



Université de Montréal

Relationship between cognitive function, exercise parameters and cardiovascular disease risk factors in obese subjects compared to healthy controls

Relations entre les fonctions cognitives, les paramètres d'effort et les facteurs de risque cardiovasculaire chez des sujets obèses comparés à des sujets sains

Par

Nicolas Handfield

Département de Kinésiologie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de M.Sc  
en Sciences de l'Activité Physique

©, Septembre 2018

## Résumé

Les relations entre les fonctions cognitives (FCog), les variables d'effort maximal et les facteurs de risques cardiovasculaires ont été peu étudiées chez des sujets obèses. Les objectifs de notre étude étaient: 1) de comparer les FCog chez des sujets obèses ayant une aptitude aérobie plus ou moins grande (HF-OB et LF-OB) aux FCog de sujets sains appariés par l'âge (SSAA) et 2) de trouver des prédicteurs indépendants des FCog parmi les variables d'effort et les facteurs de risques cardiovasculaires mesurés. Quarante-neuf sujets obèses et 14 SSAA ont été recrutés. Les participants ont effectué un test d'effort cardiopulmonaire incrémental maximal (avec mesure d'échanges gazeux et bioimpédance cardiographique) sur ergocycle. Les FCog ont été mesurées à l'aide d'une batterie de tests neuropsychologiques. Les sujets obèses étaient divisés en deux groupes selon que leur  $\dot{V}O_{2pic}/$ masse maigre était au-dessus ou en-dessous de la médiane du  $\dot{V}O_{2pic}/$ masse maigre du groupe (HF-OB ou LF-OB, respectivement). La flexibilité, la vitesse de traitement et la mémoire à court-terme n'étaient pas statistiquement différentes entre les HF-OB et les SSAA et ces deux groupes démontraient de meilleures performances dans ces domaines que les LF-OB. Les SSAA avaient de meilleures performances aux tests d'inhibition que les LF-OB et les HF-OB. En résumé, une plus grande aptitude aérobie chez des sujets obèses était associée à des FCog préservées dans tous les domaines évalués, sauf l'inhibition.

Mots-clés : cognition, aptitude aérobie, facteurs de risques cardiovasculaires, obésité, âge moyen

## Abstract

The relationship between cognitive function (CF), peak exercise parameters and cardiovascular risk factors has been poorly studied in obese subjects (OB). The goals of this study were: 1) to compare CF in higher-fitness and lower-fitness OB (HF-OB and LF-OB) vs. age-matched healthy controls (AMHC) according to their aerobic fitness level ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) and 2) to find independent predictors of CF within the measured cardiovascular risk factors and peak exercise parameters. Forty nine OB and 14 AMHC were recruited. Maximal cardiopulmonary exercise test (with gas exchange analysis and impedance cardiography) was performed during an incremental ergocycle test. As well, CF was measured with a neuropsychological test battery. Obese subjects were divided into 2 groups according to the median  $\dot{V}O_{2peak}$  divided by lean body mass ( $\dot{V}O_{2peak}/LBM$ ): the obese lower-fitness (LF-OB, n=22) and the obese higher-fitness (HF-OB, n=27). Cognitive flexibility, processing speed and short-term memory were not statistically different in HF-OB vs. AMHC and those two groups showed better performances in these domains when compared to the LF-OB group. The AMHC group performed better in tests measuring inhibition compared to the LF-OB and HF-OB groups. In summary, higher aerobic fitness in obese subjects was associated with preserved CF in every evaluated domains except for inhibition.

Keywords : cognition, aerobic fitness, cardiovascular risk factors, humans, middle-aged

# Table des matières

1. Introduction.....	p.14
2. Recension des écrits.....	p.15
2.1. Épidémiologie de l'obésité.....	p.15
2.1.1. Définition et critères de l'obésité.....	p.15
2.1.2. Prévalence de l'obésité.....	p.17
2.1.3. Mortalité associée à l'obésité.....	p.17
2.1.4. Morbidités associées à l'obésité.....	p.19
2.1.5. Coûts en santé dus à l'obésité.....	p.22
2.2. Modifications cardiaques chez le sujet obèse au repos.....	p.22
2.2.1. Modifications cardiaques structurelles.....	p.22
2.2.2. Modifications cardiaques fonctionnelles.....	p.24
2.3. Fonction cardiorespiratoire du sujet obèse à l'effort aigu.....	p.25
2.3.1. Fonction cardiaque du sujet obèse à l'effort aigu.....	p.25
2.3.2. Fonction respiratoire du sujet obèse à l'effort aigu.....	p.26
2.4. Effets de l'entraînement sur la fonction cardiopulmonaire à l'effort du sujet obèse.....	p.27

