



Relation entre la capacité cardiorespiratoire et la fonction cardiaque préclinique chez des individus avec obésité abdominale

Mémoire

Clarence Lemieux-Simard

Maîtrise en sciences cliniques et biomédicales - avec mémoire
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

Relation entre la capacité cardiorespiratoire et la fonction cardiaque préclinique chez des individus avec obésité abdominale

Mémoire

Clarence Lemieux-Simard

Sous la direction de :

Marie-Ève Piché, directrice de recherche

Benoît Lamarche, codirecteur de recherche

Résumé

L'obésité abdominale et ses comorbidités métaboliques sont associées à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire, d'insuffisance cardiaque, et une capacité cardiorespiratoire abaissée. Des anomalies de la fonction cardiaque peuvent être reconnues dans la phase asymptomatique (maladie cardiaque préclinique) à l'aide d'imagerie cardiaque avancée. Une fonction cardiaque préclinique anormale et une capacité cardiorespiratoire abaissée sont associées de façon indépendante à un risque augmenté de maladies cardiovasculaires et d'insuffisance cardiaque. Cependant les relations entre la capacité cardiorespiratoire et la fonction cardiaque préclinique demeurent encore inconnues. Ce projet de maîtrise vise donc à documenter les associations entre l'adiposité viscérale, la capacité cardiorespiratoire et la fonction cardiaque préclinique auprès d'hommes et de femmes avec obésité abdominale et sans maladie cardiovasculaire connue. La composition corporelle et la distribution du tissu adipeux des participants (69 femmes et 23 hommes) ont été évaluées par absorptiométrie biphotonique (DEXA). Également, la capacité cardiorespiratoire (VO_{2max}) et la fonction cardiaque préclinique (*strain global longitudinal*) ont été mesurées lors d'une épreuve d'effort maximal sur tapis roulant avec mesure des échanges gazeux et une échocardiographie *speckle-tracking*, respectivement. Les résultats démontrent que comparativement aux individus avec une capacité cardiorespiratoire supérieure, ceux avec une faible capacité cardiorespiratoire présentent des anomalies de la fonction cardiaque préclinique plus marquées, une accumulation préférentielle de tissu adipeux viscéral, un profil cardiométabolique défavorable et pratiquent moins d'activité physique. Les travaux de recherche présentés dans ce mémoire soutiennent qu'une bonne capacité cardiorespiratoire pourrait favorablement influencer les conséquences néfastes de l'adiposité viscérale sur la fonction cardiaque préclinique.

Abstract

Abdominal obesity and its associated metabolic disturbances are associated with lower cardiorespiratory fitness as well as a higher risk of cardiovascular disease and heart failure. Obesity is frequently associated with abnormalities in cardiac structure and function that can be recognized by imaging in the asymptomatic phase of the cardiac involvement (e.g.: subclinical cardiac function) using advanced cardiac imaging. Both a low cardiorespiratory fitness and an abnormal subclinical cardiac function are independently associated with increased risk of heart failure and adverse outcomes. However, little is known about the relationship between cardiorespiratory fitness and subclinical cardiac function in adults characterized by abdominal obesity and without cardiovascular disease. This Master's degree project therefore aims at describing the associations between visceral adipose tissue, cardiorespiratory fitness and subclinical cardiac function among men and women with abdominal obesity who are free of cardiovascular disease. Body composition and fat distribution of participants (69 women and 23 men) were assessed using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Cardiorespiratory fitness (VO_{2max}) and subclinical cardiac function (global longitudinal strain) were measured using a maximal treadmill exercise test combined with ventilatory gas exchange analysis and speckle-tracking echocardiography imaging, respectively. Results show that compared to individuals with a higher cardiorespiratory fitness, those with a low cardiorespiratory fitness had greater abnormalities of subclinical cardiac function, more visceral adipose tissue accumulation, an adverse metabolic profile and engaged in less physical activity. This work highlights that a higher cardiorespiratory fitness may partially mitigate the subclinical cardiac dysfunction observed in individuals with excessive visceral fat accumulation.

Table des matières

Résumé	ii
Abstract.....	iii
Table des matières	iv
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des abréviations	viii
Remerciements.....	ix
Avant-propos	x
Introduction	1
Chapitre 1 Obésité et adiposité abdominale	3
1.1 Définition de l'obésité	3
1.2 Prévalence de l'obésité	4
1.3 Composition corporelle et distribution du tissu adipeux.....	5
1.3.1 Évaluation de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux	6
Outils cliniques.....	6
Imagerie.....	7
1.4 Complications métaboliques associées à l'obésité abdominale	7
1.4.1 Résistance à l'insuline.....	9
1.4.2 Diabète de type 2	11
1.4.3 Dyslipidémie.....	12
1.4.4 Hypertension artérielle	13
1.5 Obésité et maladies cardiovasculaires	14
Chapitre 2 Capacité cardiorespiratoire	16
2.1 Capacité cardiorespiratoire.....	16
2.1.1 Définition de la capacité cardiorespiratoire	17
2.1.2 Évaluation de la capacité cardiorespiratoire.....	18
Indications.....	18
Concepts et aspects techniques	19
2.2 Paramètres liés à la capacité cardiorespiratoire	20
2.2.1 Valeurs de repos	21
2.2.2 Consommation sous-maximale d'oxygène: cinétique de la VO ₂	21
Seuils ventilatoires	21
2.2.3 Réponse hémodynamique	22
Tension artérielle	23
Fréquence cardiaque.....	23

2.2.4 Consommation maximale d'oxygène	25
2.2.5 Récupération.....	25
2.3 Conséquences de l'obésité sur la capacité cardiorespiratoire.....	27
Chapitre 3 Évaluation de la fonction cardiaque.....	30
3.1 Définition de la fonction cardiaque	30
3.1.1 Cycle cardiaque	30
3.1.2 Déterminants intrinsèque de la performance cardiaque.....	32
3.1.3 Déterminants extrinsèques de la performance cardiaque	34
3.2 Évaluation de la fonction cardiaque clinique.....	35
Concepts et aspects techniques	35
Limitations.....	36
3.3 Évaluation de la fonction cardiaque préclinique	37
Indications.....	37
Concepts et aspects techniques	37
Applications cliniques	39
3.4 Conséquences de l'obésité sur la structure et la fonction cardiaque.....	41
Chapitre 4 Objectifs et hypothèses	43
4.1 Objectifs de recherche.....	43
4.2 Hypothèses de recherche.....	43
Chapitre 5: Article "Relationships between cardiorespiratory fitness and subclinical cardiac function among men and women with abdominal obesity"	44
5.1 Résumé	44
5.2 Abstract	45
5.3 Article	47
Chapitre 6 : Discussion	62
Conclusion	66
Bibliographie.....	67
Annexe A – Protocoles d'épreuve d'effort populaires avec la charge de travail et la demande métabolique associées.....	85
Annexe B – Échelle de Borg modifiée	86

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification du poids en fonction de l'indice de masse corporelle.....	4
Tableau 2: Les critères du syndrome métabolique : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation et WHO	10

Liste des figures

Figure 1 : Contribution potentielle du tissu adipeux dysfonctionnel dans l'augmentation du risque cardiométabolique.....	8
Figure 2 : Schématisation de la chaîne des trois principaux systèmes du transport de l'O ₂ de l'air ambiant à la mitochondrie	16
Figure 3 : Déterminations des seuils ventilatoires SV ₁ et SV ₂ par (a) la V slope et (b) les équivalents respiratoires	22
Figure 4 : Schématisation de la dette en O ₂ après un exercice selon la cinétique du VO ₂	26
Figure 5 : Conséquence de l'obésité sur la pente VO ₂ en fonction du travail	28
Figure 6 : Schématisation du système circulatoire et distribution approximative du débit cardiaque au repos. 31	
Figure 7 : Diagramme de Wiggers	32
Figure 8 : Facteurs de régulation du débit cardiaque.....	34
Figure 9 : Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire par la méthode de Simpson modifiée sur deux plans 36	
Figure 10 : Les composantes tridimensionnelles de la déformation du myocarde.....	38

Liste des abréviations

ACSM : American College of Sports Medicine

cm : Centimètre

DEXA : Absorption biphotonique à rayons X

EPE : Échelle de perception de l'effort

Fc : Fréquence cardiaque

HDL : Lipoprotéine de haute densité

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Kg : Kilogramme

LDL : Lipoprotéine de faible densité

m : Mètre

MCV : Maladies cardiovasculaires

mmHg : Millimètre de mercure

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Qc : Débit cardiaque

RER : Rapport d'échange gazeux respiratoire

RVP : Résistance vasculaire périphérique

SV₁ : Premier seuil ventilatoire

SV₂ : Deuxième seuil ventilatoire

Tg : Triglycéride

Vco₂ : Production de dioxyde de carbone

V_E : Ventilation

V_E/Vco₂ : Équivalent ventilatoire en dioxyde de carbone

V_E/V_{O₂} : Équivalent ventilatoire en oxygène

VLDL : Lipoprotéine de très basse densité

VO₂ : Consommation d'oxygène

VO_{2max} : Consommation maximale d'oxygène

W : Watt

Remerciements

Je tiens à partager mes plus sincères remerciements à toutes celles et ceux qui ont contribué à mon cheminement et m'ont accompagné lors de mes études graduées.

Tout d'abord, j'aimerais remercier mon équipe de direction, D^{re} Marie-Ève Piché et D^r Benoît Lamarche, d'avoir eu confiance en moi en m'invitant à rejoindre leur équipe afin de débiter mes études graduées et de m'avoir offert un encadrement de qualité. En tant que leader rassembleur aguerri, Benoît m'a permis de demeurer calme et positif face à l'inconnu et aux multiples défis qui se sont présentés tout au long de ce processus. Marie-Ève, tu es inspirante et tes encouragements m'ont mené à me dépasser pour faire de mes travaux une expérience encore plus enrichissante. Ta passion et ton humanité ont grandement contribué à ma motivation, et ce même lors des périodes les plus difficiles.

Je tiens aussi à remercier les personnes remarquables avec qui j'ai eu le privilège de collaborer au centre de recherche et qui constitue une équipe soudée et dynamique. Je suis heureux d'avoir collaboré avec vous dans différents projets : Andréanne Prémont, Marc-Antoine Belleau, Karie-Anne Blais, Ginette Turbide et Mickaël Martin. Je me permets de faire une mention spéciale à Audrey Auclair et Myriam Pettigrew qui, lors des (très) nombreuses fois où j'ai cogné à leur porte, m'ont toujours accueilli avec le sourire. Je souhaite également remercier l'équipe de l'INAF qui m'a accueillie à bras ouverts, notamment lors de leurs nombreux *lab meeting* qui ont contribué au développement de mes connaissances de façon interactive et sociale. Je tiens à mentionner le dévouement et les compétences de coordonnatrice exceptionnelles d'Iris Gigueux qui était toujours disponible et prête à offrir son aide sans oublier ma collègue kinésiologue Anne-Sophie Neyron avec qui j'ai collaboré étroitement dans le cadre de la supervision du volet activité physique du projet MEx.

Un grand merci à mon amie et collègue Émilie Breton-Gagnon qui, en plus d'avoir contribué à ma décision de poursuivre mes études supérieures, m'a accompagné tout au long des deux dernières années en tant que partenaire de course. Pour être franc, je crois que ce sont davantage nos discussions plutôt que les kilomètres que je recherchais lors de nos entraînements.

Je remercie chaleureusement mes parents ainsi que tous les membres de ma famille qui compte plus que tout et envers qui je serai éternellement reconnaissant. Votre soutien inconditionnel a forgé qui je suis et a largement contribué à mon succès dans mes études. Je souhaite terminer en m'adressant à ma mère qui, au moment même de la rédaction de cette partie, fait face à des épreuves extrêmement difficiles.

Maman, les mots me manque afin d'exprimer toute ma gratitude et mon amour pour tout ce que tu représentes à mes yeux. Tu es et tu seras toujours un modèle pour moi, je t'aime.

- Clarence

Avant-propos

Ce mémoire traite des thèmes généraux suivants : 1) l'obésité et la distribution du tissu adipeux, 2) la capacité cardiorespiratoire et 3) la fonction cardiaque préclinique.

Le **chapitre 1** aborde la définition des concepts d'obésité et d'obésité abdominale et les méthodes de mesures utilisées ainsi que l'élaboration des mécanismes rattachant l'obésité aux anomalies métaboliques (i.e. : résistance à l'insuline, diabète de type 2, dyslipidémie et hypertension artérielle). Le **chapitre 2** est dédié à la définition de la capacité cardiorespiratoire ainsi que les concepts sous-jacents à l'évaluation de ses différents paramètres. Le **chapitre 3** introduit les concepts et aspects techniques entourant la fonction cardiaque ainsi que la fonction cardiaque préclinique, leurs indications ainsi que leurs applications cliniques. À travers un continuum des **chapitres 1 à 3**, les conséquences néfastes sur la santé cardiovasculaire associées à l'obésité et ses comorbidités ainsi que leurs implications cliniques sont présentées. Le **chapitre 4** présente les objectifs et hypothèses de recherche en lien avec les travaux de recherche réalisés dans le cadre de ce mémoire et le **chapitre 5** est constitué de l'article qui en découle intitulé : « *Relationship between cardiorespiratory fitness and subclinical cardiac function among men and women with abdominal obesity* ». Le **chapitre 6** fait état des différents résultats rapportés dans la littérature et brièvement discutés dans l'article inséré. Il comprend une discussion de ces résultats et propose des perspectives de recherches dans la poursuite des travaux initiés.

Les travaux de recherche réalisés dans le cadre de ce projet de maîtrise prennent place en tant qu'analyse préliminaire des données initiales de l'étude MEx (*Mediterranean diet and Exercise : is the whole better than the sum of each part?*). Cette étude clinique randomisée a débuté en 2018 à l'Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels de l'Université Laval (INAF-UL) en collaboration avec le Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (CRIUCPQ-UL) sous la direction du Dr Benoît Lamarche, est encore à ce jour en déroulement. L'étude est financée par les Instituts de recherche en santé du Canada.

En tant qu'étudiant de 2^e cycle, mon rôle a été de participer à la collecte, la saisie et l'analyse des données et de rédiger l'article scientifique du présent mémoire de maîtrise en tant que principal auteur, le tout sous la supervision de ma directrice de recherche, Dre Marie-Ève Piché, et de mon codirecteur, Dr Benoît Lamarche. L'article inséré dans ce mémoire sera soumis sous peu pour publication. Les coauteurs sont Myriam Pettigrew, Iris Gigueux, Mickaël Martin, Anne-Sophie Neyron, Simone Lemieux, Patrick Couture, Jean-Pierre Després, Philippe Pibarot, Benoît Lamarche ainsi que Marie-Ève Piché et ne rapportent aucun conflit d'intérêts.

Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV) désignent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins incluant entre autres la maladie coronarienne, l'insuffisance cardiaque, la maladie vasculaire cérébrale et la maladie vasculaire périphérique. En 2015, elles représentaient la première cause de mortalité mondiale avec 17,7 millions de décès, soit presque la moitié (45%) attribuable aux maladies coronariennes (1). En dépit de la diminution de mortalité grâce aux améliorations des techniques de soin, la prévalence des MCV est à la hausse et cela peut avoir des conséquences importantes sur la qualité de vie des personnes atteintes (2, 3). Notamment, en évaluant la charge de morbidité imputable aux MCV, l'insuffisance cardiaque représente le plus grand contributeur dans les régions à revenus élevés incluant l'Amérique du Nord (4). Au Canada en 2015, on rapporte qu'environ 2,4 millions de Canadiens âgés de 20 ans et plus avaient une maladie coronarienne et presque 700 000 âgés de 40 ans et plus vivaient avec une insuffisance cardiaque (5). L'apparition récente de techniques novatrices d'imagerie cardiaque permet une détection précoce d'anomalies de la fonction cardiaque (i.e. : fonction cardiaque préclinique) avant que ces changements se manifestent cliniquement par une symptomatologie d'insuffisance cardiaque (6). Une fonction cardiaque préclinique anormale chez des individus avec obésité est associée à une hausse d'événements cardiaques et d'insuffisance cardiaque (7). En parallèle, l'obésité est reconnue comme un problème majeur de santé publique et sa prévalence a triplé au Canada depuis 1985 (8). Il existe une forte association entre l'obésité et le risque de plusieurs conditions et maladies chroniques, telles que le diabète de type 2, les MCV, certains cancers et troubles musculo-squelettiques (9). Dans une étude de suivi longitudinal d'une vingtaine d'années incluant plus de 44 000 hommes sans antécédent de MCV, il a été observé que peu importe le nombre de facteurs de risque présents, une faible capacité cardiorespiratoire et l'obésité représentaient les deux facteurs de risque les plus importants associés à la survenue d'insuffisance cardiaque (10). De plus, l'obésité et ses complications métaboliques associées entraînent également des conséquences néfastes sur la capacité cardiorespiratoire et la fonction cardiaque qui peuvent être identifiées dans la phase précoce asymptomatique (phase préclinique) (11-14). Soulignons qu'à elle seule, la capacité cardiorespiratoire, notamment la consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}), représente un facteur de risque indépendant de MCV et qu'une faible capacité cardiorespiratoire serait un prédicteur de mortalité toutes de causes et d'événements cardiovasculaires plus puissant que les facteurs de risques traditionnels tels que l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'obésité, la dyslipidémie ou le diabète de type 2 (15). Également, les interventions ciblant la capacité cardiorespiratoire engendrent des bénéfices considérables pour la santé, notamment une diminution du risque cardiovasculaire et d'insuffisance cardiaque (15).

Cependant, la relation entre la capacité cardiorespiratoire et la fonction cardiaque préclinique demeure peu connue dans la littérature, et ce particulièrement auprès d'une population avec obésité abdominale. Récemment,

les résultats de certaines études suggèrent qu'une faible capacité cardiorespiratoire est associée à des anomalies de la fonction cardiaque préclinique, et ce indépendamment de l'adiposité globale (16, 17).

Par l'entremise de ce mémoire, nous visons à approfondir notre compréhension des relations entre la capacité cardiorespiratoire, l'obésité abdominale et la fonction cardiaque préclinique.

Chapitre 1 Obésité et adiposité abdominale

Le concept d'obésité ne date pas d'hier, mais encore à ce jour, est en constante évolution. En 1997, l'obésité fut officiellement déclarée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant une maladie chronique caractérisée par une accumulation excessive de graisse corporelle (adiposité) qui présente un risque pour la santé (18). Cependant, ses conséquences ne se limitent pas au volet physique de la santé d'un individu, mais ont également des répercussions psychologiques en plus de représenter un enjeu sociétal et économique. Notre compréhension des mécanismes biologiques de cette maladie a grandement évolué dans les dernières années et des efforts considérables pour améliorer sa prévention, son diagnostic et son traitement sont déployés tel que rapporté dans les plus récentes *Lignes directrices canadiennes de pratique clinique de l'obésité chez l'adulte* en 2020 (19).

1.1 Définition de l'obésité

L'obésité a longtemps été simplifiée comme la résultante d'un déséquilibre énergétique positif, soit lorsque l'apport en énergie surpasse la dépense, engendrant une accumulation excessive de tissu adipeux (20). Cependant, il s'agit d'une pathologie beaucoup plus complexe impliquant un regroupement de facteurs génétiques, métaboliques, comportementaux et environnementaux (19).

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est de loin l'outil de mesure le plus utilisé. Simple et rapide à calculer, il représente le ratio entre le poids corporel de l'individu et sa taille selon l'équation suivante :

$$\text{Équation 1 :} \quad IMC = \frac{\text{Poids (kg)}}{\text{Taille}^2(\text{m}^2)}$$

L'IMC est utilisé afin de stratifier les différents degrés d'obésité selon leur niveau de risque associé indépendamment du sexe et de l'âge (Tableau 1) (21, 22). L'IMC est particulièrement utilisé dans les études de santé populationnelle afin d'évaluer la prévalence de l'obésité (19). La mesure de l'IMC n'apporte aucun renseignement sur la distribution du tissu adipeux ou la composition corporelle d'un individu (19, 23). Selon les plus récentes lignes directrices canadiennes, le diagnostic clinique de l'obésité ne devrait pas reposer sur l'IMC seul et devrait inclure d'autres tests ou mesures cliniques effectués par un professionnel de la santé (19). Notamment la circonférence de taille est une mesure anthropométrique permettant d'identifier les individus présentant une accumulation préférentielle de graisse abdominale qui est particulièrement dommageable pour la santé. Contrairement à l'IMC, les critères utilisés pour définir l'obésité abdominale prennent en considération le sexe. Au Canada, elle est définie par une circonférence de taille ≥ 102 cm pour les hommes et ≥ 88 cm pour les femmes et représente un risque accru de développer des complications métaboliques et cardiovasculaires

indépendamment de l'IMC (8). L'évaluation de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux seront détaillées davantage dans la section 1.3 de ce présent chapitre.

Tableau 1: Classification du poids en fonction de l'indice de masse corporelle

Classification	Indice de masse corporelle (kg/m ²)	Risque de développer des problèmes de santé
Poids corporel insuffisant	< 18,5	Accru
Poids corporel normal	18,5 – 24,9	Moindre
Embonpoint ou surpoids	25,0 – 29,9	Accru
Obésité		
Classe I	30,0 - 34,9	Élevé
Classe II	35,0 - 39,9	Très élevé
Classe III	≥ 40,0	Extrêmement élevé

Adapté et traduit de: OMS (2000). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity

1.2 Prévalence de l'obésité

En 2018, 7,3 millions de Canadiens adultes ont déclaré une taille et un poids corporel les classant dans la catégorie obèse selon l'IMC. Le chiffre grimpe à 17,2 millions, soit approximativement 63% de la proportion totale canadienne en incluant ceux dans la catégorie embonpoint ou surpoids. Cela représente une augmentation (1,2%) par rapport aux données de Statistiques Canada publiées en 2015 (24). À l'échelle mondiale, les données dépeignent un portrait tout aussi inquiétant : la prévalence de l'obésité a presque triplé depuis 1975; en 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids dont 650 millions étaient atteints d'obésité et en 2019, plus de 38 millions d'enfants âgés de moins de 5 ans avaient un poids corporel trop élevé par rapport à leur taille (25).

En ce qui a trait à l'obésité abdominale, les données sont similaires. De 1990 à 2009-2013 au Québec, la prévalence de l'obésité abdominale a doublé, passant de 21 à 48% et 14 à 32% chez les hommes et femmes respectivement et la circonférence de taille moyenne a augmenté de 6,1 cm et 10,5 cm pour les hommes et femmes respectivement. Également, la prévalence de l'obésité abdominale a augmenté à l'intérieur de chaque catégorie d'IMC et un individu non obèse sur cinq (IMC < 30 kg/m²) présentent une obésité abdominale (8).

1.3 Composition corporelle et distribution du tissu adipeux

Dès les années 40, le Dr Jean Vague a mis de l'avant l'importance de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux dans l'augmentation du risque de complications métaboliques liées à l'obésité. Notamment, il a décrit des différences marquées dans le profil de distribution du tissu adipeux selon le sexe et que les différents profils n'étaient pas associés aux mêmes niveaux de risque. En l'occurrence, les hommes semblent être prédisposés à une accumulation préférentielle de tissu adipeux abdominal, nommé obésité androïde, alors que les femmes pré-ménopausées semblent être prédisposées à une accumulation préférentielle de tissu adipeux au niveau glutéo-fémoral, ou obésité gynoïde. L'obésité androïde semble particulièrement délétère pour le profil de risque cardiométabolique (26, 27). Depuis, une impressionnante quantité de preuves scientifiques a été accumulée et confirme les premières observations du Dr Vague. L'obésité est une condition hétérogène autant dans son étiologie que dans la manifestation de ses complications métaboliques. La proportion de masse grasse ainsi que sa distribution anatomique demeurent très différentes d'un individu à un autre. Plusieurs facteurs modulant la distribution du tissu adipeux ont été identifiés. Parmi ces facteurs, on retrouve entre autre l'âge, le sexe, l'ethnicité, le stress, l'inactivité physique et les comportements sédentaires, l'alimentation et des facteurs génétiques (23).

Chez l'humain, anatomiquement, on divise le tissu adipeux en deux grands compartiments, soit le tissu adipeux interne et le tissu adipeux sous-cutané (28). Les sites d'accumulation de tissu adipeux sous-cutané abdominal et glutéo-fémoral sont des dépôts majeurs représentant plus de 80% de la masse grasse corporelle totale (29, 30). Le tissu adipeux interne comprend le tissu adipeux non viscéral et viscéral. Le compartiment non viscéral est composé des tissus intramusculaires, intermusculaires et paraosseux alors que le tissu adipeux viscéral est composé des tissus adipeux intrathoracique (intra- et extrapéricardique) et intra-abdomino-pelvien (intra- et extrapéritonéal) (28-30). Cette différenciation est de haute importance, car les conséquences métaboliques des différents dépôts de tissu adipeux sont hétérogènes (31, 32). Typiquement, le tissu adipeux viscéral est associé à un risque cardiométabolique augmenté contrairement au tissu adipeux sous-cutané (33). De plus, des variabilités régionales sont observables au sein d'un même dépôt de tissu adipeux. En l'occurrence, le tissu adipeux sous-cutané abdominal présente un profil biologique qui ressemble davantage au tissu adipeux viscéral qu'au tissu adipeux sous-cutané glutéo-fémoral (34). Même au sein du tissu adipeux sous-cutané abdominal, il existe des différences marquées entre la partie profonde, qui est davantage associée à une résistance à l'insuline et un risque cardiométabolique augmenté, que le tissu adipeux sous-cutané abdominal superficiel (35).

Somme toute, l'activité biologique du tissu adipeux est largement influencée par une multitude de facteurs incluant sa localisation. L'obésité abdominale, en raison de son lien étroit avec l'adiposité viscérale, joue un rôle déterminant sur la santé cardiométabolique, notamment sur l'incidence du diabète de type 2 et de MCV (23, 28,

36). Ainsi, ce chapitre sera dédié à l'exploration des différents outils de mesures de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux.

1.3.1 Évaluation de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux

Bien que son utilisation soit appropriée au niveau populationnel, l'IMC ne permet pas d'identifier l'obésité à risque de complications cardiométaboliques à l'échelle individuelle, puisqu'il ne tient pas compte de la composition corporelle et de la distribution du tissu adipeux.

Outils cliniques

Distribution du tissu adipeux

La mesure de la circonférence de taille est un outil clinique simple, accessible et non invasif qui permet d'estimer l'adiposité abdominale. L'un des principaux désavantages de la circonférence de taille est qu'elle ne permet pas de distinguer le tissu adipeux sous-cutané du tissu adipeux viscéral. La circonférence de taille est fortement corrélée à l'IMC, au pourcentage de gras et au tissu adipeux viscéral, et ce, indépendamment du sexe (37). D'autres indices anthropométriques de distribution du tissu adipeux tels que le ratio taille/hanche (Équation 2) ou encore le ratio taille/grandeur (Équation 3) ont été validés dans différentes populations. En 1999, l'OMS émet la recommandation d'ajouter un ratio taille/hanche > 0,90 pour les hommes et > 0,85 pour les femmes à la définition de l'obésité abdominale et de l'inclure comme critère du syndrome métabolique (Tableau 2) (38). Certains experts considèrent que cette mesure apporte plus d'information en lien avec la masse musculaire glutéo-fémorale et la structure osseuse que la circonférence de taille seule (18). Le ratio taille/hanche a une meilleure sensibilité que l'IMC pour identifier et classifier l'obésité à risque (39). De faibles augmentations du ratio taille/hanche et de la circonférence de taille permettent de prédire le risque de MCV chez les hommes et les femmes : des augmentations de 0,01 du ratio taille/hanche et de 1 cm de la circonférence de taille sont cliniquement significatives et associées à une élévation du risque de 5% et 2% respectivement (40).

$$\text{Équation 2 :} \quad \text{Ratio taille/hanche} = \frac{\text{circonférence de taille (cm)}}{\text{circonférence de hanche (cm)}}$$

Quant à lui, le ratio taille/grandeur permet d'interpréter la circonférence de taille en considérant la grandeur qui est influencée par l'âge, le sexe et l'ethnicité. Un ratio supérieur à 0,50 pour un homme ou une femme représente une augmentation du risque de diabète, de dyslipidémie, d'hypertension artérielle et de MCV indépendamment de la nationalité ou de l'ethnicité et serait potentiellement valide chez les enfants (41-43).

$$\text{Équation 3 :} \quad \text{Ratio taille/grandeur} = \frac{\text{circonférence de taille (cm)}}{\text{grandeur (cm)}}$$

Composition corporelle

Afin de mesurer la composition corporelle, la balance à bio-impédance a grandement gagné en popularité dans les dernières décennies en raison de sa facilité d'utilisation et son accessibilité (44). Ses fondements reposent sur les variations de propriétés de conceptions électriques des différents tissus. Cette technique a largement été étudiée et est considérée comme valide pour estimer la masse maigre, le volume hydrique total, le liquide intra- et extracellulaire, la masse grasse, et ce, de façon segmentée ou globale auprès d'adultes en santé (45) (46). L'interprétation des résultats est limitée par la variabilité entre les différents appareils ainsi que l'influence des caractéristiques du participant (i.e. : population, genre, IMC, etc.) et du niveau d'hydratation (i.e. : heure de prise du dernier repas et de la dernière miction, pratique d'activité physique, grossesse, médication, etc.) sur la précision des mesures (45, 47, 48).

Imagerie

L'amélioration perpétuelle des technologies dans le domaine médical a mené au développement de techniques d'imageries pouvant évaluer la composition corporelle et la distribution du tissu adipeux avec une précision bien supérieure aux outils cliniques mentionnés précédemment. En contrepartie, elles sont généralement plus dispendieuses, plus difficiles d'accès et certaines peuvent être invasives. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'absorptiométrie biénergique à rayons X (DEXA) et la tomодensitométrie (TDM) sont toutes des techniques d'imagerie médicale qui permettent d'évaluer à la fois la composition corporelle et la distribution du tissu adipeux. Dans le cadre de ce mémoire, nous nous concentrerons sur le DEXA (44).

