervogel RM, et al. Approximation of total visceral adipose tissue with a single magnetic resonance image. *Am J Clin Nutr* 2007;85(2):362-8.
131. Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R. Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome? *Diabetes Care* 2006;29(3):679-84.
132. Liu KH, Chan YL, Chan JC, Chan WB, Kong MO, Poon MY. The preferred magnetic resonance imaging planes in quantifying visceral adipose tissue and evaluating cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(5):547-54.
133. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* 2004;97(6):2333-8.
134. Fluchter S, Haghi D, Dinter D, Heberlein W, Kuhl HP, Neff W, et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(4):870-8.
135. Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijs MF, van der Graaf Y, Doevendans PA, et al. Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008;197(2):896-903.
136. Sarin S, Wenger C, Marwaha A, Qureshi A, Go BD, Woomert CA, et al. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography. *Am J Cardiol* 2008;102(6):767-71.
137. Oyama N, Goto D, Ito YM, Ishimori N, Mimura R, Furumoto T, et al. Single-slice epicardial fat area measurement: do we need to measure the total epicardial fat volume? *Jpn J Radiol* 2011;29(2):104-9.
138. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289(16):2083-93.
139. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(9):2102-7.
140. Williams PT. Changes in body weight and waist circumference affect incident hypercholesterolemia during 7 years of follow-up. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(9):2163-8.
141. Balkau B, Picard P, Vol S, Fezeu L, Eschwege E. Consequences of change in waist circumference on cardiometabolic risk factors over 9 years: Data from

- an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2007;30(7):1901-3.
142. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133(2):92-103.
 143. Pelletier-Beaumont E, Arsenault BJ, Almeras N, Bergeron J, Tremblay A, Poirier P, et al. Normalization of visceral adiposity is required to normalize plasma apolipoprotein B levels in response to a healthy eating/physical activity lifestyle modification program in viscerally obese men. *Atherosclerosis* 2012;221(2):577-82.
 144. Borel AL, Nazare JA, Smith J, Almeras N, Tremblay A, Bergeron J, et al. Improvement in insulin sensitivity following a 1-year lifestyle intervention program in viscerally obese men: contribution of abdominal adiposity. *Metabolism* 2012;61(2):262-72.
 145. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Kawamoto T, Kobatake T, Keno Y, et al. Improvement of glucose and lipid metabolism associated with selective reduction of intra-abdominal visceral fat in premenopausal women with visceral fat obesity. *Int J Obes* 1991;15(12):853-9.
 146. Borel AL, Nazare JA, Smith J, Almeras N, Tremblay A, Bergeron J, et al. Visceral and Not Subcutaneous Abdominal Adiposity Reduction Drives the Benefits of a 1-Year Lifestyle Modification Program. *Obesity (Silver Spring)* 2012.
 147. Ross R, Rissanen J. Mobilization of visceral and subcutaneous adipose tissue in response to energy restriction and exercise. *Am J Clin Nutr* 1994;60(5):695-703.
 148. Kim MK, Tanaka K, Kim MJ, Matuso T, Endo T, Tomita T, et al. Comparison of epicardial, abdominal and regional fat compartments in response to weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(11):760-6.
 149. Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma AM. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(7):1693-7.