2.4.1. Effets de l'entraînement sur la fonction cardiaque.....	p.27
2.4.2. Effets de l'entraînement sur la fonction pulmonaire.....	p.28
2.5. Fonction cognitive, obésité et aptitude aérobie.....	p.31
2.5.1. Associations entre l'obésité et les fonctions cognitives.....	p.31
2.5.2. Associations entre les morbidités associées à l'obésité et les fonctions cognitives.....	p.32
2.5.3. Associations entre l'aptitude aérobie et les fonctions cognitives..	p.39
3. Expérimentation.....	p.43
3.1. Article.....	p.43
3.1.1. Contribution personnelle.....	p.43
3.1.2. Objectifs.....	p.44
3.1.3. Hypothèses.....	p.44
3.2. Discussion générale.....	p.64
3.3. Conclusion.....	p.64
4. Références bibliographiques.....	p.66
5. Annexe.....	p.77

## Liste des tableaux

Table I.....p.56

Table II.....p.59

Table SI.....p.77

## Liste des sigles et abréviations

AVC: Accidents vasculaires cérébraux

DASH: Diète antihypertensive

FCo: Fonctions cognitives

HDL: Lipoprotéines à haute densité

HF-OB: Sujets obèses ayant une aptitude aérobie plus élevée

HVG: Hypertrophie ventriculaire gauche

IMC: Indice de masse corporelle

Kg/m<sup>2</sup>: Kilogrammes par mètres au carré

LDL: Lipoprotéines à basse densité

LF-OB: Sujets obèses ayant une aptitude aérobie moins élevée

MCV: Maladies cardiovasculaires

NO synthases: Synthases du monoxyde d'azote

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

$\dot{Q}c$ : Débit cardiaque

SSAA: Sujets sains appariés par l'âge

VES: Volume d'éjection systolique

$\dot{V}O_2$ pic /masse maigre: Prélèvement pic de dioxygène normalisé par la masse maigre

VD: Ventricule droit

$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ : équivalent ventilatoire du dioxyde de carbone

VG: Ventricule gauche

VLDL: Lipoprotéines à très basse densité

## List of abbreviations

ACE: Angiotensin-converting enzyme

AMHC: Age-matched healthy controls

ANOVA: Analysis of variance

BMI: Body mass index

BTPS: Body temperature and pressure saturated

C(a-v)O<sub>2</sub>: Arterio-venous difference in dioxygen

CABG: Coronary artery bypass graft

CF: Cognitive functions

CI: Cardiac index

CO: Cardiac output

CPET: Cardiopulmonary exercise test

DBP: Diastolic blood pressure

D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System

DSST: Digit Symbol Substitution Test

ECG: Electrocardiogram

EPIC Centre: Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Centre

FM: Fat mass

GDS: Geriatric depression scale

HDL: High-density lipoprotein

HF: Higher-fitness obese subjects

HF-OB: Higher-fitness obese subjects

HR: Heart rate

IBM: International Business Machines

LCWI: Left cardiac work index

LDL: Low-density lipoprotein

LF: Lower-fitness obese subjects

LF-OB: Lower-fitness obese subjects

LVM: Left ventricular mass

MANCOVA: Multiple analysis of covariances

MMSE: Mini-mental state examination

OB: Obese subjects

OUES : Oxygen uptake efficiency slope

PETCO<sub>2</sub>: End-tidal pressure of CO<sub>2</sub>

PPO: Peak power output

PTCA: Percutaneous transluminal coronary angioplasty

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test

RER: Respiratory exchange ratio

SBP: Systolic blood pressure

SD: Standard deviation

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

STPD: Standard temperature, pressure, dry

TMT: Trail Making Test

$\dot{V}CO_2$ : Carbon dioxide production

$\dot{V}E$ : Ventilation per minute

$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ : ventilatory equivalent for carbon dioxide