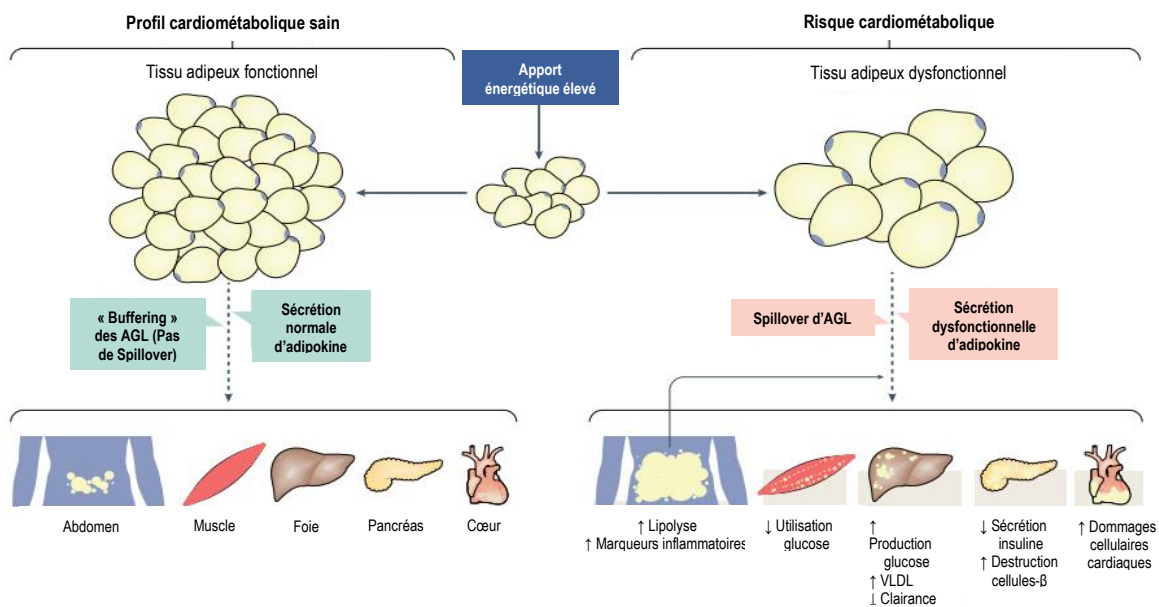
Développé initialement pour l'évaluation de la densité minérale osseuse, le DEXA permet l'acquisition de trois mesures distinctes, soit le tissu adipeux, la masse maigre et le contenu minéral osseux (49, 50). L'atténuation des photons à hauts et bas niveaux d'énergie diffère en fonction des structures exposées. (51). Cette technique d'imagerie présente plusieurs avantages et l'exposition aux radiations est faible (52). Certains appareils permettent de différencier le tissu adipeux sous-cutané du tissu adipeux viscéral (53). Bien qu'il n'existe pas de normes reposant sur la mesure de l'adiposité viscérale afin de classer l'obésité à haut risque, plusieurs études supportent sa pertinence clinique notamment en raison de la valeur de prédiction du risque de développer des MCV (indépendamment de la masse grasse totale ou de la quantité de tissu adipeux sous-cutané) et sa capacité à évaluer précisément les changements en réponse à une intervention (50, 54-58).

1.4 Complications métaboliques associées à l'obésité abdominale

Bien plus qu'un simple entrepôt d'énergie, le tissu adipeux a une fonction endocrinienne et contribue à de nombreuses interactions cruciales et complexes avec l'organisme (59). De nombreuses études observationnelles et épidémiologiques se sont intéressées à l'association entre l'obésité abdominale et la santé

cardiométabolique. La dysfonction du tissu adipeux, conduisant à un stockage limité des lipides dans les dépôts sous-cutanés et l'accumulation excessive de tissu adipeux viscéral, pourrait représenter l'un des principaux mécanismes pouvant expliquer le lien entre l'obésité abdominale et les complications métaboliques (36, 60, 61). À cet effet, une accumulation excessive de tissu adipeux viscéral est un prédicteur significatif d'un tissu adipeux dysfonctionnel. La pathogenèse du tissu adipeux dysfonctionnel se caractérise, entre autres, par : 1) une accumulation préférentielle de tissu adipeux viscéral; 2) une hypertrophie adipocytaire; 3) une augmentation du nombre de cellules immunitaires infiltrant le tissu adipeux; 4) des changements dans la composition cellulaire du tissu adipeux; et 5) une hypersécrétion de cytokines pro-inflammatoires (23, 61). De façon individuelle et combinée, ces anomalies auront des conséquences néfastes sur le métabolisme (Figure 1) et permettraient d'expliquer en partie les différents liens entre l'obésité et ses altérations cardiométaboliques, notamment l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, la résistance à l'insuline et le diabète de type 2, qui seront détaillés davantage dans ce présent chapitre (62).

Figure 1 : Contribution potentielle du tissu adipeux dysfonctionnel dans l'augmentation du risque cardiométabolique



AGL, acide gras libre; VLDL, lipoprotéines de très basse densité. Traduit de: Ross R et col. (2020) *Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity* (62)

En effet, les adipocytes hypertrophiés voient leurs fonctions altérées. Infiltrés par des macrophages, leur sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (i.e. : facteur de nécrose tumorale alpha, interleukine-6, etc.) contribue au développement d'un état pro-inflammatoire, à la résistance à l'insuline et inhibe la production d'adiponectine (23, 62-64). D'autre part, les adipocytes hypertrophiés sont davantage résistants à l'action de

l'insuline. Dans un premier temps, cela limite leur capacité à entreposer les lipides et contribue aux dépôts de tissu adipeux ectopique à d'autres organes non conçus pour accumuler les lipides (i.e. : foie, muscle, cœur, et pancréas) potentiellement responsable de lipotoxicité et altération de leur fonction respective (65, 66). Dans un deuxième temps, cette hypertrophie pathologique des adipocytes est accompagnée par une réponse lipolytique augmentée et une expression altérée des gènes codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme de l'adipocyte ou l'inflammation (23, 36). Puisque le tissu adipeux viscéral est vascularisé par la veine porte, cela affectera également le métabolisme hépatique qui produira de façon excessive du glucose en plus d'altérer le métabolisme des lipides (23).

1.4.1 Résistance à l'insuline

Chez les individus avec surpoids/obésité, plus particulièrement chez ceux dont l'excès de tissu adipeux se retrouve au niveau abdominal, il arrive fréquemment que l'action de l'insuline soit perturbée et que les organes ne réussissent plus à capter et à entreposer aussi efficacement le glucose (i.e. : résistance à l'insuline). À ses débuts, cette résistance à l'insuline passe souvent inaperçue puisqu'il existe des mécanismes de compensation. Le pancréas est capable de produire de plus grandes quantités d'insuline pour compenser cette perte d'efficacité et ainsi permettre aux organes de continuer à capter et à entreposer suffisamment de sucre (67-69). Cette hyperinsulinémie compensatoire permet de maintenir la glycémie à des taux à peu près normaux et peut être considérée comme un état prédiabétique, soit le signe avant-coureur d'un diabète en train de se développer. Cependant, après un certain temps, les cellules bêta du pancréas plus à produire suffisamment d'insuline pour compenser la diminution de son efficacité. On observera alors des augmentations anormales des glycémies, manifestation du diabète (67).

Par ailleurs, la résistance à l'insuline engendre plusieurs complications métaboliques qui peuvent favoriser le développement de complications métaboliques et cardiaques (70). Notamment, l'état d'hyperinsulinémie stimule la production de triglycérides par le foie, ce qui favorise l'accumulation de lipides et peut mener au développement d'une stéatose hépatique. La hausse de sécrétion de lipides dans la circulation sanguine provoque des dyslipidémies, caractérisées notamment par des triglycérides élevés, des lipoprotéines de faible densité (LDL) de plus petite taille, et une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL) (23, 54). La résistance à l'insuline est également associée à l'hypertension artérielle notamment en raison des interactions entre l'insuline et la fonction vasculaire, la fonction rénale et le système nerveux sympathique (70-72). En somme, l'obésité abdominale et ses comorbidités augmentent le risque de maladies cardiométaboliques et ont pour dénominateur commun la résistance à l'insuline (70, 73, 74).

Le syndrome métabolique est un outil clinique qui permet d'évaluer un individu et de caractériser son risque cardiométabolique. Il existe maintenant un consensus sur les critères qui le définissent, soit l'hyperglycémie,

une tension artérielle élevée, la dyslipidémie et l'obésité abdominale (ou l'utilisation d'une médication pour l'une de ces conditions). Le diagnostic du syndrome métabolique repose sur la présence d'au moins trois de ces conditions, mais il existe encore des différences en ce qui concerne les valeurs spécifiques des seuils critiques de ses critères (voir Tableau 2) (75). En effet, le regroupement de plusieurs de ses facteurs de risque est associé à une augmentation accrue et exponentielle de diabète de type 2 et de MCV (76).

Tableau 2: Les critères du syndrome métabolique : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation et WHO

Critère	NCEP/ATP III	IDF	WHO
Obésité	Circonférence de taille	Circonférence de taille	Ratio taille/hanche ou IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
Homme	>102 cm	$\geq 94 \text{ cm}$	Ratio >0,90
Femme	>88 cm	$\geq 80 \text{ cm}$	Ratio >0,85
Résistance à l'insuline/glycémie	$\geq 100 \text{ mg/dL}$ ou médication	$\geq 100 \text{ mg/dL}$ ou diagnostic antérieur de diabète de type 2	$\geq 100 \text{ mg/dL}$ ou médication
Dyslipidémie			
HDL	Homme : <40 mg/dL Femme : <50 mg/dL Ou médication	Homme : <40 mg/dL Femme : <50 mg/dL Ou médication	Homme : <35 mg/dL Femme : <39 mg/dL
Triglycérides	$\geq 150 \text{ mg/dL}$ ou médication	$\geq 150 \text{ mg/dL}$ ou médication	$\geq 150 \text{ mg/dL}$ ou médication
Tension artérielle élevée	Tension artérielle systolique $\geq 130 \text{ mmHg}$ Tension artérielle diastolique $\geq 85 \text{ mmHg}$ Ou médication	Tension artérielle systolique $\geq 130 \text{ mmHg}$ Tension artérielle diastolique $\geq 85 \text{ mmHg}$ Ou diagnostic antérieur d'hypertension artérielle	Tension artérielle systolique $\geq 140 \text{ mmHg}$ Tension artérielle diastolique $\geq 90 \text{ mmHg}$ Ou médication
Autre	N/A	N/A	20 ug/min ou albumine : créatinine ratio $\geq 30 \text{ mg/g}$

NCEP, National Cholesterol Education Program; ATP III, Adult Treatment Panel III; IDF, International Diabetes Federation; WHO, World Health Organisation.

Adapté et traduit de: American College of Sports Medicine (ACSM) (2018) ACSM's guidelines for exercise testing and prescription 10th edition, p.285

1.4.2 Diabète de type 2

Le terme diabète regroupe plusieurs désordres métaboliques caractérisés par une hyperglycémie. Cette hyperglycémie est le résultat d'un défaut de sécrétion de l'insuline, de l'action de cette hormone ou d'une combinaison de ces deux facteurs. La forme de diabète la plus fréquemment observée est le diabète de type 2 qui est caractérisé par un état prédominant de résistance à l'insuline avec une déficience en insuline qui est relative (67). Le diabète de type 2 augmente considérablement le risque de mortalité prématurée ainsi que de morbidités principalement en raison de ses complications microvasculaires et macrovasculaires, telles que les neuropathies, les rétinopathies, les néphropathies, les maladies cardiovasculaires et les maladies vasculaires périphériques (77-79). Il existe une forte association entre le diabète de type 2 et les MCV de sorte que la principale cause de mortalité chez les diabétiques sont les MCV (80). Par exemple, le risque de mortalité reliée à une MCV ou un accident vasculaire cérébral est 2 à 4 fois plus élevé chez un diabétique qu'un individu sans diabète (81) et les individus avec diabète de type 2 sans antécédents d'infarctus du myocarde auraient un risque de développer une maladie coronarienne similaire aux individus sans diabète, mais avec antécédents d'infarctus (82, 83). La résistance à l'insuline, l'hyperinsulinémie et l'hyperglycémie ont été associées au développement de MCV et permettent d'expliquer en partie l'augmentation du risque chez les diabétiques (84).

D'autre part, il existe un lien étroit entre le diabète de type 2, l'obésité et la tolérance au glucose. Une personne atteinte d'obésité a un risque 2,9 fois supérieur de développer le diabète de type 2 et 80 – 90% des personnes atteintes du diabète de type 2 sont en surpoids ou atteintes d'obésité (85, 86). L'étude *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* a permis d'observer qu'une augmentation de l'IMC est associée à une augmentation de l'incidence de diabète de type 2 et d'intolérance au glucose autant chez les jeunes hommes que chez les jeunes femmes (87). Un suivi longitudinal sur une période de 14 ans auprès de plus de 100 000 infirmières a permis d'observer qu'en comparaison à celles avec un IMC inférieur à 22 kg/m², le risque de développer le diabète de type 2 était 5 fois plus grand chez les infirmières ayant un IMC entre 24,0 et 24,9 kg/m² et 40 fois plus grand pour celles ayant un IMC de 31 kg/m² ou plus (88). L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est utilisée comme outil diagnostique du diabète de type 2. En effet, elle reflète le contrôle de la glycémie puisqu'elle est influencée par les taux de sucre en circulation dans le sang des 3 derniers mois (89). Une étude épidémiologique incluant plus de 250 000 Américains diabétiques a permis d'observer que ceux avec obésité étaient significativement plus à risque d'avoir une HbA1c supérieure à la cible de contrôle comparativement à ceux avec un surpoids qui, eux-mêmes, avaient un risque significativement plus élevé que ceux avec un poids corporel normal (90). Outre le poids corporel, la distribution du tissu adipeux est également de haute importance. En effet, avec ou sans présence d'obésité, le tissu adipeux viscéral est associé à la résistance à l'insuline (91-93). Il a été rapporté qu'alors que les individus avec une accumulation de tissu adipeux viscéral présentaient la plus grande augmentation de glycémie après l'ingestion de 75 g de glucose (i.e. : test d'hyperglycémie

provoquée par voie orale), les individus avec obésité, mais ayant peu de tissu adipeux viscéral, présentaient une tolérance au glucose similaire aux individus avec un poids corporel normal (94).

Finalement, la rémission du diabète de type 2 est possible avec une intervention telle que la chirurgie bariatrique qui est un traitement efficace et durable pour la perte de poids corporel (86, 95). Selon Diabète Canada, une perte de poids corporel $\geq 5\%$ permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline, le contrôle glycémique et plusieurs paramètres métaboliques (38, 85, 86). Les interventions ciblant la modification des habitudes de vie (i.e. : activité physique et nutrition) sont de haute importance dans la prévention du diabète de type 2 et l'amélioration du contrôle glycémique. Par exemple, dans l'étude *The Diabetes Prevention Program (DPP)*, en comparaison à un groupe placebo, la modification des habitudes de vie a permis de diminuer de 58% l'incidence du diabète de type 2 sur 10 ans de suivi alors que l'incidence était réduite de 34% avec la metformine (traitement pharmacologique de première ligne du diabète de type 2) (96). L'activité physique contribue à améliorer la capacité cardiorespiratoire, améliorer le contrôle glycémique, diminuer la résistance à l'insuline, améliorer le profil lipidique, diminuer les tensions artérielles et favorise le maintien d'une perte de poids corporel (96-100). Au repos et après un repas, la consommation du glucose par le muscle est dépendante de l'insuline et vise la resynthèse du glycogène. Pendant l'exercice, la contraction musculaire stimule directement la captation du glucose sanguin dans le muscle, et ce de façon indépendante à l'action de l'insuline, ce qui permet une captation normale du glucose à l'effort chez les individus avec diabète de type 2 (98, 101-105). Après à l'exercice, la captation du glucose musculaire demeure plus élevée. Un effet indépendant à l'insuline médié par la contraction musculaire est présent pendant les premières heures alors que la voie insulindépendante peut agir jusqu'à 48 heures post-exercice (98, 106-110). Ces bienfaits aigus peuvent être obtenus autant par l'exercice aérobique (i.e. : cardiovasculaire) qu'en résistance (i.e. : musculation). Avec l'entraînement chronique, particulièrement en résistance, certaines adaptations telles que l'hypertrophie musculaire, l'augmentation du nombre de récepteurs à l'insuline et le développement de réseaux de capillaires sanguins contribuent également à améliorer la sensibilité à l'insuline (98, 111, 112).

1.4.3 Dyslipidémie

Les anomalies du métabolisme des lipides reliées à l'obésité comprennent, entre autre, l'hypertriglycéridémie, une hausse de petites particules LDL et une diminution des particules HDL (63). Comparativement aux individus avec un IMC ≤ 21 kg/m², ceux dont l'IMC est ≥ 30 kg/m² ont en moyenne une concentration de triglycérides plus grande de 0,678 mmol/L (60 mg/dL). De plus, chaque augmentation de 1 unité d'IMC est associée à une augmentation des triglycérides de 0,028 mmol/L (1,1 mg/dL) et 0,015 mmol/L (0,6 mg/dL) pour les hommes et femmes respectivement (67). Le surplus d'acides gras libres drainé au foie par la veine porte contribue à la formation de particules riches en triglycérides, soit les lipoprotéines de très basse densité (VLDL) (113). Après transformation, la quantité de LDL n'est pas largement affectée, mais les particules sont plus petites et denses

représentant ainsi un plus grand risque athérogène. Une autre conséquence de l'hyperactivation de la lipolyse du tissu adipeux viscéral est l'altération de la composition des particules HDL. Enrichies en triglycérides, les particules HDL des individus avec obésité abdominale ont également une moins grande capacité anti-oxydative, sont également de plus petite taille et denses (114). Pour sa part, la résistance à l'insuline au niveau hépatique est associée à une augmentation de la production de triglycérides et à des anomalies du métabolisme des lipoprotéines (36).

En clinique, la combinaison d'une circonférence de taille élevée (≥ 90 cm pour les hommes et ≥ 85 cm pour les femmes) à une concentration de triglycérides sanguins à jeun élevée ($\geq 2,0$ mmol/L pour les hommes et $\geq 1,5$ mmol/L pour les femmes) (i.e. : taille hypertriglycéridémiant) a été suggérée comme un outil clinique simple permettant d'identifier des individus à risque élevé de MCV (115). De plus, l'hypertriglycéridémie en état de jeune et l'obésité abdominale ont été associées à une clairance moindre des triglycérides en période postprandiale (116-118). Au quotidien, une plus grande partie de notre temps est passé dans un état postprandial plutôt qu'à jeun et l'hypertriglycéridémie postprandiale est un facteur de risque proathérogène (119). Par exemple, il a été démontré que des taux de triglycérides postprandiaux augmentés, même à petite échelle, permettent de prédire une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, de maladie coronarienne et de mortalité toute cause autant chez les hommes que chez les femmes (120, 121). L'association entre les concentrations postprandiales de triglycérides et la maladie coronarienne semble être linéaire et indépendante de des autres facteurs de risque tels que l'âge, le sexe, le tabagisme, le diabète de type deux, le tabagisme et l'IMC. (122).

1.4.4 Hypertension artérielle

Sans surprise, l'obésité affecte également la tension artérielle et la prévalence d'hypertension artérielle. On rapporte que la majorité des individus avec hypertension artérielle ont un surpoids; chaque augmentation de 10% du poids corporel est associée à une augmentation de 6,5 mmHg de la tension artérielle systolique. Une perte de 10 kg de poids corporel est associée à une réduction de 6,0 et 4,6 mmHg pour la tension artérielle systolique et diastolique respectivement (63, 73, 123).

Plusieurs facteurs à considérer pour l'hypertension artérielle liée à l'obésité sont 1) les effets directs de l'obésité sur l'hémodynamie systémique: augmentation de la volémie, du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque 2) les mécanismes liant l'obésité à une augmentation des résistances vasculaires périphériques : la dysfonction endothéliale, l'insulino-résistance, l'activation du système nerveux sympathique, les marqueurs inflammatoires et l'apnée du sommeil (124). Les différentes interactions en question sont particulièrement complexes, car elles influencent et sont influencées par une multitude de systèmes et mécanismes sous-jacents (125, 126). Brièvement, la résistance à l'insuline que nous avons précédemment décrite, et plus précisément

l'état d'hyperinsulinémie, est une voie par laquelle l'obésité contribue à l'hypertension artérielle. Il a été démontré que l'insuline a des effets aigus sur le système nerveux sympathique, la fonction rénale et le système cardiovasculaire pouvant tous mener à l'hypertension artérielle au fil du temps (71, 72). De plus, les liens décrits précédemment entre l'insulino-résistance, le diabète de type 2 et la dyslipidémie contribuent au développement de l'hypertension artérielle en raison de leurs effets délétères sur la fonction micro- et macrovasculaire (127). Indépendamment de la résistance à l'insuline, l'activation du système nerveux sympathique associée à l'obésité ainsi que l'augmentation de la sécrétion de marqueurs inflammatoires par l'adipocyte hypertrophié module à la hausse la formation d'angiotensine II et d'aldostérone (principal minéralocorticostéroïdes du corps humain). En plus de leur rôle direct d'agent vasoconstricteur et anti-natriurétique, elles contribuent indirectement au développement de l'hypertension artérielle par l'entremise du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système nerveux sympathique (124, 128). Par la suite, un système rénine-angiotensine local est situé dans le tissu adipeux pouvant agir distinctivement du système rénine-angiotensine-aldostérone. On y retrouve l'angiotensinogène, les récepteurs type I de l'angiotensine II et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (128, 129). D'autre part, la compression mécanique des reins par l'expansion du tissu adipeux viscéral, rétropéritonéal et rénal pourrait contribuer au développement de l'hypertension artérielle par l'augmentation de la pression interne du rein, de la réabsorption du sodium, l'hyperfiltration glomérulaire et la sécrétion de rénine (28, 130).

1.5 Obésité et maladies cardiovasculaires

L'obésité et ses conséquences néfastes sur la santé représentent un réel fardeau. (131-133). L'obésité est une condition chronique et complexe, évolutive qui augmente le risque de complications médicales à long terme et réduit considérablement l'espérance de vie. Par exemple, on rapporte chez les individus avec obésité que la prévalence : 1) du diabète de type 2 est 5 à 8 fois plus élevée 2) l'hypertension artérielle est doublée 3) la maladie coronarienne est 2 à 3 fois supérieure 4) la dyslipidémie est augmentée de 30% 5) de dépression est quintuplée et que 6) l'apnée du sommeil est 17 fois plus grande (131, 134-136). De plus, les plus récentes lignes directrices de pratique clinique canadiennes soulignent la gravité du rôle de la stigmatisation et des biais que subissent les individus faisant face à l'obésité dans l'augmentation du risque de morbidité et de mortalité associée à l'obésité, et ce de façon indépendante au poids et à l'IMC (19, 137, 138). En somme, que ce soit de façon directe ou par l'entremise de son influence négative sur plusieurs facteurs de risque tels que décrits précédemment, l'obésité contribue de façon marquée au développement de MCV ainsi que de leurs manifestations : maladie coronarienne, angine, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, arythmie et mort subite cardiaque (124, 139-143). On estime qu'à elle seule, l'obésité pourrait être la cause de 11% et 14% des cas d'insuffisance cardiaque chez les hommes et les femmes respectivement (144). Il a également été rapporté qu'approximativement 50% des individus avec obésité présentent une insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (7, 145). De plus, plusieurs évidences scientifiques soutiennent que les risques de

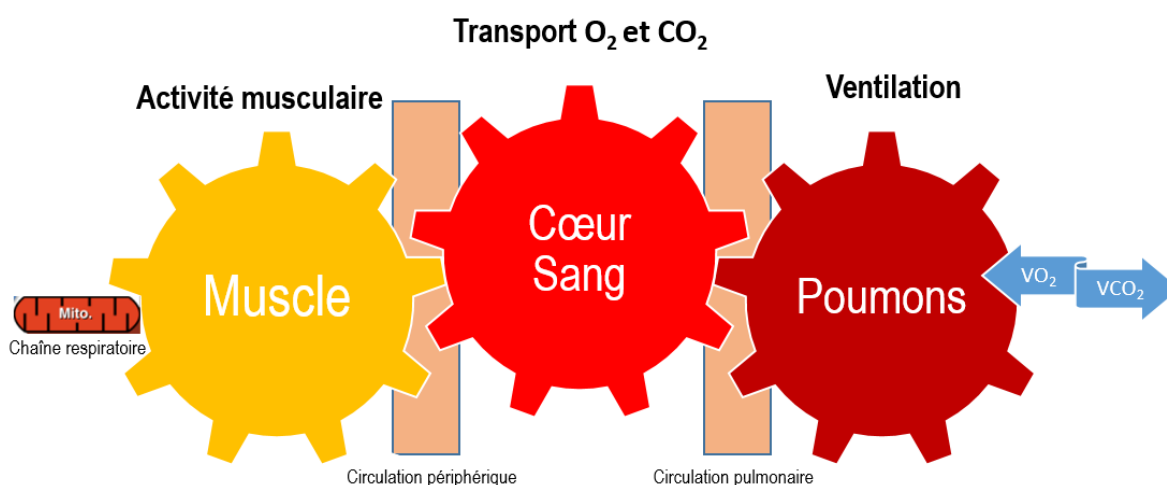
morbidité et de mortalité augmentent avec le niveau d'obésité et suggèrent une relation dose-effet (146, 147). Notamment, l'étude *Framingham Heart Study* a permis d'observer que chaque augmentation d'une unité d'IMC est associée à une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque de 5% et 7% chez les hommes et femmes respectivement, et ce de façon indépendante aux autres facteurs de risque de MCV (148). Une méta-analyse a également permis d'observer que chaque augmentation de 10 cm de la circonférence de taille était associée à une augmentation marquée de l'incidence d'insuffisance cardiaque (149). Également, en comparant différents individus d'une même catégorie de poids, avec ou sans obésité, ceux présentant une plus grande accumulation de tissu adipeux viscéral et de dépôts adipeux ectopiques étaient plus à risque de développer des complications métaboliques et présentaient un risque de MCV supérieur (55, 56, 150, 151). Les répercussions plus spécifiques de l'obésité sur la capacité cardiorespiratoire ainsi que la structure et la fonction cardiaque seront abordées davantage dans les chapitres 2 et 3 respectivement.

Chapitre 2 Capacité cardiorespiratoire

2.1 Capacité cardiorespiratoire

Une définition généralement acceptée de la condition physique est la capacité à effectuer un effort avec vigueur et contrôle sans accumulation de fatigue excessive et avec suffisamment d'énergie pour apprécier la poursuite de différentes activités de loisirs ainsi que de pouvoir réagir à des situations d'urgence (152). Elle est composée d'éléments variés se rattachant à la santé ou à diverses compétences tels que l'équilibre, la force et l'endurance musculaire, la composition corporelle, la flexibilité, l'endurance cardiorespiratoire, etc. (153). Trois principaux systèmes travaillent en chaîne de façon interdépendante pour subvenir à la production d'énergie par le métabolisme aérobie et la consommation d'oxygène sera limitée par le maillon le plus faible tel que schématisé à la Figure 2.

Figure 2: Schématisation de la chaîne des trois principaux systèmes du transport de l'O₂ de l'air ambiant à la mitochondrie



Mito. : mitochondrie

Adapté et traduit de Wasserman, K. et coll. (2011). *Principles of exercise testing and interpretation, 5th edition.*

Notamment, le système respiratoire comprenant la ventilation, la diffusion alvéolo-capillaire et la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine; le système cardiovasculaire avec le transport d'oxygène de la circulation pulmonaire jusqu'aux capillaires musculaires; le système musculaire avec la diffusion de l'oxygène du globule rouge à la mitochondrie jusqu'à son utilisation finale dans la chaîne respiratoire (154, 155). Soulignons qu'ils auront également des rôles tout aussi importants en ce qui concerne l'excrétion des déchets métaboliques et le maintien de l'homéostasie.

2.1.1 Définition de la capacité cardiorespiratoire

Selon l'*American College of Sports Medicine* (ACSM), la capacité cardiorespiratoire représente la capacité à effectuer un exercice, impliquant de grandes masses musculaires, à intensité modérée et élevée pendant une période de temps prolongée (12). La capacité cardiorespiratoire, aussi appelée endurance cardiorespiratoire, capacité cardiovasculaire ou capacité aérobie, est souvent utilisée afin de faire référence aux capacités combinées des systèmes circulatoires et respiratoires à subvenir à la demande en oxygène dans les mitochondries des muscles squelettiques pour la production d'énergie pendant un effort physique (15, 156). Le volume maximal d'oxygène consommé par unité de temps (VO_{2max}) est accepté comme critère de mesure de la capacité cardiorespiratoire (12). Développé par Hill et Lipton, le concept de débit maximal d'oxygène est apparu en 1923 (157). En clinique, le VO_{2max} est généralement exprimé sous forme relative, soit en millilitre d'oxygène par kilogramme de poids par minute (ml/kg/min) plutôt qu'en valeur absolue (L/min) dans le but de faciliter la comparaison entre individus. Cette même mesure peut être exprimée en équivalent métabolique (MET) où 1 MET correspond au métabolisme de repos, soit 3,5 ml/kg/min (12). Il faut préciser que le terme VO_{2max} implique (en théorie) un plateau de la consommation d'oxygène (augmentation de la VO_2 inférieure à 150 ml/min ou à 1,5-2,0 ml/kg/min) malgré une augmentation de la charge (5-10%). Cependant, le plateau n'est observé que dans 50 à 75% des cas chez les sédentaires sains et il est fréquent qu'il ne soit pas observé et/ou que l'épreuve d'effort soit limitée par des symptômes chez des individus ayant une pathologie (154). Le terme pic de VO_2 (VO_{2peak}) est alors couramment employé pour désigner la consommation d'oxygène la plus élevée atteinte pendant l'évaluation (12).

Environ 50% de la variabilité de la capacité cardiorespiratoire est attribuable à des facteurs non modifiables (i.e. : génétique, environnement, âge, etc.) et l'autre moitié à des facteurs modifiables (15, 158-160). Bien qu'à ce jour il n'existe pas de modèle complet incluant les différents déterminants de la capacité cardiorespiratoire ainsi que leurs relations, de nombreuses recherches ont permis de mettre en évidence certains facteurs pouvant être modifiés (161). Notamment, la pratique d'activité physique est probablement le déterminant de la capacité cardiorespiratoire le plus documenté (161-164). Outre la pratique d'activité physique, il faut souligner la sédentarité (ou temps de sédentarité), généralement définie par le nombre d'heures passées à effectuer une activité à faible dépense énergétique (i.e. : 1,0 – 1,5 METs), qui est inversement associée à la capacité cardiorespiratoire et ce de façon indépendante à la pratique d'activité physique malgré leur lien étroit (165). Le tabagisme et la consommation d'alcool sont également des facteurs pouvant influencer la capacité cardiorespiratoire (166-168). Bien que la nutrition soit un facteur connu du risque cardiométabolique, ses relations avec la capacité cardiorespiratoire sont plus ou moins claires en raison des interactions entre la pratique d'activité physique, la dépense énergétique, et la composition corporelle qui influencent également la capacité cardiorespiratoire (169-172). La relation inverse entre l'obésité et la capacité cardiorespiratoire est

claire et a déjà été discutée précédemment. Cependant, il faut mentionner que malgré certaines limitations, des indices anthropométriques, tels que l'IMC et la circonférence de taille, ont été utilisés comme marqueurs comportementaux et une relation inverse avec la capacité cardiorespiratoire a été observée (161, 173-175).

2.1.2 Évaluation de la capacité cardiorespiratoire

L'appréciation de la capacité cardiorespiratoire d'un individu ne se limite pas à la mesure de la VO_{2max} . Néanmoins, la VO_{2max} est le principal critère d'évaluation de la capacité cardiorespiratoire et l'utilisation d'une épreuve d'effort maximal permet de collecter simultanément une panoplie de variables pertinentes dans l'interprétation de la capacité cardiorespiratoire d'un individu. Par conséquent, dans cette présente section, il sera question des différents aspects de la méthode d'évaluation du VO_{2max} par l'épreuve d'effort maximal.

Indications

Depuis le début du 21^e siècle, de nombreux experts revendiquent la mesure de la capacité cardiorespiratoire en tant que signe vital de santé (176-180). Notamment, l'*American Heart Association* a publié en 2016 leur prise de position scientifique intitulée "*The importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign*" (15). De nombreuses preuves scientifiques supportent l'intérêt clinique de la capacité cardiorespiratoire en raison de sa valeur pronostique. Tout d'abord, une méta-analyse a permis de mettre en évidence que pour chaque augmentation d'un MET de la capacité cardiorespiratoire, on observe une diminution marquée de 13% du risque de mortalité de toutes causes ainsi qu'une diminution de 15% du risque de MCV (181). Une constatation majeure est qu'après ajustement pour l'âge et autres facteurs de risques, la capacité cardiorespiratoire demeure un puissant facteur de risque indépendant de mortalité et de MCV et cela a été validé auprès de populations variées : hommes et de femmes en santé, individus avec MCV, individus avec comorbidité incluant l'obésité, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie. Des analyses catégorielles ont permis d'observer que les individus avec une capacité cardiorespiratoire inférieure à 5 METs présentent un risque particulièrement élevé de mortalité alors que ceux avec une capacité cardiorespiratoire de plus de 8 à 10 METs semblent avoir une protection relative. Également, plus de la moitié de la réduction du risque de mortalité de toutes causes survient entre les individus avec une capacité cardiorespiratoire inférieure à 5 METs et ceux avec une capacité cardiorespiratoire de 5 à 7 METs, indiquant que de petites augmentations de la capacité cardiorespiratoire sont susceptibles d'entraîner une amélioration considérablement du pronostic chez les individus les plus à risque (15). Également, une mesure unique de la capacité cardiorespiratoire permet d'améliorer significativement la classification du risque à court (10 ans) et long (25 ans) termes de MCV lorsqu'elle est ajoutée aux facteurs de risques traditionnels incluant le tabagisme, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, la résistance à l'insuline et l'obésité (11, 163, 182-188). Les raisons expliquant l'association inverse entre la capacité cardiorespiratoire et la mortalité ne sont pas encore

complètement connues à ce jour. Cependant, les mécanismes de nombreuses maladies sont positivement influencés par la capacité cardiorespiratoire. En effet, plusieurs études ont permis d'observer qu'une capacité cardiorespiratoire plus élevée est associée à une adiposité viscérale moindre, une meilleure sensibilité à l'insuline, des niveaux abaissés d'inflammation, un profil favorable des lipides et lipoprotéines ainsi que des tensions artérielles inférieures (186, 189-191). Notamment, chez une cohorte d'hommes et de femmes de 20 à 90 ans, ceux ayant une capacité cardiorespiratoire inférieure à la médiane spécifique à leur sexe (femme < 35,1 ml/kg/min; homme < 44,2 ml/kg/min) étaient respectivement 8 et 5 fois plus à risque de présenter une agglomération de facteurs de risque de MCV en comparaison à ceux avec une capacité cardiorespiratoire dans le quartile supérieur (192).

En somme, il est primordial d'identifier la ou les raisons pour lesquelles une épreuve d'effort est réalisée, car cela devra être pris en considération lors du choix des modalités de test. En clinique, l'objectif peut être de confirmer ou d'infirmer un diagnostic (identifier une réponse anormale), d'émettre un pronostic (prévoir ou anticiper des détériorations futures de la santé) ou thérapeutique (évaluer l'efficacité d'une intervention ou identifier ses impacts) (67). Par exemple, HF-ACTION (la plus grande étude clinique randomisée portant sur l'entraînement de patients avec insuffisance cardiaque), a permis d'observer que chaque augmentation de 6% de la capacité cardiorespiratoire (sur une période de 3 mois) était associée à une diminution de 4% du risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation reliée à un événement cardiovasculaire ainsi qu'une diminution de 8% de risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation reliée à l'insuffisance cardiaque après ajustement pour les variables confondantes potentielles (193). Dans le milieu du sport, l'épreuve d'effort peut être utilisée afin d'identifier les lacunes ou facteurs limitants à la performance, d'évaluer objectivement le progrès ainsi que d'individualiser un entraînement (12).

Concepts et aspects techniques

À proprement dit, seule une épreuve d'effort maximal avec mesures directes permet de mesurer le VO_{2max} . Malgré tout, une grande variété d'épreuves d'effort maximal et sous-maximal, directes et indirectes peuvent être utilisées afin d'estimer celui-ci. Ces examens ont été validés en étudiant la corrélation entre la mesure directe du VO_{2max} et du VO_{2max} estimé (12). L'ergocycle et le tapis roulant sont les modalités d'évaluation les plus fréquentes (154). Idéalement, la même modalité d'évaluation devrait être utilisée pour suivre l'évolution d'un même individu au fil du temps (12). Malgré tout, les sources de variabilités biologiques, intrinsèques à l'individu et techniques du système de mesures sont inévitables et l'on estime qu'elles sont responsables de 5 à 10% des variations observées (154).

Le protocole sélectionné doit débiter à une intensité suffisamment faible et inférieure à la capacité maximale du participant. L'épreuve débute par une période d'échauffement (voir section 2.2.1), se poursuit avec la période

d'effort (avec charge) et se termine avec une période de récupération (voir section 2.2.5). La durée totale de l'effort devrait être dans les environs de 8-12 minutes (67). Une durée trop courte ne permet pas l'utilisation optimale du système aérobie en raison de son inertie lente (voir section 2.2.3). Une durée trop longue pourrait mener à la cessation de l'exercice avant l'atteinte de la capacité maximale en raison d'une accumulation de fatigue trop importante (154). Il existe deux grands types de protocoles, soit rectangulaire ou discontinu et triangulaire ou continu. Les protocoles triangulaires, qui sont caractérisés par une augmentation de la charge qui est constante (sans pause) du début à la fin du test, sont ceux les plus utilisés (12, 67, 154). Aucun protocole n'est parfait et le choix devrait principalement être basé sur les caractéristiques du participant et l'objectif de l'évaluation (194, 195). Le protocole *Bruce* est le plus largement utilisé aux États-Unis (196). Ce protocole triangulaire est réalisé sur tapis roulant, débute à une intensité relative avoisinant les 5 METs et comporte de grandes augmentations d'environ 3 METs par le biais de la pente et de la vitesse simultanément toutes les 3 minutes. Afin de permettre une adaptation physiologique plus progressive, particulièrement pour les individus avec une plus faible capacité cardiorespiratoire, le protocole *Bruce modifié* a été proposé. À l'Annexe A se trouve un tableau résumant certains protocoles populaires ainsi que leur demande métabolique estimée (195). Sur ergocycle, des paliers de plus courte durée, voire avec augmentation continue (linéaire) de la charge, et des incréments de 5 à 25 watts (W) par minute permettent une bonne adaptation du VO_2 . Chez les sportifs, les incréments peuvent aller jusqu'à 50 W (154). Lors d'une épreuve d'effort maximal, le participant devrait être encouragé à continuer l'exercice au maximum de leur capacité ou jusqu'à ce qu'une indication clinique d'arrêt d'effort soit observée, et ce indépendamment du protocole et de la modalité d'évaluation. Ces critères d'arrêt de test ne doivent pas être confondus avec les critères d'effort maximal. Déterminer si l'effort était réellement maximal n'est pas chose facile. Sans consensus sur le nombre de critères devant être atteints pour considérer l'épreuve comme maximale, l'ACSM en rapporte cinq (12):

- Un plateau du VO_2 (ou incapacité du VO_2 à augmenter de 150 ml/min ou plus) malgré une augmentation de la charge;
- Incapacité de la fréquence cardiaque à augmenter malgré une augmentation de la charge;
- Lactatémie > 8,0 mmol/L;
- Une perception de l'effort (échelle de perception de l'effort) en fin d'effort > 17 sur une échelle de 6 à 20 ou >7 sur une échelle de 0 à 10 (Annexe B);
- Un rapport d'échange gazeux respiratoire (RER; VCO_2/VO_2) > 1,10.

2.2 Paramètres liés à la capacité cardiorespiratoire

Comme mentionné ci-haut, le VO_2max est accepté comme principal paramètre d'évaluation de la capacité cardiorespiratoire. Néanmoins, l'appréciation de la capacité cardiorespiratoire d'un individu ne se limite pas à la valeur du VO_2max . Dans cette présente section, nous survolerons différents paramètres à considérer lors de l'évaluation de la capacité cardiorespiratoire.

2.2.1 Valeurs de repos

Les valeurs hémodynamiques de repos permettent le dépistage de certaines comorbidités, telles que l'hypertension artérielle et la tachycardie, et de vérifier s'il y a présence de contre-indications (relatives ou absolues) à l'exercice. Certaines sont également utilisées pour calculer d'autres paramètres. Par exemple, la fréquence cardiaque de repos est utilisée dans le calcul de la fréquence cardiaque de réserve (Équation 4). Ce paramètre est utilisé dans l'évaluation de l'intensité d'un effort relatif à un individu et aussi dans la prescription d'activité physique (Équation 5) (12).

$$\text{Équation 4 : } Fc \text{ réserve (bpm)} = (Fc \text{ maximale} - Fc \text{ repos})$$

$$\text{Équation 5 : } Fc \text{ cible (bpm)} = Fc \text{ réserve} \times \text{intensité désirée (\%)} + Fc \text{ repos}$$

2.2.2 Consommation sous-maximale d'oxygène: cinétique de la VO₂

La mesure du VO₂, dès le début de l'effort et jusqu'à la récupération, permet de quantifier la capacité d'adaptation de l'organisme à répondre au stress imposé (154). Une réponse et une récupération rapides témoignent d'une bonne capacité d'adaptation alors qu'une anomalie d'un des systèmes sollicités induit un ralentissement de ces cinétiques (155). La consommation sous-maximale d'oxygène est le plus souvent décrite sous la forme d'un pourcentage de la consommation maximale d'oxygène (% VO_{2max}).

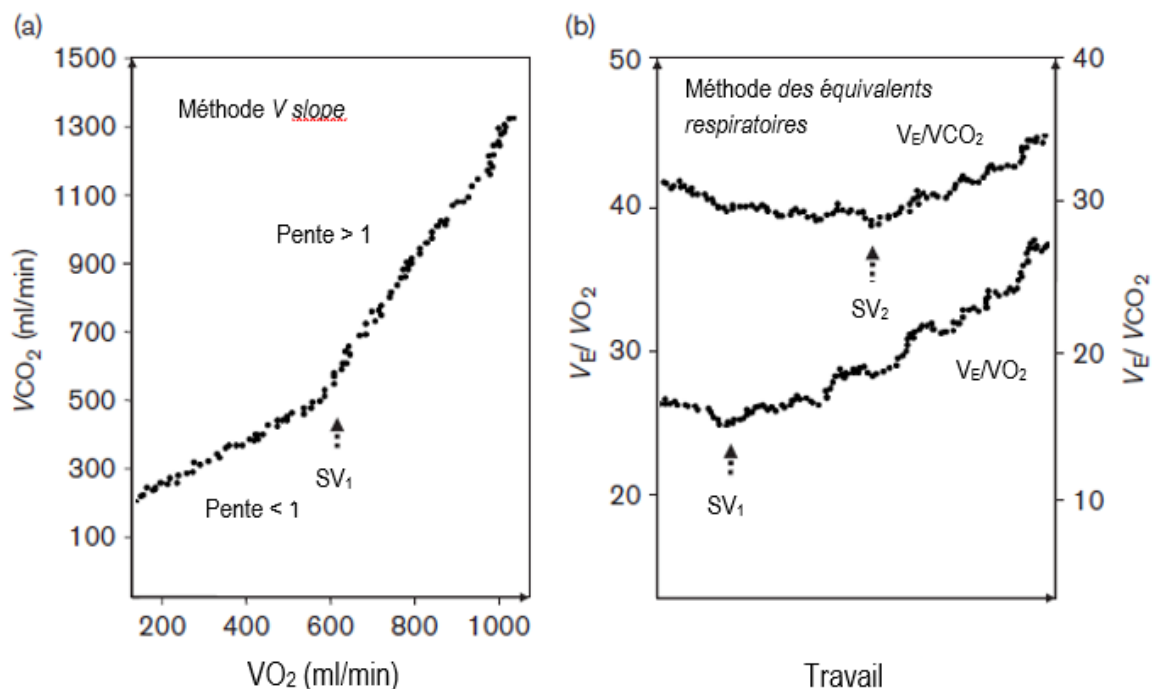
Seuils ventilatoires

Le premier seuil ventilatoire (SV₁) est une variable digne d'intérêt particulièrement d'un point de vue clinique. Lors de nos activités de la vie quotidienne, il est plutôt rare d'atteindre notre VO_{2max}. Cependant, elles sont souvent réalisées à une intensité où l'on perçoit un léger essoufflement qui correspond au SV₁. Déterminer l'intensité à laquelle apparaît le SV₁ permet d'évaluer objectivement les efforts réalisables sans participation (majeure) du métabolisme anaérobie, donc sans dyspnée ou fatigue musculaire excessive. À une intensité modérée (inférieure au SV₁), il y a une augmentation linéaire du VO₂, de la production de dioxyde de carbone (VCO₂, L/min) et de la ventilation (V_E, L/min) (197). À une intensité plus élevée, bien que le VO₂ poursuit son augmentation de façon linéaire, on observe une évolution de la V_E accélérée en réponse à l'augmentation de la production de dioxyde de carbone (VCO₂, L/min). Cela indique une augmentation de la contribution énergétique du métabolisme anaérobie (195).

La méthode de Beaver (198), ou *V slope*, permet d'identifier le SV₁ de façon graphique en observant l'évolution de la VCO₂ en fonction du VO₂ (Figure 3) (154, 155, 197). Le SV₁ correspond à la cassure de la courbe indiquant une augmentation de la production de CO₂ par rapport à la consommation d'O₂. Une deuxième méthode fréquemment utilisée fait appel aux équivalents ventilatoires en O₂ (V_E/VO₂) et en CO₂ (V_E/VCO₂) (Figure 3). Ces rapports représentent le nombre de litres d'air ventilés pour apporter un litre d'O₂ à l'organisme et excréter un

litre de CO₂ produit, respectivement, et reflètent l'efficacité respiratoire. Ainsi, le SV₁ correspond à l'intensité où se produit une augmentation brutale de V_E/VO₂ sans augmentation associée de V_E/CO₂. Si l'intensité augmente encore suffisamment, il est possible d'observer une deuxième modification des courbes ventilatoires appelée deuxième seuil ventilatoire (SV₂). La V_E augmente davantage de manière non linéaire et une hyperventilation apparaît (197). À partir de cette intensité, la V_E augmente de manière plus importante que la VCO₂ témoignant de l'incapacité du corps à atteindre un état d'équilibre (154). Ainsi, le SV₂ correspond à l'intensité où V_E/VCO₂ augmente (obligatoirement après le SV₁) (154, 197).

Figure 3: Déterminations des seuils ventilatoires SV1 et SV2 par (a) la *V slope* et (b) les équivalents ventilatoires



Adapté et traduit de Binder, RK et coll. (2008). *Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing*.

2.2.3 Réponse hémodynamique

Tel que mentionné précédemment, les systèmes pulmonaires, cardiovasculaires et musculaires forment un système en chaîne et doivent travailler conjointement en réponse à l'effort. Ainsi, il est tout aussi pertinent de s'intéresser à la réponse hémodynamique qui est le reflet des adaptations cardiovasculaires. Elles ont comme principaux rôles d'apporter suffisamment de sang, donc d'O₂, aux muscles actifs; maintenir une pression de perfusion efficace aux organes; contribuer à la régulation thermique corporelle (154).

Tout d'abord, le VO₂ est le produit du débit cardiaque (Qc; L/min) et de la différence artérioveineuse en oxygène, soit la différence entre le contenu artériel et veineux en O₂ [O₂(a-v); mlO₂], selon l'équation de Fick (Équation 6).

Le Q_c peut lui-même être décrit comme le produit de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique (Équation 7).

$$\text{Équation 6 : } \quad VO_2 = Qc \times O_2(a - v).$$

$$\text{Équation 7 : } \quad Qc = \text{Fréquence cardiaque} \times \text{volume d'éjection systolique}$$

L'équation de Fick peut donc être écrite sous la forme suivante (154, 199) :

$$VO_2 = \text{Fréquence cardiaque} \times \text{volume d'éjection systolique} \times O_2(a - v)$$

Tension artérielle

Les deux principaux déterminants de la tension artérielle sont le Q_c et les résistances vasculaires périphériques (RVP) :

$$\text{Équation 8 : } \quad \text{Tension artérielle} = Qc \times RVP$$

À l'effort, la tension artérielle systolique s'élève avec l'augmentation de la charge de travail dynamique de façon linéaire à un taux habituel d'environ 10 mmHg/MET alors que la tension artérielle diastolique demeure inchangée ou diminue légèrement (195). Afin de contribuer à la redistribution du flux sanguin vers les muscles utilisés pour effectuer l'exercice, on observe une vasodilatation progressive et marquée des vaisseaux des muscles actifs, et ce jusqu'à 60% du VO_2 max alors qu'une vasoconstriction est présente aux organes inactifs. Pour des efforts soutenus, on observe également une vasodilatation au niveau cutané afin de faciliter la régulation thermique (154). En somme, les résistances vasculaires sont diminuées. De ce fait, l'augmentation de la tension artérielle systolique est principalement la résultante de l'augmentation du Q_c et, par conséquent, l'augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique (199).

Fréquence cardiaque

Les facteurs qui influencent la réponse chronotrope du cœur sont multiples. Notamment, la fréquence cardiaque maximale diminue avec l'âge et les exercices dynamiques engendrent une augmentation supérieure de la fréquence cardiaque que les exercices isométriques ou que ceux de type résistances (par exemple, les exercices de "musclature" traditionnels). L'âge, la position du corps, le type d'exercice, certaines conditions physiques, l'état de santé, la volémie, la fonction du nœud sinusal, la prise de certaines médications et l'environnement sont tous des éléments pouvant influencer la réponse de la fréquence cardiaque (200). Même le stress et l'anticipation peuvent créer une tachycardie avant même le début de l'épreuve d'effort. Néanmoins, la réponse initiale typique à l'exercice est une augmentation de la fréquence cardiaque attribuable à la diminution du tonus vagal et à l'augmentation du retour veineux. À des intensités supérieures à 40-50% du VO_2 max, l'augmentation de la fréquence cardiaque est majorée par l'augmentation du tonus sympathique ainsi que des

catécholamines (154). L'évolution est linéaire et fonction de l'intensité du travail à un taux d'environ 10 battements par minute pour chaque augmentation d'un MET (195). Les individus entraînés présenteront une pente fréquence cardiaque /travail diminuée alors qu'elle sera augmentée chez des individus déconditionnés ou avec certaines pathologies, telles que l'insuffisance cardiaque. Tout comme le VO_2 , la réponse de la fréquence cardiaque sera prolongée et elle prendra plus de temps à se stabiliser lors de grandes incréments ou à des intensités plus élevées (200). En fin d'effort, la réponse de la fréquence cardiaque est assez variable. Il est possible d'observer une accélération ou un ralentissement de l'évolution et, dans certains cas, un plafonnement indiquant que l'individu aurait atteint sa fréquence cardiaque maximale (154). Plusieurs méthodes ont été suggérées pour estimer la fréquence cardiaque maximale théorique d'un individu, mais elles ont toutes une très grande variabilité interindividuelle avec des écarts types de plus de 10 battements par minute (201). La plus fréquemment utilisée est celle de Fox et coll. (Équation 9) (202).

$$\text{Équation 9 : } \quad Fc \text{ maximale théorique} = 220 - \text{âge}$$

La façon la plus simple d'évaluer la réponse chronotrope à l'exercice est de comparer la fréquence cardiaque maximale atteinte à l'effort à la fréquence cardiaque maximale théorique. Une fréquence cardiaque maximale inférieure à 85% de la fréquence cardiaque maximale théorique indiquerait une incompétence chronotrope. Cependant, en plus des grandes variabilités individuelles mentionnées précédemment, la fréquence cardiaque de repos et la capacité fonctionnelle peuvent influencer la réponse chronotrope. L'index de réponse chronotrope (Équation 10) est donc recommandé. Un index inférieur à 80% est utilisé pour le diagnostic de l'incompétence chronotrope qui est associé à une augmentation du risque de morbidité et de mortalité (12, 195, 203).

$$\text{Équation 10 : } \quad \text{Index de réponse chronotrope} = \frac{Fc \text{ maximale} - Fc \text{ repos}}{220 - \text{âge} - Fc \text{ repos}} \times 100$$

Le pouls d'oxygène, soit le rapport entre le VO_2 et la Fc (VO_2/Fc), est dérivé de l'équation de Fick (Équation 6) et est fonction du produit du volume d'éjection systolique et de la différence artérioveineuse en O_2 . De façon simplifiée, il est possible de considérer le pouls d' O_2 comme un reflet du volume d'éjection systolique. En effet, à un effort maximal, la différence artérioveineuse atteint ses limites physiologiques et ne varie habituellement que peu d'un individu à un autre, et ce indépendamment de la fonction cardiaque. Par conséquent, les variations cliniques du pouls d' O_2 sont majoritairement attribuables à des variations du volume d'éjection systolique à l'effort maximal. Par contre, les valeurs doivent être interprétées en fonction de l'âge, du sexe et de la taille de l'individu et l'hématocrite ainsi que la saturation en O_2 peuvent aussi influencer les résultats (195). Son interprétation présente tout de même certaines limites, car la différence artérioveineuse en O_2 n'est pas directement calculable lors d'une épreuve d'effort avec analyse des échanges gazeux classique et l'augmentation du pouls d' O_2 , du volume d'éjection systolique ainsi que de la différence artérioveineuse en O_2 n'est pas linéaire. Ainsi, outre les valeurs brutes, la cinétique du pouls d' O_2 est un aspect important à considérer.

Normalement, il augmente de façon hyperbolique. L'augmentation rapide en début d'effort est attribuable à l'augmentation concomitante du volume d'éjection systolique et de la différence artérioveineuse en O₂. Cependant, chez la majorité des individus, le volume d'éjection systolique va plafonner autour de 40-50% de la VO_{2max}. L'augmentation du pouls d'O₂ ralentit donc et peut même plafonner en fin d'effort. Cependant, il ne doit pas diminuer, car cela témoignerait d'une dysfonction myocardique, d'un apport insuffisant en O₂ (anémie, hypoxie, ischémie périphérique) ou d'un trouble de son utilisation (154).

2.2.4 Consommation maximale d'oxygène

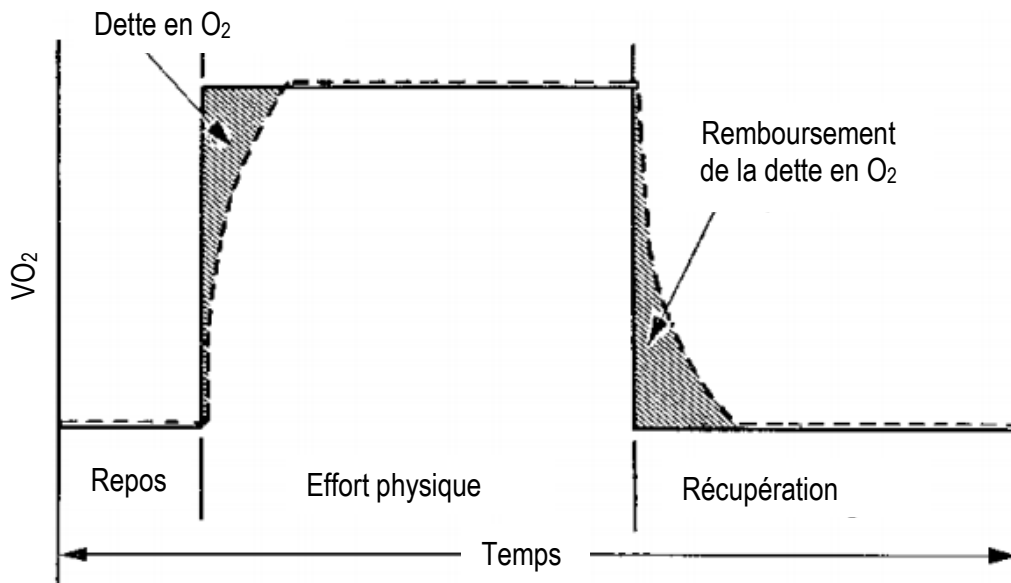
La puissance aérobie maximale représente l'intensité d'exercice (la charge de travail) à laquelle le VO₂ ne peut plus augmenter malgré l'augmentation de la charge de travail, soit lors de l'atteinte du VO_{2max}. Lors d'un test d'effort par palier, elle correspond à la dernière intensité d'exercice soutenue pendant au moins la moitié de la durée du palier. Alors que la VO_{2max} représente la capacité du métabolisme aérobie à fournir de l'énergie, la puissance aérobie maximale représente le travail pouvant être effectué avec cette énergie. Le VO₂, qui avoisine 0,2 à 0,3 L d'O₂ par minute au repos peut atteindre des valeurs 5 à 25 fois plus élevées (1,5 à 6 L par minute) à l'effort maximal. Les facteurs limitants du VO_{2max} les plus courants sont centraux, soit fonction du système cardiovasculaire, ou périphérique, soit fonction de la capacité des muscles squelettiques à extraire et utiliser l'O₂. Alors que pour la majorité des individus les réserves pulmonaires sont amplement suffisantes, dans certains cas, par exemple chez des athlètes d'endurance hautement entraînés, le VO_{2max} peut être limité par la fonction pulmonaire (154). Typiquement, la capacité cardiorespiratoire est à son maximum entre 15 et 30 ans, puis diminue progressivement avec les années. À 60 ans, un individu a un VO_{2max} d'environ 66% de celui qu'il avait à 20 ans (195). La diminution semble s'accélérer avec l'âge, pouvant passer de -6% par 10 ans chez un individu de 30 ans à -20% par 10 ans chez la même personne à 70 ans (204). Il existe une différence attribuable au sexe en ce qui concerne le VO_{2max}. Le VO_{2max} inférieur des femmes est principalement dû à une masse musculaire, une quantité d'hémoglobine, une volémie et un volume d'éjection systolique moindres en comparaison aux hommes (200, 205). Cependant, la diminution du VO_{2max} des hommes est plus rapide que chez les femmes à partir de la quarantaine (204). Malgré tout, certains facteurs modifiables peuvent influencer le VO_{2max} de façon importante tels que le niveau d'entraînement. En effet, si le VO_{2max} moyen de jeunes hommes modérément actifs est de 12 METs, celui d'individus du même âge, mais entraînés en endurance (par exemple à la course) peut être aussi élevée que 18 à 24 METs (60-85 mlO₂/kg/min) (200).

2.2.5 Récupération

Suite à l'effort maximal, une récupération avec monitoring d'au moins 6 minutes est recommandée et jusqu'à ce que la fréquence cardiaque et la tension artérielle soient retournées aux valeurs de repos. Souvent, les premières minutes sont effectuées en position de test à faible charge (par exemple : marche lente sur tapis

roulant ou pédalage avec peu de charge sur ergocycle) (195). Cette récupération active contribue à un meilleur retour veineux par l'effet de la pompe musculaire afin d'éviter une chute rapide de la tension artérielle. Bien que le VO_2 diminue rapidement dès le début de la récupération alors que la charge de travail ne nécessite qu'une quantité d'énergie minimale, il y a un certain délai avant qu'il retourne complètement au niveau initial (Figure 4) (154). Lorsque la charge de travail est augmentée, le corps doit immédiatement adapter sa production d'énergie afin de répondre à l'augmentation de la demande. Cependant, en raison de l'inertie du système aérobie, le VO_2 ne peut pas s'adapter instantanément afin de fournir l'énergie supplémentaire nécessaire. Il y a donc un décalage entre l'augmentation de l'effort et l'augmentation du VO_2 . Afin de compenser la différence entre ce que le métabolisme aérobie peut fournir (trait pointillé de la Figure 4) et ce qui est nécessaire afin de réaliser le travail (ligne pleine de la Figure 4), le corps doit faire appel à d'autres sources d'énergie, soit par l'utilisation des métabolismes anaérobies ou encore d' O_2 qui était déjà présent dans le corps (i.e. : dissout dans le sang) (206). Cette différence correspond à la dette en O_2 , qui est également proportionnelle à l'excès de consommation d' O_2 lors de la récupération (remboursement de la dette en O_2 de la Figure 4) (154, 207-209).

Figure 4: Schématisation de la dette en O_2 après un exercice selon la cinétique du VO_2



Adapté et traduit de Lukin, L et Ralston, HJ (1962) *Oxygen deficit and repayment in exercise*.