$\dot{V}O_2$ : Oxygen uptake

$\dot{V}O_{2peak}/LBM$ : Peak oxygen uptake normalised by lean body mass

VT: Ventilatory threshold

## Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier la totalité des gens qui travaillent à l'Institut de Cardiologie de Montréal et au Centre Épic. Chacun d'entre eux contribue de façon indispensable au fonctionnement de l'établissement et ils ont tous, par conséquent, contribué à l'élaboration de ce mémoire. Bien sûr, certains d'entre eux ont contribué d'une manière plus directe et plus substantielle que d'autres et je tiens à les remercier tout particulièrement. Merci à Vincent Gremeaux, Gabriel Lapierre et Ève Normandin. Nous n'avons pas eu la chance de se rencontrer, mais vos travaux ont servi de fondation et de modèle au mien. Merci également à Mathieu Gayda, Jonathan Tremblay, Martin Juneau, Louis Bherer, Anil Nigam et Daniel Gagnon pour leur expertise et leur disponibilité. S'ils n'avaient pas été là pour répondre à mes questions, ainsi que pour corriger et recorriger cet ouvrage, il n'aurait jamais pu atteindre la qualité qu'il a maintenant. Merci à Julie Lalongé, assistante de recherche au Centre ÉPIC. Sans ses capacités d'organisation, son enthousiasme et son travail acharné, le laboratoire de recherche du Dr. Gayda ne pourrait tout simplement pas fonctionner. Merci également à Maxime Boidin, Antoine Thiébaud, Saule Gascon, Mélissa-Anne Blain, Ghislain Lapierre, Alexandra Piché, Arthur Guillaume, Marie-Odile Francoeur, Hadiatou Barry, Parya Behzadi, Geoff Coombs, Samuel Moreault et Virginie Marcoux-Clément pour leur amitié, leur support moral et leur compagnie durant les deux ans de ma maîtrise. Pour bien des étudiants, la maîtrise est malheureusement synonyme d'isolation. Grâce à eux, ce ne fut pas mon cas. Merci à Julie Veilleux, Benoît Lachance et Aissatou Sidibe de m'avoir formé en

électrocardiographie à l'effort et avoir répondu à mes occasionnelles questions sur le sujet. Merci enfin à Paula A.B. Ribeiro, Laurence Desjardins, Christine Gagnon et Antoine Langeard de m'avoir aidé à naviguer dans le complexe univers des statistiques. Sans l'apport de toutes ces personnes que j'ai eu le privilège de côtoyer pendant les deux années de ma maîtrise, je n'aurais jamais pu compléter celle-ci. À vous tous, je dis merci et vous souhaite le meilleur.

Nicolas Handfield

# 1. Introduction

La prévalence de l'obésité a atteint des proportions épidémiques en Amérique du Nord [1]. Il est bien connu que l'obésité est associée à des conséquences négatives sur la santé cardiométabolique, telles que l'augmentation de l'incidence et de la sévérité de l'hypertension artérielle, du diabète de type II et des dyslipidémies [2]. Cependant, l'obésité est également associée à un déclin cognitif accéléré dans des populations âgées entre 46 et 75 ans [3, 4], ce qui est particulièrement important dans le contexte du vieillissement de la population en Amérique du Nord, puisque le vieillissement est également associé à un déclin cognitif [5]. L'association de ces deux facteurs pourrait par conséquent mener à une augmentation marquée de la prévalence des déficiences cognitives et des démences, ce qui imposerait un lourd fardeau sur le système de santé nord-américain [6]. Il importe donc d'explorer les mécanismes du déclin cognitif dans un contexte d'obésité ainsi que les méthodes de prévention et de traitement de ce déclin cognitif. Certaines études ont observé un effet positif de l'augmentation de la pratique régulière d'activité physique et de l'aptitude aérobie maximale sur la cognition chez des sujets âgés de 55 à 80 ans [7], y compris dans un échantillon obèse [8]. Ces améliorations de la cognition semblent se faire dans les mêmes domaines qui sont typiquement associés négativement à l'obésité et au vieillissement [9]. De plus, les bienfaits cardiométaboliques de l'augmentation de la pratique régulière d'activité physique et de l'aptitude aérobie maximale semblent toucher beaucoup d'aspects négativement associés à l'obésité [9]. Cette opposition suggère que l'augmentation de la pratique régulière d'activité physique et de l'aptitude aérobie maximale pourrait être une piste de prévention et de traitement du déclin cognitif dans un contexte d'obésité. Cependant, une évaluation

étendue des différents domaines de la cognition chez des sujets obèses ayant une grande aptitude aérobie maximale comparés à des sujets sains d'aptitude aérobie maximale similaire et des sujets obèses ayant une aptitude aérobie maximale moindre n'a jamais encore été accomplie. C'est cet aspect que l'article de ce mémoire se propose d'explorer.