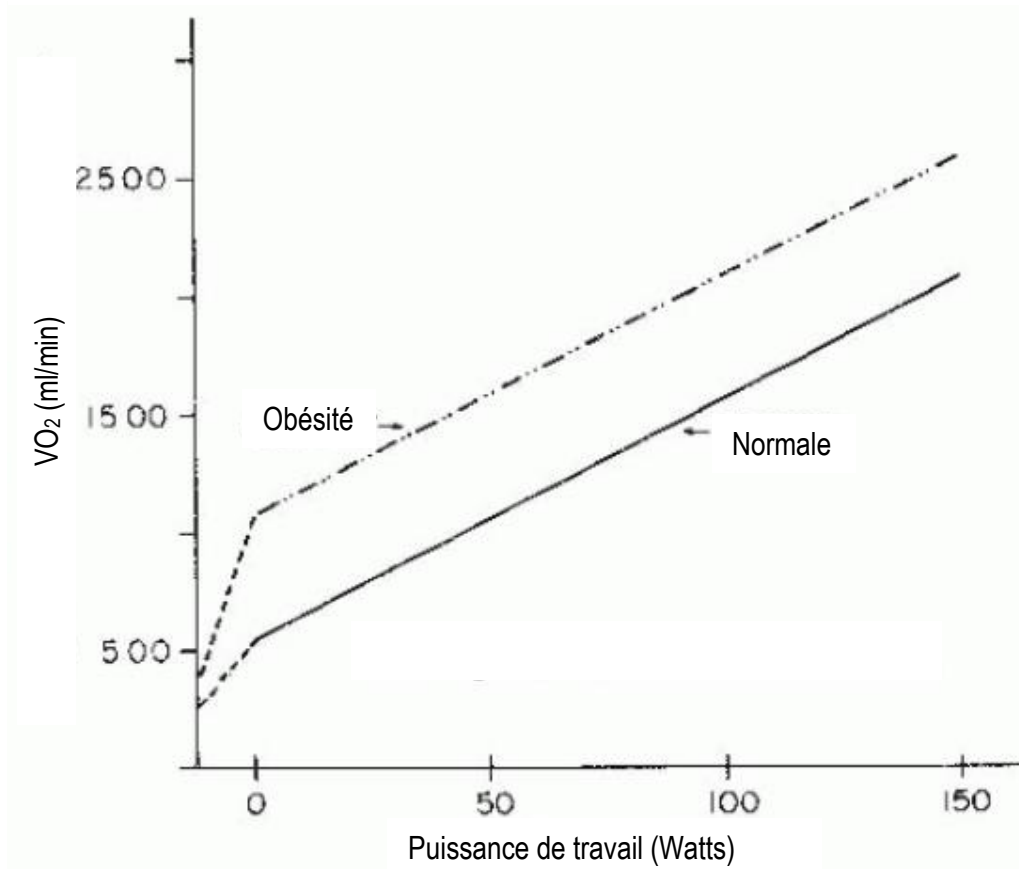
Lors du retrait de la charge, le Q_c diminue rapidement et de façon concomitante la tension artérielle également. Fait intéressant, alors que le Q_c redescend à des valeurs de repos en quelques minutes, la vasodilatation observée à l'effort causant une diminution des résistances vasculaires périphériques peut persister pendant plusieurs heures après l'exercice (195). La résultante est une tension artérielle systolique et/ou tension artérielle

diastolique inférieure aux valeurs de repos et correspond à l'effet hypotenseur de l'activité physique. Un délai dans la diminution de la tension artérielle systolique est hautement relié à des anomalies ischémiques et un mauvais pronostic (210, 211). De son côté, la fréquence cardiaque diminue, dans un premier temps, de façon très rapide par le retour quasi instantané du tonus vagal (212, 213). Dans un deuxième temps, la diminution se poursuit à un rythme ralenti jusqu'à l'atteinte des valeurs initiales par la diminution du tonus sympathique et la clairance des catécholamines (154). La récupération de la fréquence cardiaque (*heart rate recovery*), soit la différence entre la fréquence cardiaque en fin de test et celle après une minute de récupération est une variable d'intérêt. En effet, une récupération de la fréquence cardiaque inadéquate ou anormale, généralement définie par une diminution inférieure à 12 battements par minute en position debout, est un marqueur puissant d'un mauvais pronostic autant chez des individus en santé que malade, et ce indépendamment de la prise de médication ou de leur condition physique (214-219). Cette réponse anormale pourrait être reliée à l'incapacité du système nerveux parasympathique à restaurer le contrôle vagal de la fréquence cardiaque qui est un facteur de risque d'arythmie ventriculaire (220).

2.3 Conséquences de l'obésité sur la capacité cardiorespiratoire

L'obésité peut comporter certaines conséquences mécaniques sur la capacité cardiorespiratoire. Bien que leur VO_{2max} absolu soit souvent similaire à celui d'individus semblables sans surplus de poids (sexe, âge, niveau d'entraînement, etc.), le VO_{2max} relatif est nettement inférieure en raison de l'importance du poids dans le calcul et l'utilisation du VO_{2max} indexé par la masse maigre (plutôt que le poids corporel total) pourrait faciliter la comparaison. Le poids corporel aura une moins grande influence lors d'exercice où le participant n'a pas à supporter tout son corps (par exemple sur un vélo) (154). En ce qui concerne la cinétique du VO_2 , la pente VO_2 /puissance n'est habituellement pas affectée. Par contre, en raison d'un plus grand VO_2 de repos et d'une plus grande dépense énergétique pour bouger (moins grande efficacité de travail) que les individus sans obésité, le VO_2 des individus avec obésité est supérieur pendant l'exercice à toute intensité ou charge de travail (221). En effet, l'augmentation du poids corporel semble décaler la droite VO_2 /puissance vers le haut sans modifier la pente de celle-ci (Figure 5) (155, 222, 223).

Figure 5: Conséquence de l'obésité sur la pente VO_2 en fonction du travail



Adapté et traduit de Wasserman, K et Whipp, BJ (1975) *Exercise physiology in health and disease*.

Les interactions entre l'obésité et la capacité cardiorespiratoire sont complexes. Tout comme l'obésité, les associations entre la sédentarité et divers problèmes de santé (risque de maladies cardiovasculaires, diabète de type 2, certains cancers, mortalité tout cause, etc.) sont dose-dépendantes, cohérente dans le temps et biologiquement plausibles (9, 224). Par la suite, l'obésité et la sédentarité présentent des schémas d'association similaires avec les facteurs de risque cliniques tels que la tension artérielle, la glycémie et les marqueurs inflammatoires (225-227). De plus, les déclinis de la dépense énergétique quotidienne moyenne sont une cause potentielle sous-jacente à l'épidémie d'obésité mondiale (228). D'autre part, une accumulation de preuves scientifiques soutient que la capacité cardiorespiratoire module de façon marquée les relations entre l'obésité et les diverses complications métaboliques associées (229). Notamment, il a été démontré que pour une catégorie d'IMC donnée, les individus avec une meilleure capacité cardiorespiratoire ont moins de tissu adipeux abdominal et/ou une circonférence de taille inférieure (189, 230-233). De plus, même après ajustement pour l'âge, les individus avec une plus faible capacité cardiorespiratoire présentaient un profil cardiométabolique défavorable (i.e. : hyperinsuliémie, hyperapolipoprotéine B, particules LDL de plus petite taille) (189). De façon similaire, les individus obèses avec une capacité cardiorespiratoire modérée ont un risque plus faible de MCV

ou de mortalité de toutes causes que leurs pairs avec un poids corporel normal, mais une faible capacité cardiorespiratoire (234). Un des mécanismes potentiels reliant l'obésité abdominale à une faible capacité cardiorespiratoire serait la pratique d'activité physique. En effet, l'activité physique (principalement en endurance) est associée à une mobilisation préférentielle du tissu adipeux viscéral (235-237). Fait intéressant d'un point de vue clinique, plusieurs études ont permis d'observer une réduction du tissu adipeux viscéral en réponse à l'exercice, et ce même sans perte de poids corporel (238, 239). De plus, des bénéfices métaboliques (et possiblement cardiovasculaires) peuvent être obtenus même sans amélioration de la capacité cardiorespiratoire, car la pratique régulière d'activité physique est associée à une augmentation de la dépense énergétique qui favorise une balance énergétique négative et prévient le développement de l'obésité abdominale et les anomalies cardiométaboliques qui y sont associées (189).

D'un autre côté, l'obésité pourrait elle-même entraîner des répercussions sur la capacité cardiorespiratoire. Il existe une association inverse entre l'obésité et la capacité cardiorespiratoire (240-242). De façon plus spécifique, la dysfonction du tissu adipeux et les altérations métaboliques qui y sont associées (marqueurs pro-inflammatoires, résistance à l'insuline, dépôts ectopiques de tissu adipeux, etc.) que nous avons précédemment décrites dans la section 1.4 ont également des répercussions sur la fonction du muscle squelettique pouvant ainsi altérer la capacité fonctionnelle à l'exercice de l'individu (243-246). Les mécanismes impliqués sont nombreux et encore à ce jour, le rôle exact de l'obésité demeure inconnu, mais l'infiltration de lipides intramusculaires, a des effets nuisibles sur les capacités de contractilité et d'utilisation de l'oxygène du muscle (247). Par exemple, l'obésité est caractérisée par une augmentation de la proportion de fibres musculaires rapides (particulièrement de type II) et un plus petit pourcentage de fibre musculaire lente (type I) (248-250). En fait, de façon similaire à la sédentarité, l'obésité est négativement associée à la proportion de fibre musculaire de type I (251-254). À l'inverse, après une intervention ciblant la perte de poids corporel, une relation positive est observée entre le pourcentage de poids perdu et la proportion de fibres musculaires de type I (248). En plus des répercussions sur la capacité fonctionnelle, une diminution de la proportion de fibres de type I est associée à une augmentation des particules LDL, une diminution de la sensibilité à l'insuline et la perte d'élasticité vasculaire (250). Les fibres musculaires de type II sont reliées à un plus grand stress oxydatif qui pourrait avoir des répercussions négatives sur l'intégrité des mitochondries et même la mort cellulaire par apoptose (255). Plusieurs études ont rapporté une diminution de la capacité oxydative des muscles chez des personnes avec obésité qui est également associée avec la résistance à l'insuline (256-260). Soulignons que l'hypertrophie et l'hyperplasie des fibres musculaires de type II sont bénéfiques puisqu'elles sont associées à la force et la puissance musculaire (261). Cependant, tout comme le vieillissement, l'obésité est associée à une atrophie musculaire, une diminution de la myogenèse ainsi qu'à une capacité de recrutement altérée (262, 263). En somme, ces manifestations de l'obésité sont susceptibles d'altérer la capacité cardiorespiratoire d'un individu.

Chapitre 3 Évaluation de la fonction cardiaque

3.1 Définition de la fonction cardiaque

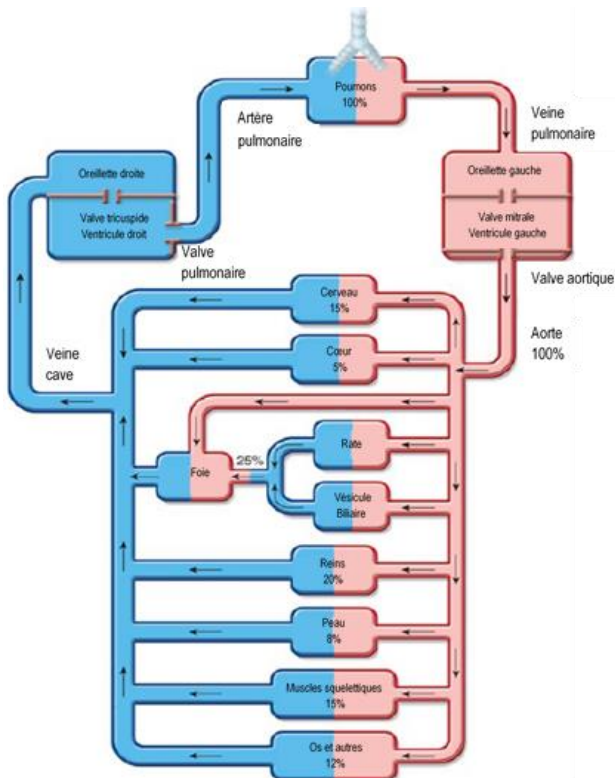
Le sang, les vaisseaux sanguins et le cœur sont les trois composantes du système cardiovasculaire dont la principale fonction est d'acheminer le sang oxygéné et les nutriments vers les tissus ainsi que d'évacuer les déchets et le sang désoxygéné. Le cœur est un muscle spécialisé ayant le rôle de pomper le sang dans les vaisseaux. L'appareil circulatoire du système cardiovasculaire et la distribution approximative du débit cardiaque au repos sont représentés dans la Figure 6 (264). Il est pratique courante de représenter le système cardiovasculaire en deux parties. La première, soit la circulation pulmonaire, est composée de la pompe cardiaque droite (oreillette droite et ventricule droit) et des poumons. La deuxième, soit la circulation systémique, est composée de la pompe cardiaque gauche (oreillette gauche et ventricule gauche) et la circulation systémique (incluant toutes les structures, dont le cœur lui-même, mais excluant les poumons). Néanmoins, les circulations pulmonaire et systémique ne sont que les composantes d'un seul système en chaîne. Ainsi, les deux "sections" du cœur, droite et gauche, pompent un volume de sang identique par minute, ceci correspond au débit cardiaque (Q_c) (265). En moyenne chez un adulte, le débit cardiaque est d'environ 5 à 6 L/min au repos. À l'effort maximal, le débit cardiaque peut atteindre 20-25 L/min chez des individus sédentaires et dépasser 36 L/min chez des athlètes d'endurance (154, 266).

3.1.1 Cycle cardiaque

Un cycle cardiaque complet est composé d'une phase de relaxation, soit la diastole, permettant le remplissage des ventricules et d'une phase de contraction, soit la systole, permettant l'éjection du sang dans les artères (Figure 7). Les cycles de relaxation et de contraction sont dictés par des stimulations électriques. Perceptibles à l'électrocardiogramme, ces impulsions électriques proviennent du nœud sinusal. En conséquence à la contraction ou à la relaxation musculaire, une augmentation ou diminution de la pression intra-auriculaire, intra-ventriculaire et intra-aortique survient. Les gradients de pression causent l'ouverture et la fermeture des valves qui assurent un flux sanguin unidirectionnel pendant les changements de volumes dans les chambres cardiaques (264).

De façon chronologique, la diastole débute avec la relaxation des ventricules (relaxation isovolumétrique) qui entraînera l'ouverture des valves auriculoventriculaires (remplissage rapide). Alors que le sang termine de s'écouler plus lentement (remplissage lent), les oreillettes se contractent (systole auriculaire) afin de maximiser le volume de sang contenu dans les ventricules (i.e. : volume télédiastolique).

Figure 6: Schématisation du système circulatoire et distribution approximative du débit cardiaque au repos



La circulation pulmonaire est composée de la pompe cardiaque droite (oreillette et ventricule droits) et des poumons.

La circulation systémique est composée de la pompe cardiaque gauche (oreillette et ventricule gauches) et de toutes les autres structures de l'organisme, à l'exception des poumons.

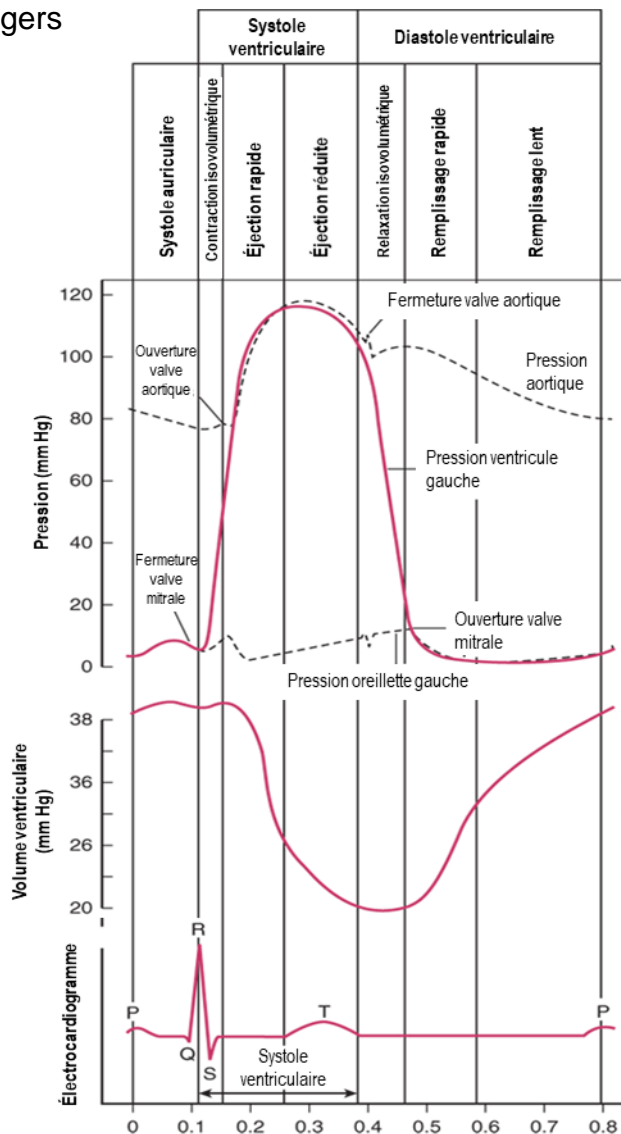
Adapté et traduit de Elmoselhi A. (2018). Cardiology: an integrated approach – chapter 2

La systole comporte elle-même deux phases distinctes : la contraction isovolumétrique et la phase d'éjection. La contraction isovolumétrique marque le début de la contraction ventriculaire. Ainsi, la pression intraventriculaire se rapproche de la pression artérielle sans toutefois la dépasser. Les valves pulmonaire et aortique demeurent donc fermées. À ce moment, il n'y a encore aucun mouvement de sang ni changement de volume à l'intérieur des ventricules. Cependant, la pression intraventriculaire augmente de telle sorte qu'elle excède la pression intra-auriculaire, entraînant la fermeture des valves auriculoventriculaires (i.e. : valves mitrale et tricuspidé). Pendant la contraction isovolumétrique, toutes les valves du cœur sont fermées et les oreillettes poursuivent leur remplissage.

La phase d'éjection marque la fin de la contraction des ventricules. Il s'y produit une augmentation encore plus importante de la pression intraventriculaire qui excède alors la pression artérielle, ce qui cause l'ouverture des valves pulmonaire et aortique et l'éjection du sang dans le système circulatoire. Les valves auriculoventriculaires demeurent fermées et les oreillettes poursuivent leur remplissage.

La durée totale du cycle cardiaque varie de façon inverse avec la fréquence cardiaque. En effet, lorsque la fréquence cardiaque s'accélère, la durée de la systole et de la diastole est diminuée. Toutefois, la diastole est davantage raccourcie que la systole. Ainsi, lorsque la fréquence cardiaque augmente, la capacité du cœur à se relaxer efficacement est altérée et le remplissage ventriculaire ne peut pas être optimisé (264, 265). La Figure 7 illustre les changements de pression et de volume, la position des valves, ainsi que les signaux électriques d'un cycle cardiaque complet.

Figure 7: Diagramme de Wiggers



Adapté et traduit de Elmoselhi A. (2018). Cardiology: an integrated approach – chapter 6

3.1.2 Déterminants intrinsèque de la performance cardiaque

Précédemment, nous avons déjà établi le lien entre le débit cardiaque, la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique (Équation 7). Plusieurs facteurs peuvent influencer la capacité du cœur à éjecter un volume

plus ou moins grand de sang lors de chaque battement tels que la contractilité, le pré-charge et la post-charge (264).

La pré-charge fait référence à l'étirement des fibres musculaires à l'instant avant la contraction et est directement reliée à la capacité de remplissage des ventricules (i.e. : fonction diastolique). La capacité de remplissage des ventricules dépend de trois conditions : 1) la pression de remplissage du retour veineux du sang vers le cœur, 2) l'intégrité des valves auriculoventriculaires, et 3) la capacité des ventricules à s'étirer passivement avec peu de résistance (la compliance) (265). Selon la loi de Frank-Starling, un meilleur remplissage (augmentation du volume télédiastolique), permet de générer une plus grande force de contraction (i.e. : augmentation du volume d'éjection systolique) en raison de l'étirement des fibres musculaires (264, 265).

La post-charge correspond aux forces contre laquelle le myocarde doit travailler lors de la systole. Plus cette résistance est élevée, moins le raccourcissement des fibres myocardiques est grand et plus il est difficile d'éjecter le sang des ventricules. La post-charge est influencée par plusieurs déterminants, dont la tension des parois, la pression aortique et les résistances vasculaires périphériques totales. La loi de Laplace est utilisée afin d'estimer la tension des parois (Équation 11). Elle met en évidence les conséquences de conditions augmentant la pression intraventriculaire (i.e. : hypertension artérielle, sténose aortique, etc.) et, par conséquent la post-charge, sur l'augmentation du travail cardiaque ainsi que sa consommation d'oxygène (264).

$$\text{Équation 11 : } \textit{tension de paroi (mmHg)} = \frac{\textit{pression ventriculaire} \times \textit{rayon ventriculaire}}{2 \times \textit{épaisseur de la paroi}}$$

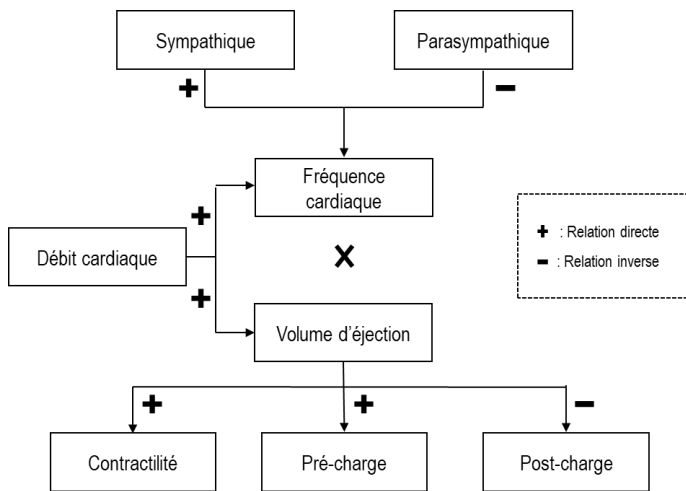
En raison du changement géométrique des ventricules lors de leur contraction, la loi de Laplace implique également que la force nécessaire pour se contracter est plus grande en début de systole et qu'il est relativement plus facile pour les ventricules d'augmenter la pression vers la fin de l'éjection puisque leur rayon est plus petit. De façon similaire, la loi de Laplace a un intérêt clinique dans des situations où la géométrie cardiaque est affectée (i.e. : cardiomyopathies dilatées et hypertrophiques) (265).

La contractilité, ou capacité inotrope, fait référence à la force de contraction intrinsèque du muscle cardiaque de façon indépendante à la pré-charge et à la post-charge. C'est principalement par la modulation de la concentration de calcium intracellulaire que les mécanismes hormonaux et les neurotransmetteurs régissent la contractilité (264). Par exemple, en réponse à une situation de stress (i.e. : un effort physique), la sécrétion de noradrénaline stimule la libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique augmentant ainsi la force de contraction du myocarde alors que la longueur initiale des fibres est demeurée constante (265). En clinique, la fraction d'éjection est utilisée comme indice de contractilité alors qu'en recherche, ce sera plus souvent le changement de pression en fonction du temps qui sera utilisé (264). La Figure 8 illustre les principales composantes influençant directement le débit cardiaque.

3.1.3 Déterminants extrinsèques de la performance cardiaque

Plusieurs mécanismes non reliés à une atteinte intrinsèque de la fonction du cœur pourraient influencer indirectement sa capacité à produire un débit sanguin. Bien que la régulation de la fréquence cardiaque par les systèmes nerveux sympathique et parasympathique a un effet direct sur le débit cardiaque produit (Équation 7), elle influence également la fonction systolique et diastolique de façon indirecte. D'une part, la stimulation sympathique de la fréquence cardiaque (i.e. : effet chronotrope positif) implique également une diminution du temps de remplissage lors de la diastole (pré-charge) et de contraction lors de la systole. En contrepartie, cette même stimulation est accompagnée à la fois d'une augmentation de la capacité de relaxation et d'un effet inotrope positif (Phénomène de Bowditch) en raison de son influence sur les mécanismes de contrôle du calcium induisant ainsi une augmentation du volume d'éjection. Inversement, une augmentation de l'inhibition parasympathique (i.e. : tonus vagal) aura un effet chronotrope négatif et inotrope négatif. Les hormones en circulation, la contraction musculaire (i.e. : pompe musculaire, pompe respiratoire, isométrie et valsalva), la position du corps (gravité), l'altitude (hypoxie), la température sont tous des exemples de facteurs extrinsèques au cœur pouvant influencer indirectement le volume d'éjection systolique en raison de leur effet sur la pré-charge, la post-charge ou la contractilité (264, 265, 267).

Figure 8: Facteurs de régulation du débit cardiaque



Adapté et traduit de Elmoselhi A. (2018).
Cardiology: an integrated approach – chapter 5

N'oublions pas que, tout comme la capacité cardiorespiratoire qui ne se limite pas au $VO_2\text{max}$, la fonction cardiaque n'est pas définie par un seul paramètre. Elle réfère plutôt à la capacité du cœur à produire un débit suffisant pour subvenir à la demande en oxygène et dépend de l'intégrité de ses mécanismes à effectuer des "cycles cardiaques compétents". Inversement, l'insuffisance cardiaque est définie comme un syndrome clinique complexe dans lequel une fonction cardiaque anormale peut causer ou augmenter le risque subséquent de

symptômes cliniques et signes de diminution du débit cardiaque et/ou de congestion systémique ou pulmonaire au repos ou à l'effort (268).

3.2 Évaluation de la fonction cardiaque clinique

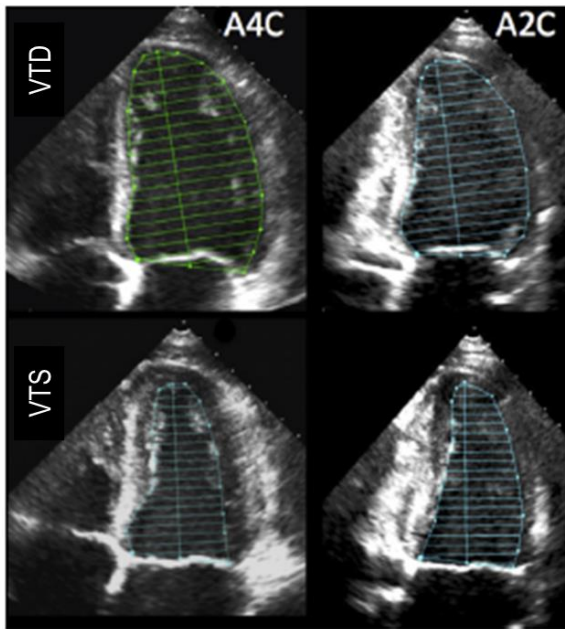
Il existe une multitude de méthodes afin d'évaluer différents aspects de la fonction cardiaque. Certaines sont non-invasives alors que d'autres nécessitent des manipulations invasives (265). Parmi les différentes méthodes d'imagerie, l'échocardiographie présente plusieurs avantages pour des raisons de coût, d'accessibilité, de précision et de sécurité (6-8). En pratique clinique, l'échocardiographie est la méthode privilégiée dans l'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche. Outre la fraction d'éjection, elles permettent, entre autres, d'évaluer la fonction diastolique, l'épaisseur du myocarde, les dimensions des chambres, l'intégrité des valves et l'état du péricarde (268). L'échocardiographie Doppler permet l'obtention d'informations additionnelles à propos de la vitesse du flux sanguin au travers des valves cardiaques et ainsi de calculer des paramètres hémodynamiques (269).

La Société Canadienne de Cardiologie définit l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée par une fraction d'éjection du ventricule gauche $\geq 50\%$, l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection moyenne par une fraction d'éjection du ventricule gauche de 41- 49% et l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite par une fraction d'éjection du ventricule gauche $\leq 40\%$. Les indications à l'échocardiographie sont nombreuses; les guides de pratiques soutiennent que l'échocardiographie devrait être utilisée chez tous les individus suspectés d'anomalie de la fonction cardiaque.

Concepts et aspects techniques

Parmi les différentes techniques échographiques de mesure de la fraction d'éjection, la méthode de Simpson modifiée biplan est recommandée (269, 270). Comme illustré dans la Figure 9, la délimitation entre le sang et le tissu est tracée sur deux plans (apical à deux et quatre chambres) afin de mesurer les volumes. Le calcul de la fraction d'éjection est ensuite fait de façon géométrique (269, 270). La fiabilité des résultats dépend largement de la modalité, de l'expérience de l'opérateur et du centre d'analyse ainsi que de la qualité de l'image (269). Soulignons qu'il existe également d'autres types d'échocardiographies, notamment l'échocardiographie transoesophagienne, l'échocardiographie tridimensionnelle ou encore l'échocardiographie de stress (à l'effort ou pharmacologique), mais que nous n'aborderons pas dans le cadre de ce mémoire.

Figure 9: Mesure de la fraction d'éjection ventriculaire par la méthode de Simpson modifiée sur deux plans



A4C, plan apical à quatre chambres; A2C, plan apical à deux chambres; VTD, volume télédiastolique; VTS, volume télé-systolique.

Adapté et traduit de Lang RM. et col. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging

Limitations

L'échocardiographie présente certaines limitations. Une qualité sous-optimale d'images complique l'évaluation de la fonction cardiaque et peut augmenter le risque d'erreurs de mesure. Des patients non échogènes, soit des personnes avec obésité ou avec maladie pulmonaire par exemple, ainsi que l'expérience du technologue sont des facteurs connus pouvant influencer la qualité des images et des plans de coupe (269, 271-274). Par la suite, l'évaluation de la fonction ventriculaire gauche passe par le calcul de la fraction d'éjection qui présente elle aussi certaines limitations. Notamment, sa reproductibilité est limitée, car la fraction d'éjection est dépendante de plusieurs facteurs hémodynamiques (271, 275-279), et la mesure de la fraction d'éjection repose sur des postulats d'assomption géométrique (i.e. : une forme géométrique du ventricule gauche universelle pour tous) (275). Cependant, rappelons-nous que la définition de la fonction cardiaque n'est pas restreinte à la fraction d'éjection. En fait, 50% des patients présentant une insuffisance cardiaque clinique ont une fonction systolique ou une fraction d'éjection "normale" (ou d'apparence normale) aussi appelée insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (275). Particulièrement chez des individus asymptomatiques, l'évaluation de la fraction d'éjection pourrait ne pas permettre l'identification de certaines anomalies subtiles de la contractilité du myocarde (17). Avec les avancées technologiques et le développement de nouvelles techniques d'imagerie médicale, des études ont permis d'observer que des anomalies précliniques de la fonction cardiaque peuvent être présentes avant même que la fraction d'éjection soit affectée (17, 20, 280, 281).

3.3 Évaluation de la fonction cardiaque préclinique

Dans de nombreuses pathologies valvulaires, dans certaines cardiomyopathies et en conséquence à la cardiotoxicité liée à la chimiothérapie, il existe des états précliniques asymptomatiques où des anomalies de la fonction cardiaque sont présentes alors que la fraction d'éjection est encore normale (272, 282). Cette présente section portera sur l'évaluation de la fonction cardiaque préclinique par imagerie de déformation myocardique, soit la recherche d'altérations subtiles avant même qu'elles se manifestent par une diminution de la fraction d'éjection ou la présence de symptômes cliniques.

Indications

Un nombre croissant de recommandations scientifiques positionnent maintenant l'analyse de déformation myocardique et mettent en avant l'intérêt d'associer ces techniques complémentaires aux paramètres conventionnels d'évaluation de la fonction ventriculaire gauche dans l'identification des individus à risque de complications cardiovasculaires. L'analyse de la fonction cardiaque préclinique par déformation myocardique ou *strain* myocardique permet de détecter précocement les anomalies de la fonction cardiaque (283, 284). De plus, l'évaluation de la fonction cardiaque préclinique s'avère être un prédicteur indépendant d'évènement cardiovasculaire (6, 285, 286). Chez des individus avec insuffisance cardiaque et fraction d'éjection préservée, des anomalies de la déformation myocardique ont été observées (271). À ce jour, les principaux champs d'application sont pour l'évaluation des maladies cardiaques ischémiques, les pathologies valvulaires, certaines cardiomyopathies incluant la cardiotoxicité reliée à la chimiothérapie (282).

Concepts et aspects techniques

La contraction ventriculaire est très complexe avec sa composante longitudinale, radiale et circonférentielle combinées à la composante de rotation (Figure 10) (287). À ce jour, la mesure la plus courante et standardisée de déformation myocardique dans l'évaluation de la fonction cardiaque préclinique est le *strain* global longitudinal (SGL) ventriculaire gauche et est généralement mesuré par échocardiographie *speckle-tracking* (270). En pratique clinique, le *strain* global longitudinal est un paramètre fiable, reproductible, qui améliore la détection des anomalies de la fonction cardiaque et l'évaluation du risque des individus.

Ainsi, la mesure du *strain* global longitudinal correspond au pourcentage de raccourcissement des fibres longitudinales du myocarde (Équation 12) (270). Bien qu'il représente un rétrécissement, il est recommandé de le rapporter en valeur absolue afin d'éviter toute confusion (270). Les fibres longitudinales sont situées sous l'endocarde et leur déformation est un excellent marqueur de la fonction systolique ventriculaire. En effet, plusieurs études ont montré que la fonction longitudinale globale du ventricule gauche est plus sensible que sa fraction d'éjection dans l'évaluation de la fonction systolique du ventricule gauche. À ce jour, le *strain* global

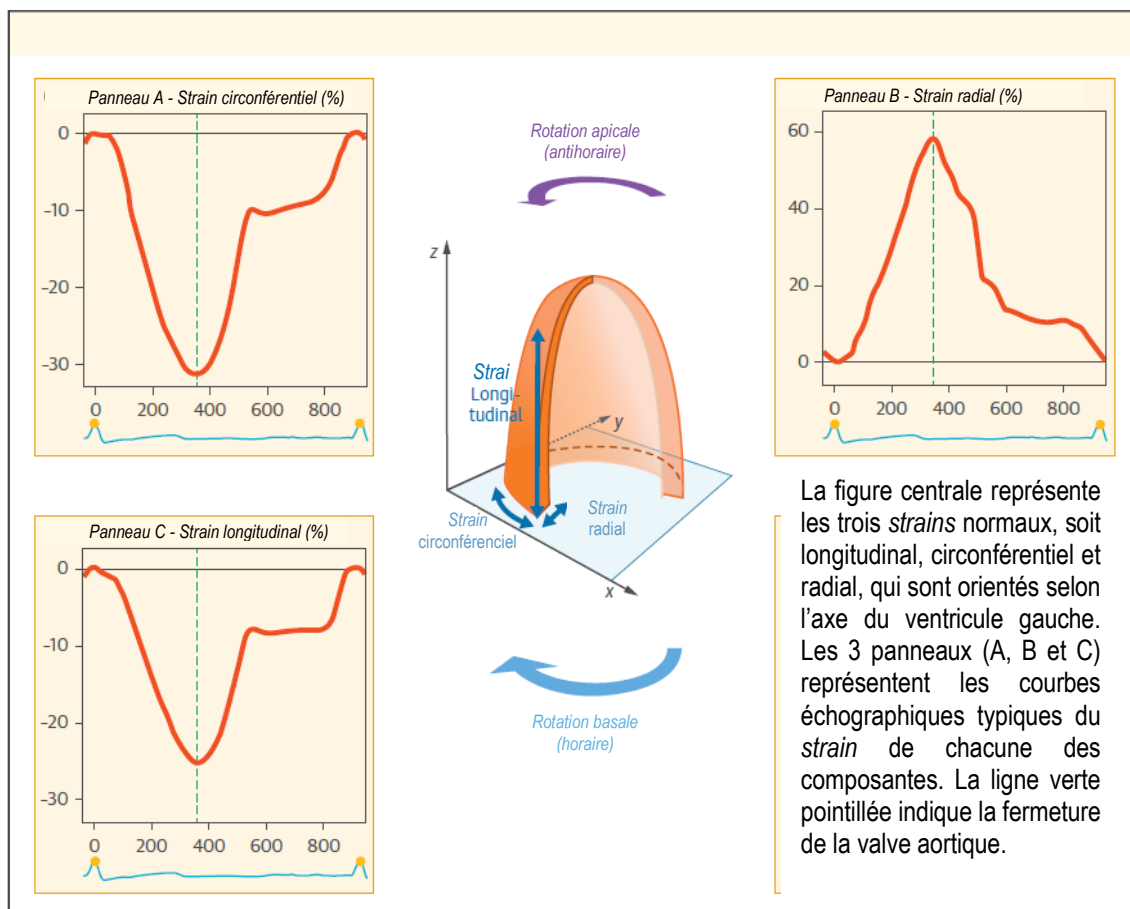
longitudinal du ventricule gauche est le seul marqueur de fonction cardiaque préclinique ayant été validé (288-290).

$$\text{Équation 12 : } \textit{Strain Global Longitudinal} (\%) = \frac{\textit{Longueur}_{\textit{systole}} - \textit{Longueur}_{\textit{diastole}}}{\textit{Longueur}_{\textit{diastole}}} \times 100$$

Où $\textit{Longueur}_{\textit{systole}}$ et $\textit{Longueur}_{\textit{diastole}}$ représentent la longueur des fibres du myocarde en fin de systole et en fin de diastole respectivement.

Le *speckle tracking* repose sur la propriété acoustique naturelle du myocarde à refléter l'ultrason selon un patron unique à chaque région pouvant être identifié et faire office de marqueur (287, 291). Cela permet donc de suivre précisément le déplacement, image par image, de la région d'intérêt tout au long du cycle cardiaque. En connaissant la fréquence d'imagerie, il est possible de déterminer la vitesse à partir du changement de position du *speckle* et donc d'obtenir le *strain* (291).

Figure 10: Les composantes tridimensionnelles de la déformation du myocarde



Adapté et traduit de Voigt JU. et Cvijic M. (2019). 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease

Afin de mesurer le pourcentage de déformation longitudinale entre la télédiastole et la télésystole (i.e. : *strain* global longitudinal), un logiciel utilise les marqueurs acoustiques naturels de l'image échographique au niveau

de l'endocarde. Les mesures doivent être exécutées en 4-chambres, 2-chambres et 3-chambres afin d'obtenir la déformation longitudinale globale du myocarde (292). Sur le plan technique, la mesure est indépendante de l'angle de mesure, facile à faire, et offre une bonne reproductibilité des mesures (272, 293-296). La variabilité intra- et inter-observateur pour la mesure du *strain* global longitudinal est de 3,6 à 5,3% respectivement (297). En revanche, cette technique est limitée par une mauvaise qualité de l'image et la mesure est influencée par plusieurs facteurs hémodynamiques (272). Indépendamment de la capacité de contractilité, le *strain* peut augmenter avec une augmentation de la pré-charge et peut diminuer avec une augmentation de la post-charge ou de la fréquence cardiaque (298-300). Une mauvaise qualité d'image a des conséquences sur la détection des mouvements du myocarde ce qui se traduit par une mauvaise évaluation de la déformation myocardique. Néanmoins, la technique est réalisable et reproductible chez la grande majorité des patients. Mentionnons que le *speckle-tracking* n'est pas limité à l'échocardiographie bidimensionnelle, mais est également réalisable avec l'échocardiographie tridimensionnelle. Cependant, la résolution spatiale de l'image par échocardiographie tridimensionnelle est 3 à 4 fois moins grande que l'échocardiographie bidimensionnelle et la résolution temporelle est à la limite du minimum nécessaire pour permettre le suivi adéquat des *speckle*. Par contre, elle est potentiellement avantageuse afin d'investiguer des mécanismes complexes du ventricule gauche, dont la déformation rotationnelle (272, 301, 302).

Applications cliniques

L'évaluation de la fonction cardiaque préclinique par imagerie de déformation myocardique (i.e. : *strain* myocardique) permet l'obtention d'information fonctionnelle et complémentaire à la traditionnelle mesure de la fraction d'éjection. Elle est plus sensible aux changements subtils de la fonction cardiaque systolique que la fraction d'éjection et serait un outil prometteur dans le suivi longitudinal de différentes pathologies telles que les cardiomyopathies ischémiques et non ischémiques (303-305).

En médecine du sport, l'évaluation de la fonction cardiaque préclinique peut être utilisée afin de différencier les adaptations physiologiques typiques du cœur d'athlète d'un remodelage pathologique (i.e. : cardiomyopathie hypertrophique non obstructive asymptomatique) qui représente une cause majeure de mort subite chez les jeunes athlètes d'endurance (306-308). À plus grande échelle, plusieurs études cliniques ont permis d'observer des anomalies de la fonction cardiaque préclinique systolique et diastolique chez des individus avec obésité malgré une fraction d'éjection préservée (145, 309). D'ailleurs, une diminution progressive de la fonction cardiaque préclinique systolique et diastolique a été observée à travers l'augmentation des différentes catégories d'IMC, de la circonférence de taille ainsi que du tissu adipeux viscéral en comparaison aux individus avec un poids normal (280, 310). Chez des individus atteints d'obésité et avec comorbidités métaboliques, la prévalence d'anomalies de la fonction cardiaque préclinique varie de 37 à 54% (7). Chez des individus atteints du diabète de type 2 et avec obésité, malgré une fraction d'éjection préservée, des anomalies de la fonction

cardiaque précliniques (i.e. : *strain* global longitudinal) étaient associées à une capacité cardiorespiratoire diminuée et à un pronostic défavorable d'événement cardiovasculaire sur 10 ans (311, 312). D'autres marqueurs du risque cardiometabolique, tels qu'une résistance à l'insuline, ont été associés à des anomalies de la fonction cardiaque préclinique (313). Que ce soit à l'aide d'intervention chirurgicale (i.e. : chirurgie bariatrique) ou comportementales (i.e. : modifications alimentaires et/ou pratique d'activité physique), une perte de poids corporel permet de renverser les anomalies cardiaques structurelles et fonctionnelles causées par l'obésité et ses comorbidités. D'ailleurs, des bénéfices de la perte de poids corporel sur la fonction cardiaque préclinique ont été observés à travers toutes les catégories d'obésité et étaient accompagnés d'une amélioration de l'hémoglobine glyquée, de la résistance à l'insuline et de la capacité cardiorespiratoire (314-316). Chez des hommes et des femmes avec le syndrome métabolique, une amélioration de la fonction cardiaque préclinique a été observée à la suite d'un programme d'exercice d'une durée de 6 mois jumelé à une diète, et ce indépendamment de la modalité et du type d'entraînement (317). De récentes études ont permis d'observer que même dans la population générale, l'utilisation du *strain* global longitudinal dans l'évaluation de la fonction cardiaque préclinique est un facteur de prédiction de la santé cardiovasculaire (318). Ainsi, le dépistage précoce d'anomalies de la fonction cardiaque, avant même qu'elles ne se manifestent par des symptômes cliniques, est de haute importance dans la stratification du risque cardiovasculaire et la prise en charge thérapeutique. Une fonction cardiaque préclinique anormale est associée à un risque augmenté de MCV et pourrait prédisposer au développement de l'insuffisance cardiaque, même en absence de MCV préexistantes (319). D'autre part, une quantité importante de preuves soutient que le développement de l'insuffisance cardiaque peut être retardé, voire évité, avec un traitement approprié visant à modifier les facteurs de risques ou traiter les anomalies de la fonction du ventricule gauche asymptomatique (269). Également, des études ont permis d'obtenir un aperçu de mécanismes reliant la fonction du ventricule gauche et le *strain* myocardique, à la tolérance à l'exercice (271, 320-325).

D'un autre côté, il existe une certaine limite en ce qui concerne l'interprétation de la fonction cardiaque préclinique. En effet, il n'existe pas de consensus sur une valeur exacte où elle est considérée normale ou anormale principalement en raison de la variabilité entre les différents appareils et logiciels d'analyses et des conditions cardiaques et non cardiaques individuelles sous-jacentes (270-272). Malgré tout, la *European Association of Cardiovascular Imaging* et l'*American Society of Echocardiography* mentionne qu'un pic de *strain* global longitudinal d'environ 20% est attendu chez un individu en santé, que les femmes aient des valeurs absolues légèrement supérieures aux hommes et que le *strain* global longitudinal diminue avec l'âge (270, 326, 327). Une valeur absolue inférieure témoigne d'une plus grande altération de la fonction cardiaque (271). Des études cliniques ont permis d'observer qu'une fonction cardiaque préclinique anormale, définie par un *strain* global longitudinal $\leq 18\%$, est un facteur de prédiction indépendant de morbidité et mortalité cardiovasculaire

chez des individus avec MCV alors qu'un *strain* global longitudinal $\leq 17,9\%$, chez des individus avec diabète de type 2, prédit le risque d'événements cardiovasculaires (6, 318, 328).

3.4 Conséquences de l'obésité sur la structure et la fonction cardiaque

Nous avons déjà discuté des liens entre l'obésité, l'accumulation de tissu adipeux viscéral, ses comorbidités métaboliques et le risque de MCV. Néanmoins, une adiposité excessive peut avoir des conséquences sur la fonction cardiaque préclinique et clinique autant par ses effets directs sur le myocarde et sa vascularisation que par l'entremise de ses comorbidités (329, 330). En conséquence à l'obésité et l'accumulation excessive de tissu adipeux, on rapporte notamment : 1) des altérations hémodynamiques (331) 2) une suractivation du système rénine-angiotensine-aldostérone et du système nerveux sympathique contribuant à l'hypertension artérielle (332), 3) une accumulation ectopique de tissu adipeux cardiaque responsable de fibrose (333, 334). De plus, les comorbidités associées à l'obésité, telles que le diabète de type 2, l'apnée du sommeil, peuvent augmenter le risque d'hypertension pulmonaire et d'insuffisance cardiaque (309, 329).

Les anomalies de la fonction cardiaque précliniques prédisposent à l'insuffisance cardiaque, et ce, même en absence de MCV concomitantes (54). La probabilité d'insuffisance cardiaque augmente avec la sévérité et la durée de l'obésité, avec une prévalence dépassant 70% et 90% après 20 et 30 années chez les individus avec une obésité sévère (335). Qu'elle soit mesurée par l'IMC ou d'autres mesures anthropométriques telles que la circonférence de taille, le ratio taille/hanche et le ratio taille/grandeur, l'obésité demeure un facteur de risque indépendant de l'insuffisance cardiaque (336, 337). La relation entre l'obésité et le développement de l'insuffisance cardiaque est en partie médiée par les altérations métaboliques, inflammatoires et hormonales associées à l'obésité. Notamment, la résistance à l'insuline a été identifiée comme facteur de risque indépendant de l'insuffisance cardiaque (338). Il a également été observé que les individus avec le syndrome métabolique, même avec un IMC normal, avaient un risque de développer une insuffisance cardiaque largement supérieur aux individus atteints d'obésité sans syndrome métabolique (339).

L'obésité peut induire des altérations hémodynamiques qui prédisposent aux anomalies de la structure et de la fonction cardiaque incluant une augmentation du débit cardiaque, une hypertrophie du ventricule gauche ainsi qu'une dysfonction systolique et diastolique (309, 329, 331, 335). Ou encore, une augmentation des pressions de remplissages du ventricule gauche se transpose à l'oreillette gauche et peut mener à sa dilatation, perturbant ainsi l'intégrité du système de conduction cardiaque ce qui peut engendrer certaines arythmies incluant la fibrillation auriculaire (340). Ces anomalies prédisposent au développement d'insuffisance cardiaque et leurs effets délétères sont additifs à celui des comorbidités associées à l'obésité (309, 331, 341-343). Des altérations du métabolisme énergétique cardiaque, incluant une augmentation de l'oxydation des acides gras libres et une

diminution de l'oxydation du glucose retrouvées chez des individus avec obésité, seraient également reliées au développement de l'insuffisance cardiaque dans cette population (54, 344).

Bien que la sévérité et la durée de l'obésité soient des déterminants importants de ces altérations, elles ont tout de même été observées chez des individus avec embonpoint ainsi que chez des enfants et adolescents (329, 345, 346). De plus, la distribution du tissu adipeux ainsi que la composition corporelle influencent le risque de troubles d'adaptation cardiaque (347, 348). Notamment, l'étude de cohorte *Dallas Heart Study* a permis d'observer que le tissu adipeux viscéral est associé à des altérations hémodynamiques ainsi qu'un remodelage cardiaque défavorable (348, 349).

L'accumulation ectopique de tissu adipeux cardiaque est également reliée aux anomalies de la fonction cardiaque. Par une multitude de mécanismes, l'activité métabolique du tissu adipeux cardiaque stimule le développement de fibrose dans le myocarde (350, 351). Une augmentation de l'inflammation et du stress oxydatif local ainsi que des altérations de la capacité de relaxation et des propriétés contractiles du myocarde sont rapportées comme mécanismes pathophysiologiques potentiels (352, 353).

En somme, l'obésité peut entraîner des conséquences majeures sur la structure et la fonction cardiaque, et ainsi prédisposer au développement de l'insuffisance cardiaque. En contexte d'évaluation de la fonction cardiaque préclinique, l'imagerie de déformation myocardique pourrait être particulièrement intéressante en raison de sa sensibilité à détecter les changements précoces de la fonction cardiaque alors qu'ils ne sont qu'au début du continuum et ainsi, éviter qu'ils ne progressent vers l'insuffisance cardiaque.

Chapitre 4 Objectifs et hypothèses

4.1 Objectifs de recherche

Les trois chapitres précédents exposent les différentes associations entre la capacité cardiorespiratoire, la fonction cardiaque clinique et préclinique et l'obésité en plus de de leurs liens respectifs avec les déterminants de la santé cardiometabolique. Cependant, la relation entre la capacité cardiorespiratoire et la maladie cardiaque préclinique chez des individus avec obésité abdominale demeure peu connue.

Dans un premier temps, les travaux présentés dans ce mémoire ont pour objectif d'évaluer les associations entre la capacité cardiorespiratoire et la fonction cardiaque préclinique chez des hommes et des femmes avec obésité abdominale. En second lieu, ces travaux de recherche ont comme objectif d'évaluer si la capacité cardiorespiratoire pourrait compenser les anomalies de la fonction cardiaque préclinique reliées à l'obésité.

4.2 Hypothèses de recherche

À partir des résultats disponibles dans la littérature, nous émettons l'hypothèse générale qu'une capacité cardiorespiratoire réduite chez des individus avec obésité abdominale sera associée à une diminution de la fonction de repos.

Chapitre 5: Article "Relationships between cardiorespiratory fitness and subclinical cardiac function among men and women with abdominal obesity"

Auteurs : Clarence Lemieux-Simard, Myriam Pettigrew, Iris Gigleux, Mickaël Martin, Anne-Sophie Neyron, Simone Lemieux, Patrick Couture, Jean-Pierre Després, Philippe Pibarot, Benoît Lamarche et Marie-Ève Piché.

5.1 Résumé

Objectifs : Nous avons évalué les relations entre la capacité cardiorespiratoire (CCR) et la fonction cardiaque préclinique chez des individus avec obésité abdominale, mais sans maladie cardiovasculaire connue.

Méthodes : 92 participants avec obésité abdominale (circonférence taille ≥ 94 cm hommes et ≥ 80 cm femmes) ont été recrutés. Le *strain* global longitudinal (SGL) a été mesuré par échographie cardiaque et « *speckle tracking* ». Une fonction cardiaque préclinique anormale était définie par un SGL $< 18\%$. La composition corporelle ainsi que la distribution du tissu adipeux ont été évaluées par absorptiométrie biphotonique (DEXA) et la CCR a été évaluée à l'aide d'une épreuve d'effort maximal (VO_{2peak}).

Résultats : Les participants étaient âgés de 53 ± 12 ans avec une circonférence de taille de 99 ± 9 cm et 105 ± 7 cm pour les femmes et les hommes respectivement; la majorité étaient des femmes (75%). En moyenne, le SGL était de $17,0 \pm 1,9\%$ et 67% des participants avaient une fonction cardiaque préclinique anormale. Les participants ont été séparés en deux groupes selon la médiane spécifique au sexe de CCR (femmes : $26,3$ ml/kg/min; hommes : $35,6$ ml/kg/min). Comparativement aux individus avec une CCR élevée, ceux ayant une faible CCR présentaient une plus grande accumulation de tissu adipeux viscéral, un profil cardiométabolique plus à risque et accumulaient moins de pas quotidiennement ($p \leq 0,05$). De plus, leur fonction cardiaque préclinique était significativement réduite (moyenne SGL : $16,5 \pm 2,2\%$ vs. $17,6 \pm 1,3\%$, $p < 0,05$), et ce même après ajustements pour covariables. Dans un modèle multivarié, l'adiposité viscérale était indépendamment associée à la fonction cardiaque préclinique ($r = -0,31$, $p < 0,05$).

Conclusion : Après d'individus présentant une obésité abdominale, avoir une meilleure CCR et pratiquer davantage d'activité physique sont associés à une fonction cardiaque préclinique favorable tandis qu'un excès de tissu adipeux viscéral est indépendamment associé à des anomalies de la fonction cardiaque préclinique.

5.2 Abstract

Aims: We investigated the relationships between cardiorespiratory fitness (CRF) and subclinical cardiac function in individuals with abdominal obesity and free of cardiovascular diseases.

Methods: Ninety-two participants with abdominal obesity (waist circumference ≥ 94 cm men and ≥ 80 cm women) were included. To assess subclinical cardiac function, left ventricular global longitudinal strain (GLS) was evaluated with echocardiography speckle tracking imaging. Abnormal myocardial function was defined as GLS $< 18\%$. CRF was assessed using a maximal treadmill exercise test and body composition as well as fat distribution were measured using Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA).

Results: Age of the participants was 53 ± 12 years with a waist circumference of 99.9 ± 9 cm and 105 ± 7 cm for women and men respectively; 75% were female. The mean GLS was $17.0 \pm 1.9\%$ and 67% of our participants with abdominal obesity had subclinical abnormalities of myocardial function. Participants were classified into two groups by sex-specific medians of CRF (women: 26.3 ml/kg/min; men: 35.6 ml/kg/min). In comparison to individuals with a high CRF, those in the low-CRF group had higher visceral adipose tissue levels, a less favorable cardiometabolic risk profile and engaged in less physical activity ($p \leq 0.05$). They also showed a significantly reduced subclinical cardiac function (mean GLS: $16.5 \pm 2.2\%$ vs. $17.6 \pm 1.3\%$, $p < 0.05$) even after adjusting for covariates. In a multivariate model, visceral adiposity was independently associated with subclinical cardiac function ($r = -0.31$, $p < 0.05$).

Conclusions: Among men and women with abdominal obesity, lower levels of CRF and excess accumulation of visceral adipose tissue is independently associated with subclinical cardiac function impairments whereas higher levels of CRF and physical activity are associated with favorable subclinical cardiac function.

Relationships between cardiorespiratory fitness and subclinical cardiac function among men and women with abdominal obesity

Authors: Clarence Lemieux-Simard^{1,2}, Myriam Pettigrew¹, Iris Giguère³, Mickaël Martin¹, Anne-Sophie Neyron³, Simone³ Lemieux, Patrick Couture³, Jean-Pierre Després⁴, Philippe Pibarot^{1,2}, Benoît Lamarche³ et Marie-Ève Piché^{1,2}.

Author contributions:

C.L.-S. completed the literature search; C.L.-S. and M.-E.P. analysed data; C.L.-S., M.P. and M.-E.P. interpreted results of experiments; C.L.-S. prepared tables and figures; C.L.-S. drafted manuscript; C.L.-S., M.P. and M.-E.P. edited and revised manuscript; C.L.-S., M.P., I.G., M.M, A.-S.N., S.L., P.C., J.-P.D., P.P., B.L. and M.-E.P. reviewed and approved final version of the manuscript; B.L. and M.-E.P. conceived and designed research.

Affiliations :

¹ Institut Universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec-Université Laval, Québec, Canada.

² Faculty of medicine, Laval University, Québec, Canada.

³ Centre Nutrition, santé et société (NUTRISS), Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels (INAF), Université Laval, Québec, Canada.

⁴ VITAM – Centre de recherche en santé durable, Université Laval.

Corresponding author:

Marie-Eve Piché MD, PhD, FRCPC & FAHA

Professor/Laval University Faculty of medicine

Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

2725 Chemin Sainte-Foy

Québec City, QC, Canada, G1V 4G5

Phone : 418-656-4767.

E-mail : marie-eve.piche@criucpq.ulaval.ca

5.3 Article

1. Introduction

Excess adiposity is a major risk factor for subsequent heart failure development, with the strongest dose-response relationship between body mass index (BMI) and incident heart failure being for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) (1). For every one unit increase in BMI, the risk of heart failure increases by 5% in men and 7% in women, after adjustment for traditional cardiovascular risk factors (2). Obesity is frequently associated with subclinical abnormalities in cardiac structure and function that can be recognized by imaging in the asymptomatic phase of the cardiac involvement using advanced cardiac imaging (i.e.: echocardiography speckle tracking). The presence of these abnormalities is associated with increased risk of heart failure and adverse cardiovascular outcomes (3-5). Although the mechanisms by which excess adiposity mediate heart failure are not well established, metabolic disturbances are known to play a central role to obesity-related heart failure pathophysiology (6-8). The location of excess adiposity may also influence the cardiac remodeling pattern and contractility in individuals with obesity (9, 10). Visceral adiposity has been associated with abnormal cardiac remodeling and contractility (9, 11, 12). Poor cardiorespiratory fitness (CRF) appears as an important mediator of obesity-related heart failure development (13). Accumulating evidence suggest that among adults with obesity, higher levels of CRF may significantly attenuate the BMI-associated increased risk of heart failure (12, 14-17). A potential mechanism by which regular physical activity and high CRF may be associated with lower risk of heart failure is through favorable effects on cardiac remodeling and function (18).

Although evidence suggests a relationship between CRF and abnormalities in cardiac structure and function, studies did not account for differences in adipose tissue distribution. In addition, little is known about the influence of low CRF on subclinical cardiac function in adults characterized by abdominal obesity without cardiovascular disease. Therefore, the aim of the study was to examine relationships between CRF, cardiometabolic markers and subclinical cardiac function in men and women with abdominal obesity. Furthermore, we explore whether CRF may offset the obesity-related abnormalities of subclinical cardiac function.

2. Material and methods

2.1. Participants and study design

A total of 92 participants aged between 18 and 70 years old with abdominal obesity (men: 94 cm; women: 80 cm) as per the International Diabetes Federation (IDF) criteria (19) and with serum triglyceride (Tg) > 1.5 mmol/L were recruited at the Institute of Nutritional and Functional Foods (INAF). Men and women were recruited in Quebec City primarily through mailing lists and announcements published on our website. These criteria correspond to the hypertriglyceridemic waist phenotype, which has been associated with increased

cardiovascular disease risk (20). Main exclusion criteria were having a personal history of cardiovascular disease, having diabetes, or being treated with anti-diabetic drugs within the past 6 months, or taking medications or supplements known to affect metabolic profile, a body weight loss > 5 kg over the preceding 3 months and to be physically active (>100 minutes/week of self-reported moderate intensity physical activity). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the IUCPQ-UL (EC certificate: 2019-3061, 21628). All participants gave written informed consent.

2.2. Anthropometric measurements

Anthropometric measurements including waist and hip circumferences were obtained following a standardized procedure (21). Height was measured with a stadiometer and total body weight was assessed using a digital scale (Tanita BWB-800, Tanita corporation, Japan). BMI was calculated using the standard equation and expressed in kilograms per squared meters (kg/m²). Total and regional body fat were assessed by Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) using a Lunar Prodigy System according to the manufacturer procedure (GE Healthcare, Madison, WI; version 8.1). Participants were required to lie down with the same posture each time at the centre of the measurement box from head to toe, face up and kept their arms at their sides during the scans. The regions of interest, including android fat mass, gynoid fat mass and visceral adipose tissue were manually adjusted on the scan images. All data were then automatically calculated using the software Lunar Prodigy Advance enCORE and APEX System.

2.3. Biochemical analysis

Blood samples were drawn after a 12-hour fast and included a complete blood count, fasting plasma lipid-lipoprotein profile and apolipoproteins (high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (Tg), apolipoprotein A (apo-A), apolipoprotein B (apo-B)), glucose, insulin, and glycated hemoglobin (HbA1c). Insulin resistance was estimated with the homeostasis model assessment method (HOMA-IR) with the following formula: fasting glucose (mmol/L) X fasting insulin (μU/mL)/22.5 (22). Fasting plasma C-reactive protein (CRP) levels were measured using the Behring Latex-Enhanced (highly sensitive) CRP (hs-CRP) assay on the Behring Nephelometer BN-100 (Behring Diagnostic, Westwood, MA) and the calibrators (N Rheumatology Standards SL) provided by the manufacturer (23).

2.4. Cardiopulmonary exercise testing

Cardiorespiratory fitness was assessed using a maximal treadmill test according to the modified Bruce Protocol (24) administered by a Certified Clinical Exercise Specialist kinesiologist from the American College of Sports Medicine (ACSM) and supervised by a cardiologist. During the test, gas analyzer was used to measure breath-by-breath gas exchanges (Medgraphics, Ultima CariO₂, MGC Diagnostics) and determine peak oxygen

consumption (VO₂peak) which was calculated using the highest trimmed mean of 5 out of 7 consecutive values. VO₂peak normalized to body weight (mL/kg/min) was the variable used in the assessment of maximal exercise capacity. Heart rate was obtained from electrocardiogram monitoring (Cardioperfect Welch-Allyn, Skaneateles Falls, NY) and arterial pressure was measured at rest and every 3 min during the exercise protocol using an automated sphygmomanometer with a headphone circuit option (Model 412, Quinton Instrument, Bothell, WA).