## 2. Recension des écrits

### 2.1. Épidémiologie de l'obésité

#### 2.1.1. Définition et critères de l'obésité

L'obésité est définie comme la présence d'une quantité excessive de tissu adipeux chez un individu. Le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), la mesure du tour de taille et la mesure de la masse grasse sont les principales méthodes employées pour déterminer s'il y a présence d'obésité chez une personne [10].

L'IMC est calculé en divisant le poids corporel (en kilogrammes) par le carré de la taille (en mètres) du sujet. Chez les adultes, un IMC entre 18,5 et 24,9  $\text{kg/m}^2$  correspond à un sujet non obèse, un IMC entre 25 et 29,9  $\text{kg/m}^2$  correspond à de l'embonpoint ou surpoids et un IMC plus grand ou égal à 30  $\text{kg/m}^2$  correspond à de l'obésité [10]. Dans l'obésité, un IMC entre 30 et 34,9  $\text{kg/m}^2$  correspond à de l'obésité légère ou de classe I, entre 35 et 39,9  $\text{kg/m}^2$ , de l'obésité modérée ou de classe II et à 40  $\text{kg/m}^2$  et plus, on parle d'obésité sévère ou de classe III [10]. Malgré sa grande popularité dans la littérature scientifique et dans les milieux cliniques, l'IMC a plusieurs limitations. Premièrement, le calcul de l'IMC ne prend pas en compte la composition corporelle

d'une personne, c'est-à-dire qu'il ne fait pas la différence entre la masse maigre (les muscles, les os, l'eau) et la masse grasse. Ainsi, les individus ayant un poids normal mais une quantité excessive de masse grasse, ce qui peut arriver si la personne a, par exemple, une masse musculaire réduite, ne seront pas classifiés comme obèses. Inversement, les adultes ayant peu de masse grasse mais étant très musculeux peuvent être classifiés comme obèses alors qu'ils ne le sont pas. Ces situations sont assez courantes : en effet, dans une méta-analyse réunissant 32 études et incluant près de 32 000 sujets, l'IMC avait une sensibilité de 50% pour identifier une adiposité excessive, c'est-à-dire que la moitié des sujets déterminés comme étant obèses par d'autres moyens n'ont pas été identifiés comme tels par le calcul de l'IMC [11]. De plus, l'IMC ne fait pas la différence entre le gras sous-cutané et le gras viscéral. La différence est importante, puisque plusieurs études ayant utilisé des techniques d'imagerie telles que la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique, des techniques qui permettent de différencier les deux types de gras chez un individu, ont démontré clairement que l'adiposité viscérale est associée à des problèmes de santé métaboliques plus sévères que l'adiposité sous-cutanée [12-14].

Le tour de taille est une méthode simple et peu onéreuse de mesurer l'obésité abdominale. Malgré sa simplicité, cette technique a été démontrée comme ayant de très bonnes corrélations avec la tomodensitométrie [15], les risques de maladies cardiovasculaires et la mortalité [16]. Lean et al. ont fait une étude portant sur 904 hommes et 1014 femmes du Royaume-Uni afin de déterminer quelles mesures de tour de taille corrélaient le mieux avec les valeurs seuil d'embonpoint et d'obésité de l'IMC. D'après leur étude, les valeurs corrélant le mieux avec les valeurs de 25 et 30 kg/m<sup>2</sup> de

l'IMC étaient respectivement 94 et 102 cm chez les hommes et 80 et 88 cm chez les femmes [17].

La dernière méthode de mesure de l'obésité consiste à mesurer la composition corporelle (masse maigre et masse grasse essentiellement) par diverses méthodes telles que la tomodynamométrie, l'imagerie par résonance magnétique ou encore l'analyse de l'impédance bioélectrique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) suggère les valeurs seuil d'obésité de >25% de gras corporel pour les hommes et >35% de gras corporel pour les femmes pour les techniques d'analyse de composition corporelle [10].