2.5. Echocardiographic measurements

All participants underwent a transthoracic echocardiographic examination following the recommendations of the American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography recommendations (25) with a commercial ultrasound system (Vivid 9; GE Healthcare, Ultrasound AS, Horten, Norway). LV (left ventricle) ejection fraction was measured with the use of the modified biplane Simpson method (25). The subclinical cardiac function (global longitudinal myocardial strain [GLS]) was measured using speckle-tracking echocardiography imaging on a dedicated workstation (2D Cardiac Performance Analysis; TomTec Imaging Systems, Munich, Germany) at the Echocardiography Imaging Core Laboratory, Quebec Heart and Lung Institute. Left ventricular GLS was calculated by averaging the value of all left ventricular myocardial segments from the apical 4-, 3-, and 2-chamber views. The GLS data are expressed in absolute value (|%|). Our inter- and intraobserver variabilities in measurement of LV GLS have been previously reported to be 6% and 7.5%, respectively. Intra-class correlation coefficient was 0.94 for intra-observer GLS measurements and 0.86 for inter-observer measurements (26). Abnormal subclinical function was defined as a left ventricular GLS \leq 18% in both men and women (25).

2.7. Daily physical activity levels

Activities of daily living were monitored using the Vivosmart® 3 Garmin watch (Vivosmart® 3; Garmin, Olathe, USA) worn during seven consecutive days. Participants wore the accelerometer for at least four days and a minimum of 10 hours of wear time was required for a complete day to be registered. All data were then extracted using the manufacturer's software (Garmin Express) and the daily steps count was averaged.

2.8. Statistical analysis

Data were expressed using mean \pm standard deviation unless specified otherwise. Continuous variables were characterized using means and standard deviations. Categorical variables were characterized using frequencies and percentages. Distribution of data was verified using normality tests (Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov). Categorical data and proportions were analyzed using the Chi-Square Test, the Fisher's Exact Test, and the McNemar's Test, as appropriate. The sex-specific cardiorespiratory fitness median was used to divide participants into groups of low cardiorespiratory fitness (Low-CRF) and high cardiorespiratory fitness (High-

CRF). The independent sample Student-T test was used to compare the subclinical myocardial function, daily physical activity levels and cardiometabolic profile within each group. Univariate and multivariable regression analyses were used to identify the covariables of cardiorespiratory fitness in individuals with abdominal adiposity. Two-sided p values ≤ 0.05 were considered significant. Data were analyzed using SPSS version 28 (Chicago, IL, USA, 2021).

3. Results

3.1. Participant characteristics

Ninety-two individuals (75% of women) with abdominal obesity (WC: 99 ± 9 cm for women and 105 ± 7 cm for men) and elevated Tg (mean: 2.1 ± 0.6 mmol/L) were included. Mean age of the participants was 53 ± 12 years (interquartile range: 44-63 years) and mean BMI was 30 ± 4 kg/m² (interquartile range: 27.4-32.1 kg/m²). Among women, 47 (68.1%) were postmenopausal. Patient's characteristics are reported in Table 1.

Among the participants, 6 participants did not complete the echocardiographic examination and 13 had incomplete data due to technically limited echocardiograms and poor image quality rejected by the software. Left ventricular (LV) ejection fraction of participants were within normal range ($64 \pm 5\%$). The mean LV GLS was $17.0 \pm 1.9\%$ (men: $16.7 \pm 1.5\%$ and women: $17.1 \pm 2.1\%$, respectively). Sixty-seven percent of our participants with abdominal obesity had subclinical abnormalities of myocardial function (LV GLS $\leq 18\%$). Echocardiographic characteristics and cardiorespiratory fitness data are reported in Table 2. Table 2 shows that compared to women, men had higher VO₂peak (34.8 ± 4.8 vs. 27.0 ± 4.3 mL/kg/min, $p < 0.001$) and were more active (8631 ± 3464 vs. 7002 ± 2503 steps/day, $p \leq 0.05$). Overall, more than 50% (58.7%) of participants were physically inactive or engaged in sedentary behaviors (daily steps count ≤ 7500).

3.2 Clinical characteristics in relation to cardiorespiratory fitness

Respectively, women and men had a sex-specific cardiorespiratory fitness median of VO₂peak was 26.3 and 35.6 mL/kg/min. Comparisons between Low-CRF and High-CRF groups are reported in Table 3 and Figure 1. Compared to the High-CRF group, participants with a Low-CRF engaged in less physical activity (6613 ± 2627 vs. 8205 ± 2856 steps/day, $p \leq 0.05$), showed more abdominal visceral fat accumulation (WC: 103.3 ± 9.1 vs. 97.5 ± 7.8 cm, $p \leq 0.05$; VAT: 1603 ± 651 vs. 1272 ± 629 cm³, $p \leq 0.05$) and had a less favorable cardiometabolic risk profile (HbA1c: 5.4 ± 0.3 vs. $5.2 \pm 0.3\%$; hs-CRP: 3.9 ± 3.2 vs. 2.7 ± 2.3 mg/L; HDL: 1.3 ± 0.3 vs. 1.4 ± 0.3 mmol/L; Triglycerides: 2.3 ± 0.7 vs. 2.0 ± 0.5 mmol/L; all p values ≤ 0.05). Subclinical cardiac function was significantly reduced in men and women with Low-CRF compared to those with High-CRF (LV GLS: $16.5 \pm 2.2\%$ vs. $17.6 \pm 1.3\%$, $p < 0.05$) even after adjusting for covariates (age, visceral adipose tissue and insulin resistance

(HOMA-IR)) (Table 3 and Figure 1). Majority of individuals with abdominal obesity and Low-CRF (74%) had subclinical abnormalities of myocardial function.

Additional sub-group analysis according to CRF levels and visceral adipose tissue levels (median respective to their sex (VAT: 1147 cm³ for women and 1953 cm³ for men) showed that men and women with high visceral adipose tissue levels and Low-CRF had the worst subclinical cardiac function (Figure 2). By contrast, being fit was associated with a lower prevalence of subclinical abnormalities of cardiac function irrespective of visceral fat levels.

3.3 Covariables of cardiorespiratory fitness in individuals with abdominal adiposity

Cardiorespiratory fitness was inversely correlated with age ($r=-0.38$), BMI ($r=-0.43$), waist circumference ($r=-0.43$), visceral adiposity ($r=-0.42$), HbA1c ($r=-0.32$) and inflammatory state (hs-CRP) ($r=-0.34$) (all p values < 0.05). Furthermore, a positive relationship between daily physical activity levels (steps count per day) and cardiorespiratory fitness was found ($r=0.36$, $p < 0.001$). In women with abdominal adiposity, being fit was significantly associated with lower level of triglycerides ($r=-0.26$), lower resting systolic blood pressure ($r=-0.24$) and lower maximal systolic blood pressure ($r=-0.30$) (all p values < 0.05). No significant relationship between cardiorespiratory fitness (VO_{2peak}) or daily physical activity levels and subclinical myocardial function was observed (all $p > 0.05$). When analyses were performed only in men ($n=23$), lower cardiorespiratory fitness and lower physical activity level tended to be associated with abnormalities of subclinical myocardial function ($p=0.06$). In multivariable logistic regression analysis, being fit was associated with a lower BMI and visceral adipose tissue levels. Visceral adiposity was significantly associated with subclinical cardiac function ($r=-0.31$, $p < 0.05$). This association remained significant after further adjustment for CRF, age, sex, BMI, insulin resistance (HOMA-IR) and HbA1c in a multivariate model.

4. Discussion

In this population of individuals with abdominal obesity and elevated Tg without known cardiovascular disease, we made several important observations : 1) subclinical cardiac function abnormalities are frequent; 2) being less fit (Low-CRF) was associated with excess visceral adiposity, adverse cardiometabolic profile and abnormalities of subclinical cardiac function; 3) The phenotype of high visceral adiposity and low cardiorespiratory fitness tend to be associated with greater abnormalities of subclinical cardiac function.

4.1 Abdominal obesity and subclinical cardiac function

It is well established that obesity and its associated metabolic disturbances can induce myocardial structural and functional abnormalities (3) and represent a major risk factor of adverse cardiovascular events and heart failure

(27). Previous studies showed that the location of excess adiposity may influence the cardiac remodeling pattern and functional changes that occurs in obese individuals (10, 27). We found that although average LV ejection fraction were within normal range, abnormalities of subclinical myocardial function are frequent in men and women with abdominal obesity. Visceral adiposity has been associated with abnormalities of subclinical myocardial function instead of global adiposity as assessed by BMI. In accordance with our observations, previous work has identified excess visceral adipose tissue accumulation as an important modulator of the obesity-related adverse cardiac remodeling and myocardial function impairments independently of traditional cardiovascular risk factors and BMI (12, 28). The mechanisms underlying the observed association between visceral adiposity and abnormalities of subclinical myocardial function are not well established. Excess abdominal adiposity is strongly correlated to ectopic fat depot in the heart, which translate into cardiac metabolic stress and increased myocardial workload (27, 29, 30). Locally, ectopic cardiac fat accumulation induces changes in cardiac tissue that lead to myocardial fibrosis, cardiomyocyte hypertrophy, and macrophage infiltration, all of which may contribute to abnormal cardiac remodeling patterns and dysfunction in myocardial contractility (27). Serrano-Ferrer and colleagues reported improvements in subclinical cardiac function following a 6-month lifestyle intervention based on dietary management and increased physical activity level (31). They identified reduction of cardiac fat as the strongest predictor of these favorable changes.

4.2 Cardiorespiratory fitness, abdominal obesity, and subclinical cardiac function

We found that being less fit (Low-CRF) was associated with abnormalities of subclinical cardiac function in men and women independently of other cardiovascular risk factors including visceral adiposity. The subclinical cardiac function was significantly lower in men and women with low cardiorespiratory fitness compared to those with high cardiorespiratory fitness even after adjusting for age, visceral adipose tissue and insulin resistance. In addition, a lower cardiorespiratory fitness was linked to sedentary behavior and reduced physical activity levels. Like cardiorespiratory fitness, when we compared individuals according to their physical activity levels, those who accumulated fewer steps per day showed worst subclinical cardiac function (data not shown). Cardiorespiratory fitness is a major modulator of cardiovascular risk of comorbidities and mortality independent of traditional cardiovascular risk factors (32, 33). Having a poor cardiorespiratory fitness is an independent predictor of heart failure and could partially explained the elevated heart failure risk associated with obesity (13). In comparison to fit individuals, those who have low cardiorespiratory fitness have a significantly higher risk of presenting a cluster of metabolic conditions/comorbidities (34) and excess visceral adiposity independent of age (13). In prior studies, low CRF has been associated with abnormal cardiac remodeling patterns (18, 35) and both physical inactivity and poor CRF have been associated with a significantly higher risk of heart failure across all BMI categories (35). Finding from the present study add to the existing literature demonstrating that among men and women with abdominal obesity without known cardiovascular disease, having poor CRF was associated

with greater abnormalities of subclinical myocardial function. Halland and colleagues observed that obese adults with high fitness had lower prevalence of abnormal subclinical cardiac function (36). Analysis from the Dallas Heart Study showed significant associations between subclinical cardiac impairments and lower CRF independently of waist circumference and traditional CV risk factors (37).

Our study expands previous knowledge by showing that the cardiovascular burdens associated with excess visceral adiposity and lower cardiorespiratory fitness are potentially independent (12). These results highlight their potential role as modifiable targets for heart failure prevention (38, 39). Moreover, when we compared men and women with higher visceral adiposity to individuals with low visceral adiposity in the same fitness category, they had comparable subclinical cardiac function. This could suggest that being fit may be protective against the detrimental effect of visceral adipose tissue accumulation on subclinical cardiac function. These results strengthen the important clinical implications of promoting behavioral changes and physical activity habits in heart failure prevention, especially among sedentary individuals with visceral adiposity.

4.3 Strengths/weaknesses

Our study has several important strengths. It was conducted in a large sampler of participants who have undergone standardized assessment of subclinical cardiac function using speckle tracking echocardiography and a maximal cardiopulmonary exercise testing. In addition to a large comprehensive set of clinical and metabolic variables, measurements of total body composition as well as regional fat distribution including visceral adipose tissue mass were obtained. Due to the cross-sectional nature of our analysis, our study findings do not establish a causal association between abdominal adiposity, cardiorespiratory fitness, and subclinical cardiac function. Duration of obesity was unknown in the current study and we could not evaluate if changes in cardiorespiratory fitness were associated with changes in subclinical cardiac function. The study contained a relatively large number of women (75%) which may have influenced the observed relationship between abdominal adiposity, cardiorespiratory fitness and subclinical cardiac function. Finally, population sample size may have limited our ability to detect significant association between clinical and metabolic parameters in subgroup analysis.

5. Conclusions

In conclusion, among men and women with abdominal adiposity and elevated Tg, higher levels of cardiorespiratory fitness and physical activity are associated with favorable subclinical cardiac function. These findings suggest that obesity-related subclinical cardiac dysfunction may be potentially modified by improving cardiorespiratory fitness. Future prospective studies are needed to determine if interventions aimed at increasing cardiorespiratory fitness level may favorably modify subclinical cardiac function.

Declaration of competing interest

None.

Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude to the patients of our study for their excellent collaboration. We specially want to thank the staff for their help in data collection.

Funding sources

This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research.

Figure Legends

Figure 1. Participant's characteristics according to cardiorespiratory fitness levels. Comparisons of (a) visceral adipose tissue levels, (b) HbA1c, (c) insulin resistance (HOMA-IR), (d) inflammatory state (Hs-CRP), (e) physical activity levels and (f) subclinical cardiac function according to cardiorespiratory fitness. The cohort is divided into 2 groups based on high and low cardiorespiratory fitness by sex-specific medians. The scatter plots are represented as Mean (central line) \pm SD (lower and upper line). Abbreviations: CRF, cardiorespiratory fitness; HbA1c, glycated hemoglobin; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; Hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; GLS, global longitudinal strain.

Figure 2. Comparison of subclinical cardiac function according to visceral adipose tissue levels and cardiorespiratory fitness levels. Association of varying visceral adiposity (high/low) and cardiorespiratory fitness (high/low) levels with subclinical cardiac function. The cohort is divided into 4 groups based on high and low cardiorespiratory fitness and visceral adipose tissue levels by sex-specific medians. Global longitudinal strains are reported as Mean \pm SD.

Table 1. Participant's characteristics

	All participants	Women	Men
n – (%)	92	69 (75)	23 (25)
Age – year	53 ± 12	54 ± 12	51 ± 12
Body Weight – kg	82.1 ± 13.5	78.2 ± 12.0	93.9 ± 10.7**
BMI – kg/m ²	30.1 ± 4.0	29.9 ± 4.3	30.5 ± 3.1
Waist circumference – cm	100.4 ± 8.9	98.8 ± 9.0	105.4 ± 6.7*
WHR	0.61 ± 0.05	0.61 ± 0.06	0.60 ± 0.04
Total body fat – %	40.1 ± 6.3	42.6 ± 4.6	32.4 ± 4.0**
Fat mass – kg	32.9 ± 7.7	33.7 ± 8.0	30.4 ± 6.2
Fat free mass – kg	46.6 ± 9.2	42.2 ± 4.7	59.7 ± 6.2**
Visceral adipose tissue, cm ³	1436 ± 658	1234 ± 515	2032 ± 681**
Resting heart rate – bpm	71 ± 13	72 ± 10	68 ± 9
Systolic blood pressure – mmHg	122 ± 11	121 ± 11	125 ± 11
Diastolic blood pressure – mmHg	76 ± 9	76 ± 9	78 ± 8
Metabolic parameters			
Fasting glucose – mmol/L	5.2 ± 0.5	5.1 ± 0.5	5.3 ± 0.5
HOMA-IR index	3.3 ± 1.8	3.1 ± 1.7	3.8 ± 1.9
HbA1c – %	5.3 ± 0.3	5.3 ± 0.3	5.3 ± 0.3
LDL-C – mmol/L	3.5 ± 0.8	3.5 ± 0.8	3.3 ± 0.6
HDL-C – mmol/L	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.1 ± 0.2**
Tg – mmol/L	2.1 ± 0.6	2.1 ± 0.6	2.2 ± 0.7
Apo-B – g/L	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2
hs-CRP – mg/L	3.6 ± 3.7	3.9 ± 3.9	2.8 ± 2.8

Data are expressed as mean ± SD or as number (percentage).

Abbreviations: BMI, body mass index; WHR, waist to height ratio; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; HbA1c, glycated haemoglobin; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; Tg, triglycerides; Apo-A, apolipoprotein A; Apo-B, apolipoprotein B; hs-CRP, highly sensitive C-reactive protein; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

* Significant *p* value ≤ 0.05 between men and women

** Significant *p* value ≤ 0.001 between men and women

Table 2. Fitness and echocardiographic characteristics

	All participants	Women	Men
Echocardiographic characteristics			
LV ejection fraction – %	64 ± 5	65 ± 5	63 ± 7
LV GLS – %	17.0 ± 1.9	17.1 ± 2.1	16.7 ± 1.5
Cardiorespiratory fitness			
VO ₂ peak – (mLO ₂ /kg/min)	28.9 ± 5.6	27.0 ± 4.3	34.8 ± 4.8**
VO ₂ peak – (L/min)	2.38 ± 0.66	2.09 ± 0.37	3.26 ± 0.55**
Treadmill time – (sec)	845 ± 90	812 ± 71	945 ± 65**
Work load – (MET)	8.3 ± 1.6	7.7 ± 1.2	9.9 ± 1.4**
Maximal heart rate – (bpm)	171 ± 13	170 ± 13	172 ± 14
Maximal heart rate – (% predicted)	102 ± 6	103 ± 6	102 ± 7
Maximal SBP – (mmHg)	198 ± 23	194 ± 24	209 ± 20*
Maximal DBP – (mmHg)	79 ± 9	79 ± 9	79 ± 8
Physical activity levels – (steps/day)	7409 ± 2844	7002 ± 2503	8631 ± 3464*

Data are expressed as mean ± SD.

Abbreviations: LV, left ventricle; GLS, global longitudinal strain; MET; metabolic equivalent of task; bpm, beat per minute; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.

* Significant *p* value ≤ 0.05 between men and women

** Significant *p* value ≤ 0.001 between men and women

Table 3. Participant's characteristics according to cardiorespiratory capacity

	Low-CRF	High-CRF
Age – year	55 ± 12	51 ± 12
Body Weight – kg	85.7 ± 13.3	78.6 ± 12.9*
BMI – kg/m ²	31.5 ± 4.0	28.6 ± 3.5**
Waist circumference – cm	103.3 ± 9.1	97.5 ± 7.8*
WHR	0.63 ± 0.05	0.59 ± 0.04**
Total body fat - %	41.8 ± 6.2	38.2 ± 5.9*
Fat mass – kg	35.6 ± 7.7	30.2 ± 6.6**
Fat free mass – kg	46.9 ± 9.1	46.3 ± 0.4
Visceral adipose tissue, cm ³	1603 ± 651	1272 ± 629*
Resting heart rate – bpm	68.7 ± 8.4	73.8 ± 10.2*
Systolic blood pressure – mmHg	123 ± 11	122 ± 11
Diastolic blood pressure – mmHg	76 ± 8	76 ± 10
<i><u>Metabolic parameters</u></i>		
Fasting glucose – mmol/L	5.3 ± 0.6	5.1 ± 0.4*
LDL-C – mmol/L	3.5 ± 0.8	3.4 ± 0.8
HDL-C – mmol/L	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.3*
Tg – mmol/L	2.3 ± 0.7	2.0 ± 0.5*
Apo-B – g/L	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2

Data are expressed as mean ± SD. Low-CRF: $VO_{2peak} \leq 26.3$ mL/kg/min for women and 35.6 mL/kg/min for men respectively. High-CRF: $VO_{2peak} > 26.3$ mL/kg/min for women and 35.6 mL/kg/min for men respectively. Abbreviations: BMI, body mass index; WHR, waist to height ratio; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; HbA1c, glycated haemoglobin; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; Tg, triglycerides; Apo-A, apolipoprotein A; Apo-B, apolipoprotein B; hs-CRP, high sensitive C-reactive protein.

Figure 1

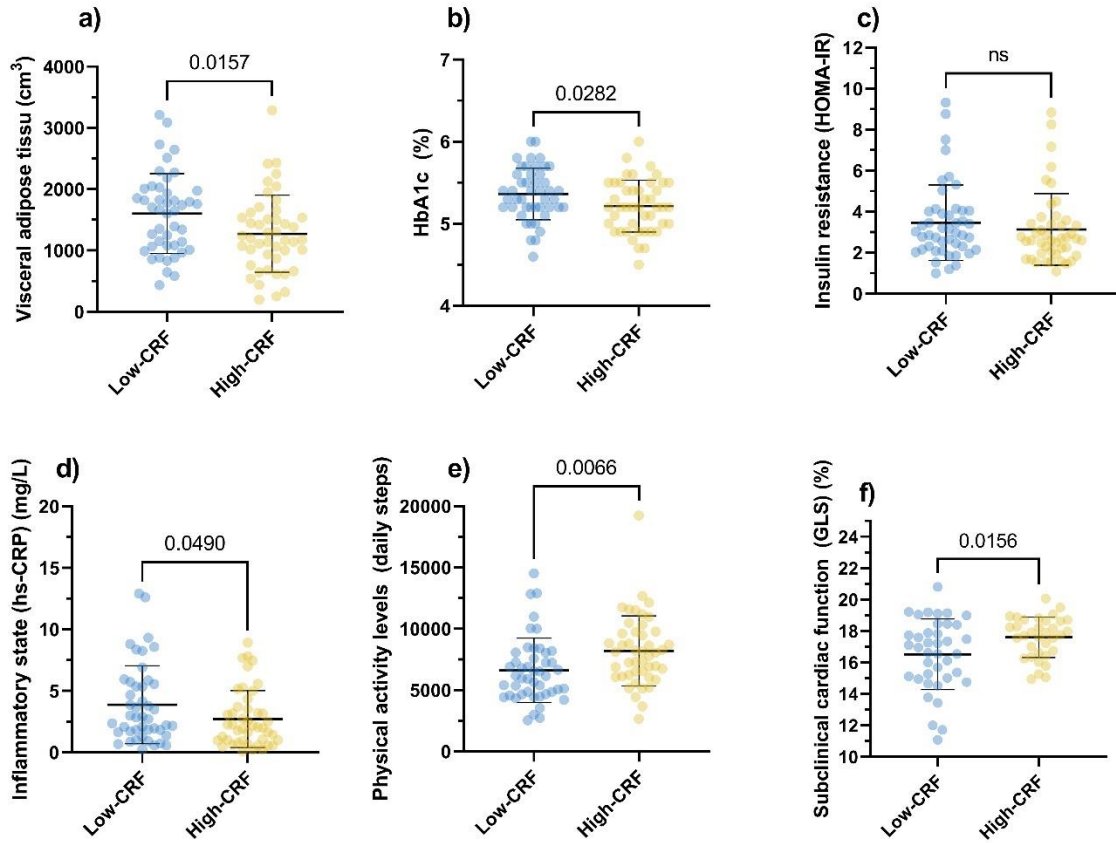
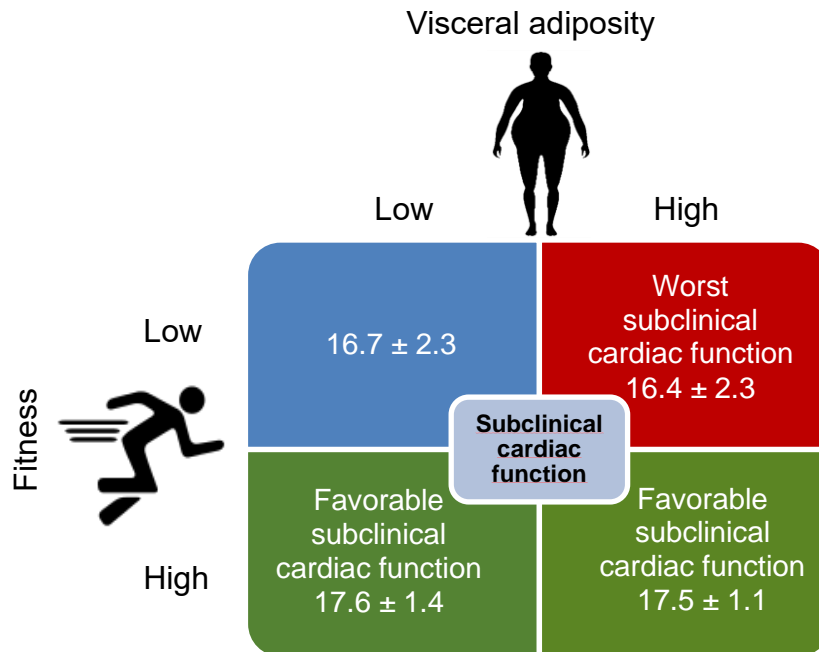


Figure 2



References

1. Pandey A, LaMonte M, Klein L, Ayers C, Psaty BM, Eaton CB, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(9):1129-42.
2. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13.
3. Kosmala W, Sanders P, Marwick TH. Subclinical Myocardial Impairment in Metabolic Diseases. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6):692-703.
4. Tadic M, Cuspidi C, Majstorovic A, Pencic B, Backovic S, Ivanovic B, et al. Does the metabolic syndrome impact left-ventricular mechanics? A two-dimensional speckle tracking study. *J Hypertens*. 2014;32(9):1870-8.
5. Russo C, Jin Z, Elkind MS, Rundek T, Homma S, Sacco RL, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(12):1301-9.
6. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535-e78.
7. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005;294(3):334-41.
8. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(13):1343-50.
9. Abbasi SA, Hundley WG, Bluemke DA, Jerosch-Herold M, Blankstein R, Petersen SE, et al. Visceral adiposity and left ventricular remodeling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(7):667-76.
10. Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, Turer AT, Rame JE, Das SR, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):800-7.
11. Pandey A, Kondamudi N, Patel KV, Ayers C, Simek S, Hall ME, et al. Association Between Regional Adipose Tissue Distribution and Risk of Heart Failure Among Blacks. *Circ Heart Fail*. 2018;11(11):e005629.
12. Kondamudi N, Thangada N, Patel KV, Ayers C, Chandra A, Berry JD, et al. Regional adiposity, cardiorespiratory fitness, and left ventricular strain: an analysis from the Dallas Heart Study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23(1):78.
13. Arsenault BJ, Lachance D, Lemieux I, Almeras N, Tremblay A, Bouchard C, et al. Visceral adipose tissue accumulation, cardiorespiratory fitness, and features of the metabolic syndrome. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1518-25.
14. Berry JD, Pandey A, Gao A, Leonard D, Farzaneh-Far R, Ayers C, et al. Physical fitness and risk for heart failure and coronary artery disease. *Circ Heart Fail*. 2013;6(4):627-34.
15. Khan H, Kunutsor S, Rauramaa R, Savonen K, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of heart failure: a population-based follow-up study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):180-8.
16. Kokkinos P, Faselis C, Franklin B, Lavie CJ, Sidossis L, Moore H, et al. Cardiorespiratory fitness, body mass index and heart failure incidence. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(4):436-44.
17. Pandey A, Patel KV, Bahnson JL, Gaussoin SA, Martin CK, Balasubramanyam A, et al. Association of Intensive Lifestyle Intervention, Fitness, and Body Mass Index With Risk of Heart Failure in Overweight or Obese Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: An Analysis From the Look AHEAD Trial. *Circulation*. 2020;141(16):1295-306.
18. Pandey A, Allen NB, Ayers C, Reis JP, Moreira HT, Sidney S, et al. Fitness in Young Adulthood and Long-Term Cardiac Structure and Function: The CARDIA Study. *JACC Heart Fail*. 2017;5(5):347-55.
19. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on

Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.

20. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
21. Lohman TGRAFM. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
23. Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR, Bernard PM, Cantin B, Després JP, et al. Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch Intern Med*. 2001;161(20):2474-80.
24. Poirier P, Garneau C, Bogaty P, Nadeau A, Marois L, Brochu C, et al. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2000;85(4):473-7.
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
26. Vollema EM, Sugimoto T, Shen M, Tastet L, Ng ACT, Abou R, et al. Association of Left Ventricular Global Longitudinal Strain With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Natural Course and Prognostic Value. *JAMA Cardiology*. 2018;3(9):839-47.
27. Piche ME, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):103-13.
28. Russo C, Sera F, Jin Z, Palmieri V, Homma S, Rundek T, et al. Abdominal adiposity, general obesity, and subclinical systolic dysfunction in the elderly: A population-based cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(5):537-44.
29. Bays H. Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2014;21(5):345.
30. Arsenault BJ, Beaumont EP, Despres JP, Larose E. Mapping body fat distribution: a key step towards the identification of the vulnerable patient? *Ann Med*. 2012;44(8):758-72.
31. Serrano-Ferrer J, Crendal E, Walther G, Vinet A, Duthheil F, Naughton G, et al. Effects of lifestyle intervention on left ventricular regional myocardial function in metabolic syndrome patients from the RESOLVE randomized trial. *Metabolism*. 2016;65(9):1350-60.
32. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *Jama*. 2009;301(19):2024-35.
33. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Despres JP, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-e99.
34. Aspenes ST, Nilsen TI, Skaug EA, Bertheussen GF, Ellingsen O, Vatten L, et al. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1465-73.
35. Farrell SW, Finley CE, Radford NB, Haskell WL. Cardiorespiratory fitness, body mass index, and heart failure mortality in men: Cooper Center Longitudinal Study. *Circ Heart Fail*. 2013;6(5):898-905.
36. Halland H, Matre K, Einarsen E, Midtbo H, Saeed S, Pristaj N, et al. Effect of fitness on cardiac structure and function in overweight and obesity (the FATCOR study). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(7):710-7.
37. Pandey A, Park B, Martens S, Ayers C, Neeland IJ, Haykowsky MJ, et al. Relationship of Cardiorespiratory Fitness and Adiposity With Left Ventricular Strain in Middle-Age Adults (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol*. 2017;120(8):1405-9.
38. Neeland IJ, Yokoo T, Leinhard OD, Lavie CJ. 21st Century Advances in Multimodality Imaging of Obesity for Care of the Cardiovascular Patient. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(2):482-94.

39. Lascaris B, Pouwels S, Houthuizen P, Dekker LR, Nienhuijs SW, Bouwman RA, et al. Cardiac structure and function before and after bariatric surgery: a clinical overview. *Clin Obes.* 2018;8(6):434-43.