### 2.1.2. Prévalence de l'obésité

Selon l'OMS, l'obésité a presque triplé à l'échelle planétaire entre 1975 et 2016; à cette dernière date, plus de 650 millions d'adultes étaient obèses et 1,9 milliards d'adultes étaient en surpoids [1]. À l'échelle nationale (excepté les territoires), Statistiques Canada estimait en 2008 que 15 682 063 Canadiens (61,9% de la population totale) étaient en surpoids et 6 359 050 d'entre eux (25,1% de la population totale) étaient obèses. La prévalence du surpoids atteint des proportions encore plus alarmantes chez les Canadiens plus âgés : chez les 65 ans et plus, les pourcentages de surpoids et d'obésité montent à 72,7% et 29,2% respectivement [18].

### 2.1.3. Mortalité associée à l'obésité

Il a été estimé que le risque relatif de mort subite cardiaque dans un échantillon obèse était 40 fois plus élevé que dans un échantillon témoin non-obèse [19, 20]. Bien qu'une association constante entre l'IMC et le taux de mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire ait été observée à travers les recherches sur le sujet [21, 22], beaucoup moins d'études se sont penchées sur le lien entre la mortalité et d'autres mesures de l'obésité. Cependant, plusieurs études ont trouvé une association entre une distribution davantage abdominale de la masse adipeuse (estimée par le ratio tour de taille sur tour de hanches, ou Ratio Taille/Hanches) et un taux de mortalité toutes causes confondues plus élevé [23-25]. De plus, une étude de Spataro et al. a tenté de trouver une association entre la composition corporelle (estimée par prise de plis cutanés et calculs d'estimation de la composition corporelle) de 1707 hommes âgés entre 40 et 55 ans au début de l'étude et leur taux de mortalité sur 22 ans [26]. Ils n'ont pas trouvé d'associations entre leurs mesures et le taux de mortalité sur les 14 premières années, mais toutes leurs variables adipométriques à l'exception du pli du triceps étaient significativement associées à un taux de mortalité cardiovasculaire plus élevé durant les 15 à 22 années du suivi [26]. Enfin, Lee, Blair & Jackson ont mesuré le pourcentage de gras corporel par prise de plis cutanés et/ou pesée hydrostatique de 21925 hommes âgés entre 30 et 83 ans [27]. Les chercheurs ont trouvé une relation directe entre la quantité de masse adipeuse corporelle et les taux de mortalité cardiovasculaire toutes causes confondues [27].

### 2.1.3. Morbidités associées à l'obésité

L'obésité est connue pour augmenter les risques de problèmes de santé aux niveaux métabolique et cardiovasculaire, réduisant significativement la qualité de vie de ceux qui en sont affectés [2]. Au niveau métabolique, l'obésité augmente les risques de diabète de type II, de dyslipidémies et de syndrome métabolique [2, 28-35]. Au niveau cardiovasculaire, l'obésité augmente les risques d'hypertension artérielle, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de maladies cardiovasculaires (MCV), surtout la maladie coronarienne [36].

Le diabète de type II est un trouble métabolique initialement caractérisé par de l'insulino-résistance et de l'hyperinsulinémie et éventuellement par de l'intolérance au glucose et de l'hyperglycémie. L'obésité est associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline et à une augmentation de l'insulinémie, ce qui mène à une augmentation chronique de la glycémie [9] et donc au diabète de type II [37]. Le diabète de type II est associé à plusieurs comorbidités de l'obésité. Entre autres, l'insulino-résistance et l'hyperinsulinémie affectent la fonction rénale, augmentant la réabsorption du sodium. Ceci augmente le volume sanguin et, par conséquent, la pression artérielle [38]. Ce trouble métabolique est également associé à une augmentation de l'épaisseur de l'intima-média [39]. L'épaisseur de l'intima-média est un facteur de risques cardiovasculaires et un marqueur de l'athérosclérose subclinique [40]. Le diabète de type II est également l'un des critères diagnostiques du syndrome métabolique [41]. Enfin, le diabète de type II est un facteur de risque cardiovasculaire [28].

Les dyslipidémies sont des anomalies dans les niveaux sériques de lipides. Chez les sujets obèses ou ayant un syndrome métabolique, les dyslipidémies typiques sont des niveaux élevés de triglycérides et de lipoprotéines à basse et très basse densité (cholestérol LDL et VLDL) ainsi que des niveaux bas de lipoprotéines à haute densité (cholestérol HDL) [42, 43]. Les dyslipidémies chez les sujets obèses sont fréquemment associées à plusieurs autres comorbidités, telles que le diabète de type II, l'hypertension et des états pro-inflammatoires et pro-coagulants [44]. De plus, les effets de l'hypercholestérolémie sur les cellules endothéliales mènent à l'inhibition des NO synthases, favorisant ainsi la dysfonction endothéliale [45]. Comme le diabète de type II, les dyslipidémies sont l'un des critères diagnostiques du syndrome métabolique et sont associées à une augmentation de l'épaisseur de l'intima-média [39, 41]. Enfin, les dyslipidémies augmentent les risques de maladies cardiovasculaires [28].