Chapitre 6 : Discussion

L'augmentation épidémiologique de la prévalence de l'obésité et, en parallèle, des MCV est préoccupante (8, 354). L'obésité est une condition hétérogène associée à plusieurs comorbidités métaboliques, une augmentation du risque de MCV et d'insuffisance cardiaque (23). L'obésité est associée à des anomalies structurelles et fonctionnelles de la fonction cardiaque qui peuvent être identifiées de façon précoce à l'aide de technologies d'imagerie cardiaque innovatrices (i.e. : phase asymptomatique) (6, 7, 349, 355, 356). Ces anomalies sont associées à un pronostic cardiovasculaire défavorable et sont précurseurs d'insuffisance cardiaque (6, 7, 13). L'accumulation excessive de tissu adipeux viscéral joue un rôle important dans le développement des complications métaboliques associées à l'obésité abdominale jouant un rôle central dans la pathophysiologie de l'insuffisance cardiaque (319, 339). De plus, l'obésité est également associée à une capacité cardiorespiratoire abaissée (240-242). En plus de représenter le facteur de risque cardiometabolique indépendant le plus puissant, une faible capacité cardiorespiratoire semble être un modulateur important du risque élevé d'insuffisance cardiaque relié à l'obésité (15, 181, 189, 357). Heureusement, la capacité cardiorespiratoire est un facteur de risque modifiable, soit qu'elle est en grande partie modulable par nos actions. Ses déterminants les plus documentés sont la pratique d'activité physique et la sédentarité (15, 161, 162). En plus de leurs effets bénéfiques sur la capacité cardiorespiratoire, diminuer le temps de sédentarité et augmenter la pratique d'activité physique exercent également une influence positive sur l'obésité et les comorbidités qui lui sont associées (189). Néanmoins, les relations entre la capacité cardiorespiratoire et la fonction cardiaque préclinique demeurent encore nébuleuses à ce jour, et ce particulièrement auprès d'une population avec obésité à haut risque, mais sans MCV. Pour y remédier, les travaux de recherche présentés dans ce mémoire avaient pour objectif, dans un premier temps, d'analyser les associations entre la capacité cardiorespiratoire et la fonction cardiaque préclinique chez des hommes et des femmes avec une obésité abdominale et, dans un deuxième temps, d'évaluer les effets d'une faible capacité cardiorespiratoire sur le profil cardiometabolique et la fonction cardiaque préclinique. Au meilleur de nos connaissances, il s'agit actuellement de la première étude à intégrer à la fois la capacité cardiorespiratoire, l'adiposité viscérale, la pratique d'activité physique, le profil cardiometabolique (i.e. : marqueurs inflammatoires, résistance à l'insuline, bilan lipidique, etc.) et la fonction cardiaque préclinique permettant d'observer un portrait complet de cette population.

Les principaux résultats issus de l'analyse ont permis de mettre en évidence que chez des individus avec une obésité abdominale, malgré l'absence de MCV et une fraction d'éjection préservée, les anomalies de la fonction cardiaque préclinique sont fréquentes. De plus, les individus avec une faible capacité cardiorespiratoire ont une plus grande accumulation de tissu adipeux viscéral, un profil cardiometabolique défavorable, pratiquent moins d'activité physique et présentent davantage d'anomalies de la fonction cardiaque préclinique. Finalement, la

combinaison d'une accumulation excessive de tissu adipeux viscéral à une capacité cardiorespiratoire réduite tend à être associée à des anomalies de la fonction cardiaque préclinique plus marquées.

Des travaux antérieurs ont permis d'observer qu'une accumulation excessive de tissu adipeux viscéral est un médiateur important des conséquences néfastes de l'obésité sur la fonction cardiaque indépendamment de l'IMC et des autres facteurs de risque de MCV traditionnels (54, 349). Nous avons observé une association inverse significative entre le niveau de tissu adipeux viscéral et la fonction cardiaque préclinique (i.e. : *strain* global longitudinal) qui est indépendante de la capacité cardiorespiratoire, de l'âge, du sexe, de l'IMC, de la résistance à l'insuline ainsi que de l'hémoglobine glyquée. En effet, une adiposité abdominale excessive est fortement associée à l'accumulation ectopique de tissu adipeux au cœur engendrant une hausse du stress métabolique ainsi que du travail cardiaque (23, 54, 65). Serrano-Ferrer et coll. ont rapporté qu'une intervention comportementale ciblant l'alimentation et la pratique d'activité physique permettait d'obtenir des bénéfices sur la fonction cardiaque préclinique. Ils ont identifié la diminution du tissu adipeux cardiaque comme étant le plus puissant facteur de prédiction de l'amélioration de la fonction cardiaque préclinique (317). Les perturbations métaboliques reliées au tissu adipeux viscéral représentent un autre mécanisme potentiel par lequel une accumulation excessive de tissu adipeux pourrait contribuer au développement d'anomalies de la fonction cardiaque préclinique. Notamment, une étude récente incluant des individus sans MCV connues avec et sans obésité a permis d'observer que la résistance à l'insuline était associée à une augmentation des anomalies de la fonction cardiaque préclinique, et ce même en absence de diabète de type 2 et après ajustement pour le sexe, l'âge, l'IMC et la circonférence de taille. De façon intéressante, après avoir séparé les individus selon leur catégorie d'IMC, la relation indépendante entre la résistance à l'insuline et les anomalies de la fonction cardiaque préclinique n'était présente que chez les individus de poids normaux (358). Nous avons également observé que la fonction cardiaque préclinique est inversement associée à la résistance à l'insuline ainsi que d'autres marqueurs de risque cardiométabolique. Cependant, dans un modèle multivarié, seul le tissu adipeux viscéral a été identifié comme prédicteur indépendant d'anomalies de la fonction cardiaque préclinique. Puisqu'une adiposité abdominale excessive est à la fois fortement associée à la résistance à l'insuline et à la déposition ectopique de tissu adipeux cardiaque, le fait que tous les participants de notre cohorte aient une obésité abdominale pourrait avoir atténué l'association entre la résistance à l'insuline et les anomalies de la fonction cardiaque préclinique (23, 54, 65).

Une autre observation importante de nos analyses est que les hommes et les femmes avec une capacité cardiorespiratoire inférieure présentent des anomalies de la fonction cardiaque préclinique plus marquées, et ce de façon indépendante à l'âge, au sexe, au tissu adipeux viscéral et à la résistance à l'insuline. De façon intéressante, nous avons également observé qu'une faible capacité cardiorespiratoire était liée à une faible pratique d'activité physique et que, similairement à la capacité cardiorespiratoire, les individus pratiquant moins

d'activité physique présentaient une détérioration plus marquée de leur fonction cardiaque préclinique. Il a été démontré qu'une mauvaise capacité cardiorespiratoire est associée à des patrons de remodelage cardiaque anormaux et qu'autant le manque d'activité physique qu'une faible tolérance à l'effort est associée à un risque significativement plus élevé d'insuffisance cardiaque dans toutes les catégories d'IMC (10, 359). De façon similaire à nos observations, Halland et coll. ont observé que les individus atteints d'obésité avec une bonne capacité cardiorespiratoire présentaient moins d'anomalies de la fonction cardiaque préclinique (16). Des analyses découlant de l'étude *Dallas Heart Study* ont permis d'observer une association inverse entre la capacité cardiorespiratoire et la fonction cardiaque préclinique, et ce indépendamment de la circonférence de taille et des autres facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (17).

En somme, nous avons donc observé que les anomalies de la fonction cardiaque préclinique sont indépendamment associées à une faible capacité cardiorespiratoire et à une adiposité viscérale élevée. Par ailleurs, lorsque nous avons comparé les hommes et les femmes de la même catégorie de capacité cardiorespiratoire selon s'ils avaient une accumulation de graisse viscérale faible ou élevée, leur fonction cardiaque préclinique était comparable. Ainsi, cela pourrait signifier qu'être en bonne condition physique pourrait offrir une certaine protection relative contre les effets délétères du tissu adipeux viscéral sur la fonction cardiaque préclinique. Il est plausible que la pratique d'activité physique puisse en partie expliquer cet effet protecteur. En effet, une accumulation de preuves scientifiques soutient qu'en plus d'être fortement relié à la tolérance à l'effort (15), un des mécanismes potentiels permettant d'expliquer la réduction du risque cardiovasculaire associé à la pratique d'activité physique est par son action sur le tissu adipeux viscéral favorisant sa mobilisation et, en parallèle, son effet salutaire sur le profil cardiométabolique (189). Par exemple, Ross et coll. ont rapporté qu'un programme d'entraînement en endurance, même sans perte de poids corporel, permet d'induire une perte sélective de tissu adipeux viscéral (237). Quant à eux, Serrano-Ferrer et coll. ont rapporté une amélioration de la fonction cardiaque préclinique à la suite d'une intervention de 6 mois basée sur l'alimentation et l'activité physique et ils ont identifié la diminution du tissu adipeux cardiaque épicaudique comme étant le facteur de prédiction d'amélioration indépendant le plus puissant ($\beta = -0.73$, $p < 0,001$) (317).

L'étude présentée dans ce mémoire offre l'opportunité d'analyser la capacité cardiorespiratoire et la fonction cardiaque préclinique d'hommes et de femmes sans MCV avant l'apparition de comorbidités métaboliques telles que le diabète de type 2 ou l'hypertension artérielle ou de complications cardiaques et, ainsi, apporte de nouvelles perspectives au sein d'un large bassin populationnel en pleine croissance aux prises avec l'obésité à haut risque. De plus, l'utilisation de méthode d'évaluation sophistiquée de mesure de la fonction cardiaque, telle que l'échocardiographie *speckle tracking* bidimensionnelle, permet d'assurer la précision des données et l'identification d'anomalies à un stade plus précoce ou asymptomatique. Il s'agit également de l'une des rares études ayant mesuré, en plus de la fonction cardiaque préclinique, la capacité cardiorespiratoire lors d'une

épreuve d'effort maximal, une panoplie de données cliniques et métaboliques ainsi que des mesures de distribution du tissu adipeux. Cependant, cette étude présente aussi certaines limites. La grande proportion de femmes incluses dans le projet (75%), en plus du fait que la majorité d'entre elles était ménopausée (68%), pourrait avoir influencé les relations observées entre l'adiposité abdominale, la capacité cardiorespiratoire et la fonction cardiaque préclinique. La taille de l'échantillon pourrait également avoir limité notre capacité à identifier certaines relations significatives entre certains paramètres cliniques et métaboliques. Il est également important de rappeler qu'en raison de la nature du devis transversal de l'étude, nous ne pouvions pas évaluer les relations cause à effet. Par exemple, il n'était pas possible d'évaluer si une augmentation de la capacité cardiorespiratoire était associée avec une amélioration de la fonction cardiaque préclinique. Nous n'avons également pas eu l'occasion de prendre en considération le temps d'exposition à l'obésité et son impact sur les paramètres étudiés. Ainsi, davantage d'études cliniques randomisées seront nécessaires afin d'améliorer notre compréhension des mécanismes sous-jacents permettant d'expliquer les relations entre la capacité cardiorespiratoire et la fonction cardiaque préclinique chez des individus avec obésité abdominale. Néanmoins, les travaux de recherche présentés dans ce mémoire mettent de l'avant l'importance des rôles potentiels que jouent la capacité cardiorespiratoire et l'adiposité viscérale en tant que cible thérapeutique en prévention d'insuffisance cardiaque. Nos résultats contribuent également à solidifier l'implication clinique que pourraient avoir les interventions comportementales, et ce particulièrement auprès d'individus sédentaires présentant une obésité abdominale.

Conclusion

Alors que l'obésité est associée à une multitude de comorbidités et représente un facteur de risque majeur d'insuffisance cardiaque, la capacité cardiorespiratoire représente le plus important déterminant de la santé cardiométabolique en comparaison aux facteurs de risque traditionnels (15, 360, 361). Ces travaux de maîtrise démontrent qu'auprès d'hommes et de femmes avec adiposité abdominale, un niveau de capacité cardiorespiratoire plus élevé et la pratique d'activité physique sont associés à une fonction cardiaque préclinique favorable. Ces résultats accroissent les données déjà disponibles et soutiennent que les conséquences néfastes de l'obésité sur la fonction cardiaque préclinique pourraient potentiellement être modifiées en améliorant la capacité cardiorespiratoire.

Bien que la capacité cardiorespiratoire soit un facteur de risque modifiable et que les interventions comportementales représentent la pierre angulaire en termes de prévention et de traitement des facteurs de risque de MCV (15, 19, 174, 362), leurs bénéfices potentiels sur la fonction cardiaque préclinique doivent être étudiés davantage. Les données sont limitées, et ce particulièrement auprès d'une population asymptomatique. À notre connaissance, aucune étude clinique randomisée n'a encore à ce jour investigué l'efficacité d'une intervention comportementale ciblant l'amélioration de la capacité cardiorespiratoire et ses bénéfices sur la fonction cardiaque préclinique tout en incluant des mesures d'adiposité viscérale ainsi que des variables cardiométaboliques. Par conséquent, des études prospectives interventionnelles seront nécessaires afin de déterminer les contributions respectives de l'amélioration de la tolérance à l'effort ainsi que de la diminution du tissu adipeux viscéral sur la fonction cardiaque préclinique attribuables à ce type d'intervention. Finalement, il faudra également évaluer les effets de différents types d'intervention ainsi que de leur combinaison afin d'optimiser les stratégies de prévention et de prise en charge clinique.

Bibliographie

1. OMS. Maladies Cardiovasculaires: Organisation Mondiale de la Santé; 2017 [cited 2021. Available from: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))].
2. Tu JV, Nardi L, Fang J, Liu J, Khalid L, Johansen H, et al. National trends in rates of death and hospital admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. *CMAJ*. 2009;180(13):E118-25.
3. Wielgosz A, Arango M, Bancej C, Bienek A, Johansen H, Lindsay P, et al. Suivi des maladies du coeur et des accidents vasculaires cérébraux au Canada. *A dlspd Canada*. 2009.
4. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1493-501.
5. Canada PHAo. Report from the Canadian Chronic Disease Surveillance System: Heart Disease in Canada, 2018. 2018.
6. Russo C, Jin Z, Elkind MS, Rundek T, Homma S, Sacco RL, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(12):1301-9.
7. Kosmala W, Sanders P, Marwick TH. Subclinical Myocardial Impairment in Metabolic Diseases. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6):692-703.
8. Arsenault B, Plante C, Hamel D, Després J-P, Institut national de santé publique du Québec. Bureau d'information et d'études en santé des p. Prévalence de l'obésité abdominale et évolution du tour de taille mesuré chez les adultes québécois: surveillance des habitudes de vie. Montréal: Institut national de santé publique du Québec; 2019. 13 p. p.
9. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
10. Farrell SW, Finley CE, Radford NB, Haskell WL. Cardiorespiratory fitness, body mass index, and heart failure mortality in men: Cooper Center Longitudinal Study. *Circ Heart Fail*. 2013;6(5):898-905.
11. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346(11):793-801.
12. Riebe D. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
13. Tadic M, Cuspidi C, Majstorovic A, Pencic B, Backovic S, Ivanovic B, et al. Does the metabolic syndrome impact left-ventricular mechanics? A two-dimensional speckle tracking study. *J Hypertens*. 2014;32(9):1870-8.
14. Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heymsfield SB. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(1):7-9.
15. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Despres JP, Franklin BA, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-e99.
16. Halland H, Matre K, Einarsen E, Midtbo H, Saeed S, Pristaj N, et al. Effect of fitness on cardiac structure and function in overweight and obesity (the FATCOR study). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(7):710-7.
17. Pandey A, Park B, Martens S, Ayers C, Neeland IJ, Haykowsky MJ, et al. Relationship of Cardiorespiratory Fitness and Adiposity With Left Ventricular Strain in Middle-Age Adults (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol*. 2017;120(8):1405-9.
18. Obesity WHOCo, World Health Organization. Division of Noncommunicable D, World Health Organization. Programme of Nutrition F, Reproductive H. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization; 1998.
19. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Canadian Medical Association Journal*. 2020;192(31):E875-E91.
20. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1399-404.

21. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
22. Canada" Gd. Lignes directrices canadiennes pour la classification du poids chez les adultes. In: aliments Dgdpsed, editor. Ottawa2003. p. 43 p.
23. Arsenault BJ, Beaumont EP, Despres JP, Larose E. Mapping body fat distribution: a key step towards the identification of the vulnerable patient? *Ann Med*. 2012;44(8):758-72.
24. Canada" S. Embonpoint et obésité chez les adultes, 2018. Gouvernement du Canada; 2019.
25. Santé" OMdl. Obésité et surpoids 2020 [cited 2021]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
26. Vague J. [Obesity and thinness; obesity, diabetes and arteriosclerosis]. *Vie Med*. 1954;35(5):497-502.
27. Vague J. Sexual differentiation; Factor determining forms of obesity. *Presse Med*. 1947;55(30):339.
28. Oikonomou EK, Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(2):83-99.
29. Guglielmi V, Sbraccia P. Obesity phenotypes: depot-differences in adipose tissue and their clinical implications. *Eat Weight Disord*. 2018;23(1):3-14.
30. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11(1):11-8.
31. Silva KR, Cortes I, Liechocki S, Carneiro JR, Souza AA, Borojevic R, et al. Characterization of stromal vascular fraction and adipose stem cells from subcutaneous, preperitoneal and visceral morbidly obese human adipose tissue depots. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174115.
32. Vohl MC, Sladek R, Robitaille J, Gurd S, Marceau P, Richard D, et al. A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men. *Obes Res*. 2004;12(8):1217-22.
33. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):921-5.
34. Passaro A, Miselli MA, Sanz JM, Dalla Nora E, Morieri ML, Colonna R, et al. Gene expression regional differences in human subcutaneous adipose tissue. *BMC Genomics*. 2017;18(1):202.
35. Marinou K, Hodson L, Vasan SK, Fielding BA, Banerjee R, Brismar K, et al. Structural and functional properties of deep abdominal subcutaneous adipose tissue explain its association with insulin resistance and cardiovascular risk in men. *Diabetes Care*. 2014;37(3):821-9.
36. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
37. Shi W, Neubeck L, Gallagher R. Measurement matters: A systematic review of waist measurement sites for determining central adiposity. *Collegian*. 2017;24(5):513-23.
38. World Health Organization. Division of Noncommunicable D. Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation. 2011:pp. 1–39.
39. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(5):1083-9.
40. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007;28(7):850-6.
41. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev*. 2010;23(2):247-69.
42. Ochoa Sangrador C, Ochoa-Brezmes J. Waist-to-height ratio as a risk marker for metabolic syndrome in childhood. A meta-analysis. *Pediatr Obes*. 2018;13(7):421-32.
43. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13(3):275-86.
44. Hillier SE, Beck L, Petropoulou A, Clegg ME. A comparison of body composition measurement techniques. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27(6):626-31.
45. Price KL, Earthman CP. Update on body composition tools in clinical settings: computed tomography, ultrasound, and bioimpedance applications for assessment and monitoring. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(2):187-93.

46. Volgyi E, Tylavsky FA, Lyytikainen A, Suominen H, Alen M, Cheng S. Assessing body composition with DXA and bioimpedance: effects of obesity, physical activity, and age. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(3):700-5.
47. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23(6):1430-53.
48. Sergi G, De Rui M, Stubbs B, Veronese N, Manzato E. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2017;29(4):591-7.
49. Covey MK, Berry JK, Hacker ED. Regional body composition: cross-calibration of DXA scanners--QDR4500W and Discovery Wi. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(3):632-7.
50. Albanese CV, Diessel E, Genant HK. Clinical applications of body composition measurements using DXA. *J Clin Densitom*. 2003;6(2):75-85.
51. LaForgia J, Dollman J, Dale MJ, Withers RT, Hill AM. Validation of DXA body composition estimates in obese men and women. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(4):821-6.
52. Sutter T, Duboeuf F, Chapurlat R, Cortet B, Lespessailles E, Roux JP. DXA body composition corrective factors between Hologic Discovery models to conduct multicenter studies. *Bone*. 2021;142:115683.
53. Carver TE, Court O, Christou NV, Reid RE, Andersen RE. Precision of the iDXA for visceral adipose tissue measurement in severely obese patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(7):1462-5.
54. Piche ME, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):103-13.
55. 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.
56. Neeland IJ, Poirier P, Despres JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018;137(13):1391-406.
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. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen KW, Leonetti DL, Newell-Morris L, et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1808-12.
59. Fortuño A, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G, Díez J. Adipose tissue as an endocrine organ: role of leptin and adiponectin in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Journal of Physiology and Biochemistry : Official Journal of the Universidad de Navarra*. 2003;59(1):51-60.
60. Despres JP, Arsenault BJ, Cote M, Cartier A, Lemieux I. Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century? *Can J Cardiol*. 2008;24 Suppl D:7D-12D.
61. Bays HEMD. Adiposopathy : Is "Sick Fat" a Cardiovascular Disease? *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(25):2461-73.
62. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):177-89.
63. Felner EI, Umpierrez GE, Felner EI, Umpierrez GE. *Endocrine pathophysiology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health; 2014.
64. Hube F, Hauner H. The role of TNF-alpha in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? *Horm Metab Res*. 1999;31(12):626-31.
65. Bays H. Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2014;21(5):345.
66. Tchernof A. Visceral adipocytes and the metabolic syndrome. *Nutr Rev*. 2007;65(6 Pt 2):S24-9.
67. *Medicine ACoS. ACSM's Clinical exercise physiology: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.*
68. Koivisto VA, Yki-Jarvinen H, DeFronzo RA. Physical training and insulin sensitivity. *Diabetes Metab Rev*. 1986;1(4):445-81.

69. James WP. The fundamental drivers of the obesity epidemic. *Obes Rev.* 2008;9 Suppl 1:6-13.
70. Mykkänen L, Haffner SM, Rönnemaa T, Bergman RN, Laakso M. Low insulin sensitivity is associated with clustering of cardiovascular disease risk factors. *Am J Epidemiol.* 1997;146(4):315-21.
71. DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications. *Diabetologia.* 1981;21(3):165-71.
72. Landsberg L. Obesity, metabolism, and hypertension. *Yale J Biol Med.* 1989;62(5):511-9.
73. Société québécoise d'hypertension ar, Drouin D, Milot A. Hypertension : guide thérapeutique. 4e éd. Montréal: Société québécoise d'hypertension artérielle; 2012.
74. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
75. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
76. Churilla JR, Zoeller RF. Physical Activity and the Metabolic Syndrome: A Review of the Evidence. *AMERICAN JOURNAL OF LIFESTYLE MEDICINE.* 2008;2(2):118-25.
77. Control CfD, Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2008;1.
78. Bahia LR, Araujo DV, Schaan BD, Dib SA, Negrato CA, Leao MP, et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value Health.* 2011;14(5 Suppl 1):S137-40.
79. American Diabetes A. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41(5):917-28.
80. Sharma A, Mittal S, Aggarwal R, Chauhan MK. Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2020;6(1):130.
81. Control CfD, Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: US department of health and human services, centers for disease control and prevention. 2011;201(1):2568-9.
82. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339(4):229-34.
83. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens.* 2013;2013:653789.
84. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):483-95.
85. Council of the Obesity S. Obesity as a disease: the Obesity Society Council resolution. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2008;16(6):1151.
86. Wharton S, Sharma AM, Lau DCW. Prise en charge du poids en presence de diabete. *CANADIAN JOURNAL OF DIABETES.* 2013;37(SUPP/5):S453-S8.
87. Lloyd-Jones DM, Liu K, Colangelo LA, Yan LL, Klein L, Loria CM, et al. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circulation.* 2007;115(8):1004-11.
88. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995;122(7):481-6.
89. Mitka M. Hemoglobin A1c poised to become preferred test for diagnosing diabetes. *JAMA.* 2009;301(15):1528.
90. Bae JP, Lage MJ, Mo D, Nelson DR, Hoogwerf BJ. Obesity and glycemic control in patients with diabetes mellitus: Analysis of physician electronic health records in the US from 2009-2011. *J Diabetes Complications.* 2016;30(2):212-20.

91. Brochu M, Starling RD, Tchernof A, Matthews DE, Garcia-Rubi E, Poehlman ET. Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2378-84.
92. Bonora E, Del Prato S, Bonadonna RC, Gulli G, Solini A, Shank ML, et al. Total body fat content and fat topography are associated differently with in vivo glucose metabolism in nonobese and obese nondiabetic women. *Diabetes.* 1992;41(9):1151-9.
93. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes.* 1996;45(5):633-8.
94. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes.* 1992;41(7):826-34.
95. Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahan MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21 Suppl 1(0 1):S1-27.
96. Diabetes Prevention Program Research G, Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374(9702):1677-86.
97. Chudyk A, Petrella RJ. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1228-37.
98. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ, Braun B, Chasan-Taber L, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(12):2282-303.
99. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2518-27.
100. Wing RR, Goldstein MG, Acton KJ, Birch LL, Jakicic JM, Sallis JF, Jr., et al. Behavioral science research in diabetes: lifestyle changes related to obesity, eating behavior, and physical activity. *Diabetes Care.* 2001;24(1):117-23.
101. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med.* 1998;49:235-61.
102. Ploug T, Galbo H, Richter EA. Increased muscle glucose uptake during contractions: no need for insulin. *Am J Physiol.* 1984;247(6 Pt 1):E726-31.
103. Richter EA, Ploug T, Galbo H. Increased muscle glucose uptake after exercise. No need for insulin during exercise. *Diabetes.* 1985;34(10):1041-8.
104. Braun B, Sharoff C, Chipkin SR, Beaudoin F. Effects of insulin resistance on substrate utilization during exercise in overweight women. *J Appl Physiol (1985).* 2004;97(3):991-7.
105. Zierath JR, Krook A, Wallberg-Henriksson H. Insulin action in skeletal muscle from patients with NIDDM. *Mol Cell Biochem.* 1998;182(1-2):153-60.
106. Bajpeyi S, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Hickner RC, et al. Effect of exercise intensity and volume on persistence of insulin sensitivity during training cessation. *J Appl Physiol (1985).* 2009;106(4):1079-85.
107. Cartee GD, Young DA, Sleeper MD, Zierath J, Wallberg-Henriksson H, Holloszy JO. Prolonged increase in insulin-stimulated glucose transport in muscle after exercise. *Am J Physiol.* 1989;256(4 Pt 1):E494-9.
108. Magkos F, Tsekouras Y, Kavouras SA, Mittendorfer B, Sidossis LS. Improved insulin sensitivity after a single bout of exercise is curvilinearly related to exercise energy expenditure. *Clin Sci (Lond).* 2008;114(1):59-64.
109. Wang X, Patterson BW, Smith GI, Kampelman J, Reeds DN, Sullivan SA, et al. A ~60-min brisk walk increases insulin-stimulated glucose disposal but has no effect on hepatic and adipose tissue insulin sensitivity in older women. *J Appl Physiol (1985).* 2013;114(11):1563-8.

110. Wojtaszewski JF, Nielsen JN, Richter EA. Invited review: effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2002;93(1):384-92.
111. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*. 2013;3(1):1-58.
112. Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(11):2977-82.
113. Nicholls S, Lundman P. The emerging role of lipoproteins in atherogenesis: beyond LDL cholesterol. *Semin Vasc Med*. 2004;4(2):187-95.
114. Mathieu P, Pibarot P, Larose E, Poirier P, Marette A, Despres JP. Visceral obesity and the heart. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(5):821-36.
115. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Alméras N, Lamarche Bt, Cantin B, et al. Hypertriglyceridemic waist: A useful screening phenotype in preventive cardiology? *Canadian Journal of Cardiology: Supplement B*. 2007;23(Supplement B):23B-31B.
116. Blackburn P, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Bergeron N, Prud'homme D, et al. Postprandial hyperlipidemia: another correlate of the "hypertriglyceridemic waist" phenotype in men. *Atherosclerosis*. 2003;171(2):327-36.
117. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, Bergeron J, Tremblay A, Bouchard C, et al. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes*. 1998;47(6):953-60.
118. Wideman L, Kaminsky LA, Whaley MH. Postprandial lipemia in obese men with abdominal fat patterning. *J Sports Med Phys Fitness*. 1996;36(3):204-10.
119. Zilvermit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*. 1979;60(3):473-85.
120. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298(3):299-308.
121. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298(3):309-16.
122. Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: Interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):22-33.
123. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*. 1978;240(15):1607-10.
124. 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(5):968-76.
125. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):144-53.
126. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med*. 2003;139(9):761-76.
127. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-84.
128. Poirier P, Lemieux I, Mauriège P, Dewailly E, Blanchet C, Bergeron J, et al. Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;45(3):363-7.
129. Giacchetti G, Faloia E, Mariniello B, Sardu C, Gatti C, Camilloni MA, et al. Overexpression of the renin-angiotensin system in human visceral adipose tissue in normal and overweight subjects. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):381-8.
130. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991-1006.
131. Janssen I. The public health burden of obesity in Canada. *Can J Diabetes*. 2013;37(2):90-6.
132. Anis AH, Zhang W, Bansback N, Guh DP, Amarsi Z, Birmingham CL. Obesity and overweight in Canada: an updated cost-of-illness study. *Obes Rev*. 2010;11(1):31-40.

133. Aitken RJ, Allman-Farinelli MA, King LA, Bauman AE. Current and future costs of cancer, heart disease and stroke attributable to obesity in Australia - a comparison of two birth cohorts. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2009;18(1):63-70.
134. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999;282(16):1523-9.
135. Li C, Ford ES, Zhao G, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Prev Med.* 2010;51(1):18-23.
136. Freedhoff Y, Sharma AM. *Best weight: a practical guide to office-based obesity management*: Canadian Obesity Network; 2010.
137. Sutin AR, Stephan Y, Terracciano A. Weight Discrimination and Risk of Mortality. *Psychol Sci.* 2015;26(11):1803-11.
138. Alberga AS, Edache IY, Forhan M, Russell-Mayhew S. Weight bias and health care utilization: a scoping review. *Prim Health Care Res Dev.* 2019;20:e116.
139. Emerging Risk Factors C, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011;377(9771):1085-95.
140. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):369-81.
141. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol.* 1977;39(3):452-8.
142. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67(5):968-77.
143. Plourde B, Sarrazin JF, Nault I, Poirier P. Sudden cardiac death and obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(9):1099-110.
144. Glenn DJ, Wang F, Nishimoto M, Cruz MC, Uchida Y, Holleran WM, et al. A murine model of isolated cardiac steatosis leads to cardiomyopathy. *Hypertension.* 2011;57(2):216-22.
145. Barbosa JA, Rodrigues AB, Mota CC, Barbosa MM, Simoes e Silva AC. Cardiovascular dysfunction in obesity and new diagnostic imaging techniques: the role of noninvasive image methods. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:287-95.
146. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2013;309(1):71-82.
147. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(15):1683-701.
148. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(5):305-13.
149. Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, et al. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation.* 2016;133(7):639-49.
150. Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation.* 2015;132(17):1639-47.
151. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation.* 2012;126(10):1301-13.
152. report" PAGAC. Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. *Nutr Rev.* 2009/01/31 ed. Washington, Dc : US2009. p. 114-20.

153. Van Camp SP, Peterson RA. Cardiovascular complications of outpatient cardiac rehabilitation programs. *JAMA*. 1986;256(9):1160-3.
154. Cohen-Solal A, Carré Fo. Guide pratique des épreuves d'effort cardiorespiratoires. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2009.
155. Wasserman K, Wasserman K. Principles of exercise testing and interpretation : including pathophysiology and clinical applications. 5th ed. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
156. Raghuvveer G, Hartz J, Lubans DR, Takken T, Wiltz JL, Mietus-Snyder M, et al. Cardiorespiratory Fitness in Youth: An Important Marker of Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(7):e101-e18.
157. Hill AV, Lupton H. Muscular Exercise, Lactic Acid, and the Supply and Utilization of Oxygen. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1923;os-16(62):135-71.
158. Bouchard C, Daw EW, Rice T, Perusse L, Gagnon J, Province MA, et al. Familial resemblance for VO₂max in the sedentary state: the HERITAGE family study. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(2):252-8.
159. Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, et al. Familial aggregation of VO₂(max) response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* (1985). 1999;87(3):1003-8.
160. Rankinen T, Sarzynski MA, Ghosh S, Bouchard C. Are there genetic paths common to obesity, cardiovascular disease outcomes, and cardiovascular risk factors? *Circ Res*. 2015;116(5):909-22.
161. Zeiher J, Ombrellaro KJ, Perumal N, Keil T, Mensink GBM, Finger JD. Correlates and Determinants of Cardiorespiratory Fitness in Adults: a Systematic Review. *Sports Med Open*. 2019;5(1):39.
162. Despres JP. Physical Activity, Sedentary Behaviours, and Cardiovascular Health: When Will Cardiorespiratory Fitness Become a Vital Sign? *Can J Cardiol*. 2016;32(4):505-13.
163. Myers J, McAuley P, Lavie CJ, Despres JP, Arena R, Kokkinos P. Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57(4):306-14.
164. Bouchard C, Blair SN, Katzmarzyk PT. Less Sitting, More Physical Activity, or Higher Fitness? *Mayo Clin Proc*. 2015;90(11):1533-40.
165. Kulinski JP, Khera A, Ayers CR, Das SR, de Lemos JA, Blair SN, et al. Association between cardiorespiratory fitness and accelerometer-derived physical activity and sedentary time in the general population. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(8):1063-71.
166. Bornaards CM, Twisk JW, Van Mechelen W, Snel J, Kemper HC. A longitudinal study on smoking in relationship to fitness and heart rate response. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(5):793-800.
167. Baumeister SE, Finger JD, Glaser S, Dorr M, Markus MR, Ewert R, et al. Alcohol consumption and cardiorespiratory fitness in five population-based studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(2):164-72.
168. Kaczynski AT, Manske SR, Mannell RC, Grewal K. Smoking and physical activity: a systematic review. *Am J Health Behav*. 2008;32(1):93-110.
169. Shikany JM, Jacobs DR, Jr., Lewis CE, Steffen LM, Sternfeld B, Carnethon MR, et al. Associations between food groups, dietary patterns, and cardiorespiratory fitness in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(6):1402-9.
170. Twisk JW, Kemper HC, van Mechelen W, Post GB. Which lifestyle parameters discriminate high- from low-risk participants for coronary heart disease risk factors. Longitudinal analysis covering adolescence and young adulthood. *J Cardiovasc Risk*. 1997;4(5-6):393-400.
171. Heidemann C, Scheidt-Nave C, Richter A, Mensink GB. Dietary patterns are associated with cardiometabolic risk factors in a representative study population of German adults. *Br J Nutr*. 2011;106(8):1253-62.
172. Lahoz-García N, García-Hermoso A, Milla-Tobarra M, Díez-Fernández A, Soriano-Cano A, Martínez-Vizcaíno V. Cardiorespiratory Fitness as a Mediator of the Influence of Diet on Obesity in Children. *Nutrients*. 2018;10(3):358.

173. Fogelholm M, Malmberg J, Suni J, Santtila M, Kyrolainen H, Mantysaari M. Waist circumference and BMI are independently associated with the variation of cardio-respiratory and neuromuscular fitness in young adult men. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(6):962-9.
174. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613.
175. Lakoski SG, Barlow CE, Farrell SW, Berry JD, Morrow JR, Jr., Haskell WL. Impact of body mass index, physical activity, and other clinical factors on cardiorespiratory fitness (from the Cooper Center longitudinal study). *Am J Cardiol*. 2011;108(1):34-9.
176. Arena R, Myers J, Guazzi M. The future of aerobic exercise testing in clinical practice: is it the ultimate vital sign? *Future Cardiol*. 2010;6(3):325-42.
177. Sallis R. Developing healthcare systems to support exercise: exercise as the fifth vital sign. *Br J Sports Med*. 2011;45(6):473-4.
178. Coleman KJ, Ngor E, Reynolds K, Quinn VP, Koebnick C, Young DR, et al. Initial validation of an exercise "vital sign" in electronic medical records. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(11):2071-6.
179. Sallis RE. Exercise is medicine and physicians need to prescribe it! *British Journal of Sports Medicine*. 2009;43(1):3-4.
180. Arena R, Harrington RA, Despres JP. A message from modern-day healthcare to physical activity and fitness: welcome home! *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;57(4):293-5.
181. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *Jama*. 2009;301(19):2024-35.
182. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, et al. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation*. 2011;123(13):1377-83.
183. Blair SN. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *Br J Sports Med*. 2009;43(1):1-2.
184. Faselis C, Doumas M, Pittaras A, Narayan P, Myers J, Tsimploulis A, et al. Exercise capacity and all-cause mortality in male veterans with hypertension aged ≥ 70 years. *Hypertension*. 2014;64(1):30-5.
185. Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet*. 2013;381(9864):394-9.
186. Church TS, Cheng YJ, Earnest CP, Barlow CE, Gibbons LW, Priest EL, et al. Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):83-8.
187. Fogelholm M. Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. *Obes Rev*. 2010;11(3):202-21.
188. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003;108(13):1554-9.
189. Arsenault BJ, Lachance D, Lemieux I, Almeras N, Tremblay A, Bouchard C, et al. Visceral adipose tissue accumulation, cardiorespiratory fitness, and features of the metabolic syndrome. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1518-25.
190. Lavie CJ, Church TS, Milani RV, Earnest CP. Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31(3):137-45.
191. Kawano M, Shono N, Yoshimura T, Yamaguchi M, Hirano T, Hisatomi A. Improved cardio-respiratory fitness correlates with changes in the number and size of small dense LDL: randomized controlled trial with exercise training and dietary instruction. *Intern Med*. 2009;48(1):25-32.
192. Aspenes ST, Nilsen TI, Skaug EA, Bertheussen GF, Ellingsen O, Vatten L, et al. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1465-73.
193. Swank AM, Horton J, Fleg JL, Fonarow GC, Keteyian S, Goldberg L, et al. Modest increase in peak VO₂ is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):579-85.
194. Myers J, Arena R, Franklin B, Pina I, Kraus WE, McInnis K, et al. Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(24):3144-61.

195. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934.
196. Myers J, Voodi L, Umann T, Froelicher VF. A survey of exercise testing: methods, utilization, interpretation, and safety in the VAHCS. *J Cardiopulm Rehabil*. 2000;20(4):251-8.
197. Binder RK, Wonisch M, Corra U, Cohen-Solal A, Vanhees L, Saner H, et al. Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(6):726-34.
198. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* (1985). 1986;60(6):2020-7.
199. États-Unis. Public Health Services. Office of the Surgeon G, National Center for Chronic Disease P, Health P, President's Council on Physical F, Sports, États-Unis. Public Health Service. Office of the Surgeon G, et al. *Physical activity and health : a report of the Surgeon General - Chapter 3*. Atlanta, Ga.: U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, The President's Council on Physical Fitness and Sports; 1996.
200. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104(14):1694-740.
201. Brawner CA, Ehrman JK, Schairer JR, Cao JJ, Keteyian SJ. Predicting maximum heart rate among patients with coronary heart disease receiving beta-adrenergic blockade therapy. *Am Heart J*. 2004;148(5):910-4.
202. Fox SM, 3rd, Naughton JP, Haskell WL. Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Ann Clin Res*. 1971;3(6):404-32.
203. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *Jama*. 1999;281(6):524-9.
204. Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, Brant LJ, Talbot LA, Wright JG, et al. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation*. 2005;112(5):674-82.
205. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz CN, Lauer MS, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med*. 2005;353(5):468-75.
206. Barstow TJ. Characterization of VO₂ kinetics during heavy exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1994;26(11):1327-34.
207. Paterson DH, Whipp BJ. Asymmetries of oxygen uptake transients at the on- and offset of heavy exercise in humans. *J Physiol*. 1991;443:575-86.
208. Sahlin K, Ren JM, Broberg S. Oxygen deficit at the onset of submaximal exercise is not due to a delayed oxygen transport. *Acta Physiol Scand*. 1988;134(2):175-80.
209. Lukin L, Ralston HJ. Oxygen deficit and repayment in exercise. *Int Z Angew Physiol*. 1962;19:183-93.
210. Amon KW, Richards KL, Crawford MH. Usefulness of the postexercise response of systolic blood pressure in the diagnosis of coronary artery disease. *Circulation*. 1984;70(6):951-6.
211. McHam SA, Marwick TH, Pashkow FJ, Lauer MS. Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: an independent correlate of angiographic coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):754-9.
212. Ranadive SM, Fahs CA, Yan H, Rossow LM, Agiovlasitis S, Fernhall B. Heart rate recovery following maximal arm and leg-ergometry. *Clin Auton Res*. 2011;21(2):117-20.
213. Pierpont GL, Voth EJ. Assessing autonomic function by analysis of heart rate recovery from exercise in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 2004;94(1):64-8.
214. Gibbons RJ. Abnormal heart-rate recovery after exercise. *Lancet*. 2002;359(9317):1536-7.
215. Lipinski MJ, Vetrovec GW, Froelicher VF. Importance of the first two minutes of heart rate recovery after exercise treadmill testing in predicting mortality and the presence of coronary artery disease in men. *Am J Cardiol*. 2004;93(4):445-9.
216. Lauer MS, Froelicher V. Abnormal heart-rate recovery after exercise. *Lancet*. 2002;360(9340):1176-7.
217. Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P, American Heart Association Council on Clinical Cardiology SoECR, Prevention. Exercise testing in asymptomatic adults: a statement for professionals from the

American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation*. 2005;112(5):771-6.

218. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1951-8.

219. Cheng YJ, Lauer MS, Earnest CP, Church TS, Kampert JB, Gibbons LW, et al. Heart rate recovery following maximal exercise testing as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in men with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2052-7.

220. Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing and prognosis. Novel markers and predictive instruments. *Cardiol Clin*. 2001;19(3):401-14.

221. Littleton SW. Impact of obesity on respiratory function. *Respirology*. 2012;17(1):43-9.

222. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(2 Pt 2):S49-55.

223. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis*. 1975;112(2):219-49.

224. Surgeon General's Report on Physical Activity and Health. *JAMA*. 1996;276(7):522-.

225. Church TS, Barlow CE, Earnest CP, Kampert JB, Priest EL, Blair SN. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(11):1869-76.

226. Fagard RH. Physical activity in the prevention and treatment of hypertension in the obese. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(11 Suppl):S624-30.

227. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med*. 1999;130(2):89-96.

228. Hill JO, Melanson EL. Overview of the determinants of overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31(11 Suppl):S515-21.

229. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1345-54.

230. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R, Leon AS, Skinner JS, Rao DC, et al. Fitness alters the associations of BMI and waist circumference with total and abdominal fat. *Obes Res*. 2004;12(3):525-37.

231. Ross R, Katzmarzyk PT. Cardiorespiratory fitness is associated with diminished total and abdominal obesity independent of body mass index. *International Journal of Obesity [Internet]*. 2003; 27:[204-10 pp.]. Available from: <https://www.nature.com/articles/802222.pdf>.

232. Wong SL, Katzmarzyk P, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Cardiorespiratory fitness is associated with lower abdominal fat independent of body mass index. *Medicine and science in sports and exercise*. 2004;36(2):286-91.

233. Ortega FB, Tresaco B, Ruiz JR, Moreno LA, Martin-Matillas M, Mesa JL, et al. Cardiorespiratory fitness and sedentary activities are associated with adiposity in adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(6):1589-99.

234. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS, Jr., et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *Jama*. 1999;282(16):1547-53.

235. Lynch NA, Nicklas BJ, Berman DM, Dennis KE, Goldberg AP. Reductions in visceral fat during weight loss and walking are associated with improvements in VO₂ max. *J Appl Physiol (1985)*. 2001;90(1):99-104.

236. Paré A, Dumont M, Lemieux I, Brochu M, Alméras N, Lemieux S, et al. Is the relationship between adipose tissue and waist girth altered by weight loss in obese men? *Obes Res*. 2001;9(9):526-34.

237. 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.

238. Kay SJ, Fiatarone Singh MA. The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature. *Obes Rev*. 2006;7(2):183-200.

239. Verheggen RJ, Maessen MF, Green DJ, Hermus AR, Hopman MT, Thijssen DH. A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obes Rev*. 2016;17(8):664-90.
240. Radovanovic S, Kocic S, Gajovic G, Radevic S, Milosavljevic M, Niciforovic J. The impact of body weight on aerobic capacity. *Med Glas (Zenica)*. 2014;11(1):204-9.
241. Bonney E, Ferguson G, Smits-Engelsman B. Relationship between Body Mass Index, Cardiorespiratory and Musculoskeletal Fitness among South African Adolescent Girls. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(6).
242. Setty P, Padmanabha B, Doddamani B. Correlation between obesity and cardio respiratory fitness. *Int J Med Sci Public Health*. 2013;2(2):300-4.
243. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev*. 2017;35:200-21.
244. Roh E, Choi KM. Health Consequences of Sarcopenic Obesity: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:332.
245. Martinez-Huenschullán SF, Tam CS, Ban LA, Ehrenfeld-Slater P, McLennan SV, Twigg SM. Skeletal muscle adiponectin induction in obesity and exercise. *Metabolism*. 2020;102:154008.
246. Meex RCR, Blaak EE, van Loon LJC. Lipotoxicity plays a key role in the development of both insulin resistance and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes. *Obes Rev*. 2019;20(9):1205-17.
247. Levine ME, Crimmins EM. The impact of insulin resistance and inflammation on the association between sarcopenic obesity and physical functioning. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(10):2101-6.
248. Tanner CJ, Barakat HA, Dohm GL, Pories WJ, MacDonald KG, Cunningham PR, et al. Muscle fiber type is associated with obesity and weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(6):E1191-6.
249. Smeuninx B, McKendry J, Wilson D, Martin U, Breen L. Age-Related Anabolic Resistance of Myofibrillar Protein Synthesis Is Exacerbated in Obese Inactive Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3535-45.
250. Fisher G, Windham ST, Griffin P, Warren JL, Gower BA, Hunter GR. Associations of human skeletal muscle fiber type and insulin sensitivity, blood lipids, and vascular hemodynamics in a cohort of premenopausal women. *Eur J Appl Physiol*. 2017;117(7):1413-22.
251. Kriketos AD, Pan DA, Lillioja S, Cooney GJ, Baur LA, Milner MR, et al. Interrelationships between muscle morphology, insulin action, and adiposity. *Am J Physiol*. 1996;270(6 Pt 2):R1332-9.
252. Krotkiewski M, Bjorntorp P. Muscle tissue in obesity with different distribution of adipose tissue. Effects of physical training. *Int J Obes*. 1986;10(4):331-41.
253. Lillioja S, Young AA, Culter CL, Ivy JL, Abbott WG, Zawadzki JK, et al. Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest*. 1987;80(2):415-24.
254. Marin P, Andersson B, Krotkiewski M, Bjorntorp P. Muscle fiber composition and capillary density in women and men with NIDDM. *Diabetes Care*. 1994;17(5):382-6.
255. Alway SE, Myers MJ, Mohamed JS. Regulation of satellite cell function in sarcopenia. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:246.
256. Goodpaster BH, Theriault R, Watkins SC, Kelley DE. Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss. *Metabolism*. 2000;49(4):467-72.
257. He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to muscle fiber type in type 2 diabetes and obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):817-23.
258. Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR, Simoneau JA. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am J Physiol*. 1999;277(6):E1130-41.
259. Simoneau JA, Veerkamp JH, Turcotte LP, Kelley DE. Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. *FASEB J*. 1999;13(14):2051-60.
260. Simoneau JA, Bouchard C. Skeletal muscle metabolism and body fat content in men and women. *Obes Res*. 1995;3(1):23-9.
261. English KL, Paddon-Jones D. Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):34-9.

262. Chuang SY, Hsu YY, Chen RC, Liu WL, Pan WH. Abdominal Obesity and Low Skeletal Muscle Mass Jointly Predict Total Mortality and Cardiovascular Mortality in an Elderly Asian Population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(8):1049-55.
263. Mathus-Vliegen EM. Obesity and the elderly. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):533-44.
264. Elmoselhi A. *Cardiology : an integrated approach*. [New York, N.Y.]: McGraw-Hill Education; 2018. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2224>
265. Mohrman DE, Heller LJ. *Cardiovascular physiology*. New York: McGraw-Hill, Education/Medical; 2018. Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2432>
266. Ekblom B, Hermansen L. Cardiac output in athletes. *J Appl Physiol*. 1968;25(5):619-25.
267. Otto CM. *The practice of clinical echocardiography*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2012.
268. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *Can J Cardiol*. 2017;33(11):1342-433.
269. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(12):1167.
270. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor A, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
271. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321-60.
272. Voigt JU, Cvijic M. 2- and 3-Dimensional Myocardial Strain in Cardiac Health and Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):1849-63.
273. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S, Vanoverschelde JL, Kasprzak J, Greis C, et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(3):292-301.
274. Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, Sjøli B, Smiseth O, Edvardsen T, et al. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019;17(1):18.
275. Baliga RR, Haas GJ. *Management of heart failure. Volume 1, Medical*. London: Springer; 2015. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1062744>
276. Dumesnil JG, Shoucri RM. Effect of the geometry of the left ventricle on the calculation of ejection fraction. *Circulation*. 1982;65(1):91-8.
277. Adda J, Mielot C, Giorgi R, Cransac F, Zirphile X, Donal E, et al. Low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite normal ejection fraction is associated with severe left ventricular dysfunction as assessed by speckle-tracking echocardiography: a multicenter study. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2012;5(1):27-35.
278. Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, van der Kley F, Marsan NA, Klautz RJ, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J*. 2009;30(24):3037-47.
279. Donal E, Masclé S, Brunet A, Thebault C, Corbineau H, Laurent M, et al. Prediction of left ventricular ejection fraction 6 months after surgical correction of organic mitral regurgitation: the value of exercise echocardiography and deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(11):922-30.
280. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004;110(19):3081-7.
281. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev*. 2008;88(2):389-419.

282. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zaca V, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011;30(1):71-83.
283. Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;104(10):1398-401.
284. Hare JL, Brown JK, Marwick TH. Association of myocardial strain with left ventricular geometry and progression of hypertensive heart disease. *Am J Cardiol*. 2008;102(1):87-91.
285. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2(5):356-64.
286. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Troughton RW, Tang WH, Thomas JD, et al. Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2074-81.
287. Cramer M, Doevendans P, Boeck B, Melman P, Sieswerda G, Teske A. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound [Internet]*. 2007; 5(1):[1-19 pp.]. Available from: <https://cardiovascularultrasound.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1476-7120-5-27.pdf>.
288. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673-80.
289. Biering-Sorensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Zeeberg Iversen A, Galatius S, Fritz-Hansen T, et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):58-65.
290. Stokke TM, Hasselberg NE, Smedsrud MK, Sarvari SI, Haugaa KH, Smiseth OA, et al. Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function: Comparison Between Ejection Fraction and Strain. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):942-54.
291. Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C, Suramelašvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev*. 2009;5(2):133-48.
292. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(3):167-205.
293. Pibarot P, Dumesnil JG. Improving assessment of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(3):169-80.
294. Ng AC, Delgado V, Bertini M, Antoni ML, van Bommel RJ, van Rijnsoever EP, et al. Alterations in multidirectional myocardial functions in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking analysis. *Eur Heart J*. 2011;32(12):1542-50.
295. Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:27.
296. Gorcsan J, 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1401-13.
297. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(3):234-43.
298. Ferferieva V, Van den Bergh A, Claus P, Jasaityte R, Veulemans P, Pellens M, et al. The relative value of strain and strain rate for defining intrinsic myocardial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302(1):H188-95.
299. Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ernande L, Loufoua J, Augeul L, et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):914-21.
300. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(2):H792-9.

301. Jasaityte R, Heyde B, D'Hooge J. Current state of three-dimensional myocardial strain estimation using echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(1):15-28.
302. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1444-60.
303. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(19):1903-14.
304. Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(3):726-30.
305. Marciniak A, Sutherland GR, Marciniak M, Claus P, Bijmens B, Jahangiri M. Myocardial deformation abnormalities in patients with aortic regurgitation: a strain rate imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(1):112-9.
306. Poulsen SH, Hjortshøj S, Korup E, Poenitz V, Espersen G, Søgaard P, et al. Strain rate and tissue tracking imaging in quantitation of left ventricular systolic function in endurance and strength athletes. *Scand J Med Sci Sports*. 2007;17(2):148-55.
307. D'Andrea A, De Corato G, Scarafilo R, Romano S, Reigler L, Mita C, et al. Left atrial myocardial function in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: a two-dimensional speckle strain study. *Br J Sports Med*. 2008;42(8):696-702.
308. Richand V, Lafitte S, Reant P, Serri K, Lafitte M, Brette S, et al. An ultrasound speckle tracking (two-dimensional strain) analysis of myocardial deformation in professional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;100(1):128-32.
309. Rodriguez Flores M, Aguilar Salinas C, Piche ME, Auclair A, Poirier P. Effect of bariatric surgery on heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(8):567-79.
310. Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, Burke GL, Bild DE, Tracy RP, et al. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):266-74.
311. Kosmala W, Jellis CL, Marwick TH. Exercise limitation associated with asymptomatic left ventricular impairment: analogy with stage B heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(3):257-66.
312. Holland DJ, Marwick TH, Haluska BA, Leano R, Hordern MD, Hare JL, et al. Subclinical LV dysfunction and 10-year outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2015;101(13):1061-6.
313. Ho JE, McCabe EL, Wang TJ, Larson MG, Levy D, Tsao C, et al. Cardiometabolic Traits and Systolic Mechanics in the Community. *Circ Heart Fail*. 2017;10(5).
314. Leung M, Xie M, Durmush E, Leung DY, Wong VW. Weight Loss with Sleeve Gastrectomy in Obese Type 2 Diabetes Mellitus: Impact on Cardiac Function. *Obes Surg*. 2016;26(2):321-6.
315. Kosmala W, O'Moore-Sullivan T, Plaksej R, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. Improvement of left ventricular function by lifestyle intervention in obesity: contributions of weight loss and reduced insulin resistance. *Diabetologia*. 2009;52(11):2306-16.
316. Piche ME, Clavel MA, Auclair A, Rodriguez-Flores M, O'Connor K, Garceau P, et al. Early benefits of bariatric surgery on subclinical cardiac function: Contribution of visceral fat mobilization. *Metabolism*. 2021;119:154773.
317. Serrano-Ferrer J, Crendal E, Walther G, Vinet A, Duteil F, Naughton G, et al. Effects of lifestyle intervention on left ventricular regional myocardial function in metabolic syndrome patients from the RESOLVE randomized trial. *Metabolism*. 2016;65(9):1350-60.
318. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R, et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3).
319. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic

Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535-e78.

320. Chang SA, Kim HK, Kim DH, Kim JC, Kim YJ, Kim HC, et al. Left ventricular twist mechanics in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy: assessment with 2D speckle tracking echocardiography. *Heart*. 2010;96(1):49-55.

321. van Dalen BM, Kauer F, Michels M, Soliman OI, Vletter WB, van der Zwaan HB, et al. Delayed left ventricular untwisting in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1320-6.

322. van Dalen BM, Kauer F, Soliman OI, Vletter WB, Michels M, ten Cate FJ, et al. Influence of the pattern of hypertrophy on left ventricular twist in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2009;95(8):657-61.

323. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, Shiota T, Deserranno D, Popovic ZB, et al. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation*. 2006;113(21):2524-33.

324. Roșca M, Popescu BA, Beladan CC, Călin A, Muraru D, Popa EC, et al. Left atrial dysfunction as a correlate of heart failure symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(10):1090-8.

325. Wang J, Buergler JM, Veerasamy K, Ashton YP, Nagueh SF. Delayed untwisting: the mechanistic link between dynamic obstruction and exercise tolerance in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(14):1326-34.

326. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(8):651-8.

327. Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, D'Hooge J, Thijs L, Fagard RH, et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J*. 2008;29(16):2014-23.

328. Liu JH, Chen Y, Yuen M, Zhen Z, Chan CW, Lam KS, et al. Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:22.

329. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res*. 2014;164(4):345-56.

330. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Despres JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010.

331. 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.

332. Csige I, Ujvarosy D, Szabo Z, Lorincz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3407306.

333. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6-19.

334. Kitzman DW, Lam CSP. Obese Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype: From Pariah to Central Player. *Circulation*. 2017;136(1):20-3.

335. Alpert MA, Terry BE, Mulekar M, Cohen MV, Massey CV, Fan TM, et al. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss. *The American journal of cardiology*. 1997;80(6):736-40.

336. Kenchaiah S, Sesso HD, Gaziano JM. Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. *Circulation*. 2009;119(1):44-52.

337. Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, Katzmarzyk PT, Tuomilehto J. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio on the risk of heart failure. *Circulation*. 2010;121(2):237-44.

338. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005;294(3):334-41.

339. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, Tousoulis D, Katsilambros N, Stefanadis C. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(13):1343-50.
340. Lilly LS, Harvard Medical S. Pathophysiology of heart disease : a collaborative project of medical students and faculty. Edition 6. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
341. Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, Milani RV, Ventura HO. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(1):45-56.
342. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;56(4):369-81.
343. Oktay AA, Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Gilliland YE, Shah S, et al. Current Perspectives on Left Ventricular Geometry in Systemic Hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59(3):235-46.
344. Fukushima A, Lopaschuk GD. Cardiac fatty acid oxidation in heart failure associated with obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861(10):1525-34.
345. Lavie CJ, Sharma A, Alpert MA, De Schutter A, Lopez-Jimenez F, Milani RV, et al. Update on Obesity and Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58(4):393-400.
346. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(2):93-102.
347. See R, Abdullah SM, McGuire DK, Khera A, Patel MJ, Lindsey JB, et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):752-9.
348. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, Turer AT, Berry JD, Das SR, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(9):E439-47.
349. Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, Turer AT, Rame JE, Das SR, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):800-7.
350. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci*. 2001;321(4):225-36.
351. de Simone G, Izzo R, De Luca N, Gerds E. Left ventricular geometry in obesity: Is it what we expect? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(10):905-12.
352. Piche ME, Tchernof A, Despres JP. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases. *Circ Res*. 2020;126(11):1477-500.
353. Rider OJ, Cox P, Tyler D, Clarke K, Neubauer S. Myocardial substrate metabolism in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(7):972-9.
354. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e228.
355. Pandey A, LaMonte M, Klein L, Ayers C, Psaty BM, Eaton CB, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(9):1129-42.
356. Abbasi SA, Hundley WG, Bluemke DA, Jerosch-Herold M, Blankstein R, Petersen SE, et al. Visceral adiposity and left ventricular remodeling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(7):667-76.
357. Despres JP, Lamarche B. Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardiovascular disease. *Nutr Res Rev*. 1993;6(1):137-59.
358. Hirose K, Nakanishi K, Daimon M, Sawada N, Yoshida Y, Iwama K, et al. Impact of insulin resistance on subclinical left ventricular dysfunction in normal weight and overweight/obese Japanese subjects in a general community. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):22.
359. Pandey A, Allen NB, Ayers C, Reis JP, Moreira HT, Sidney S, et al. Fitness in Young Adulthood and Long-Term Cardiac Structure and Function: The CARDIA Study. *JACC Heart Fail*. 2017;5(5):347-55.
360. Mandsager K, Harb S, Cremer P, Phelan D, Nissen SE, Jaber W. Association of Cardiorespiratory Fitness With Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing. *JAMA Netw Open*. 2018;1(6):e183605.

361. Pandey A, Cornwell WK, 3rd, Willis B, Neeland IJ, Gao A, Leonard D, et al. Body Mass Index and Cardiorespiratory Fitness in Mid-Life and Risk of Heart Failure Hospitalization in Older Age: Findings From the Cooper Center Longitudinal Study. *JACC Heart Fail.* 2017;5(5):367-74.
362. Graves KD, Miller PM. Behavioral medicine in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Behav Modif.* 2003;27(1):3-25.

Annexe A – Protocoles d'épreuve d'effort populaires avec la charge de travail et la demande métabolique associées

METs	Ergocycle	Protocles sur tapis roulant							
		Bruce modifié Paliers de 3 minutes		Bruce Paliers de 3 minutes		Naughton Paliers de 2 minutes		Naughton modifié Paliers de 2 minutes	
21	Pour un poids de 70 Kg 1 WATT = 6,1 Kpm/min	MPH	Pente (%)	MPH	Pente (%)				
20		6,0	22	6,0	22				
19									
18		5,5	20	5,5	20				
17									
16									
15	Kpm/min	5,0	18	5,0	18				
14	15000							MPH	Pente (%)
13	1350	4,2	16	4,2	16			3,0	25,0
12								3,0	22,5
11		1200							3,0
10	1050	3,4	14	3,4	14			3,0	17,5
9	900					MPH	Pente (%)	3,0	15,0
8						2	17,5	3,0	12,5
7		750	2,5	12	2,5	12	2	14,0	3,0
6	600							3,0	7,5
5	450	1,7	10	1,7	10	2	10,5	2,0	10,5
4	300					2	7,0	2,0	7,0
3		1,7	5			2	3,5	2,0	3,5
2	150	1,7	0			2	0	1,5	0
1						1	0	1	0

MPH : mile par heure, Kpm : kilogramme-poids par mètre. Adapté et traduit de Fletcher GF et coll. (2013), *Exercise standards for testing and training : a scientific statement from the American Heart Association.*

Annexe B – Échelle de Borg modifiée

PERCEPTION DE L'EFFORT



0 Rien du tout
0,5 Très très facile
1 Très facile
2 Facile



3 Moyen
4 Un peu difficile
5 Difficile



6 Plus difficile
7 Très difficile

8

9 Très très difficile



10 Maximum