L'une des premières adaptations physiologiques liées à l'obésité est une augmentation du volume sanguin, ce qui entraîne une augmentation de la pression artérielle et l'incidence d'hypertension artérielle [46]. L'hypertension artérielle est définie comme une pression artérielle systolique de 140 mmHg ou plus ou une pression artérielle diastolique de 90 mmHg ou plus lors d'une mesure en clinique ou (de plus de 135/85 mm Hg lorsque pris en mesure ambulatoire sur 24H) [47]. L'hypertension, seule et lorsque combinée à l'obésité, est associée à des modifications structurelles et fonctionnelles délétères au niveau des reins, du cœur et du système vasculaire [39, 48]. Au niveau vasculaire, l'hypertension est même un déterminant connu de l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-media [49]. Comme l'obésité et les autres comorbidités décrites plus haut, l'hypertension est l'un des critères diagnostiques du syndrome métabolique

[41]. L'hypertension est l'une des voies principales par lesquelles l'obésité augmente les risques de maladies cardiovasculaires [28, 50, 51]. L'une des hypothèses concernant la relation entre l'obésité et les maladies cardiovasculaires est que l'obésité est associée à une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, une élévation de l'activité du système nerveux sympathique, une augmentation de la rétention de sodium au niveau rénal et une augmentation des niveaux sanguins systémiques de procoagulants [51]. L'action combinée de ces mécanismes contribue à l'augmentation du débit cardiaque, de la dysfonction endothéliale et de la rigidification artérielle [51]. Il est également possible que l'hypertension, particulièrement l'hypertension systolique dont l'obésité est un facteur de risque et qui augmente la pression pulsée (la différence entre la pression systolique et diastolique), augmente le stress pulsatile sur la paroi aortique [52]. Ceci accélérerait la dégradation de l'élastine de cette paroi et, par conséquent, entraînerait une rigidification artérielle accrue [52]. Un autre facteur potentiel de rigidification artérielle pourrait être l'accumulation dans l'organisme des sous-produits du métabolite final de la glycation avancée (AGEs en anglais). Les personnes atteintes de diabète de type II (dont l'obésité augmente les risques) ont un taux systémique plus élevé d'AGEs, possiblement en raison de l'hyperglycémie chronique qui caractérise cette condition et de la dysfonction rénale qui l'accompagne souvent. Les AGEs favoriseraient la réticulation des protéines de collagène, leur faisant ainsi perdre de leur élasticité et entraînant la rigidification des parois artérielles [53, 54].

Un individu présentant à la fois une adiposité excessive (surtout au niveau viscéral), une pression artérielle élevée et une dysrégulation glycémique et/ou lipidique est considérée comme ayant un syndrome métabolique [41]. Comme chacun des critères

définissant ce syndrome est en lui-même un facteur de risques cardiovasculaires, le fait d'être atteint du syndrome métabolique augmente grandement les risques de maladies cardiovasculaires [28, 36].

Au niveau cardiovasculaire, l'IMC est positivement corrélé aux incidences à long-terme de maladies cardiovasculaires (MCV) en général et de maladie coronarienne en particulier ainsi que d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), et ce, à la fois de par son influence sur l'hypertension, le diabète de type II et les dyslipidémies et indépendamment de ces facteurs [36]. Il a également été estimé que chaque unité supplémentaire d'IMC augmentait les risques d'AVC ischémique et hémorragique de 4% et 6%, respectivement [55, 56].

Ainsi, on peut voir que les morbidités associées à l'obésité sont étroitement corrélées les unes aux autres. Ce réseau d'associations rend très difficile l'isolation et la quantification de l'impact de l'obésité ou d'une morbidité associée à celle-ci, ainsi que l'identification des mécanismes par lesquels l'une ou l'autre de ces variables influencent l'individu.

#### 2.1.4. Coûts en santé causés par l'obésité

En plus de ses effets délétères sur l'individu, l'obésité est également un fardeau économique important au niveau sociétal. En effet, en 2006, il a été estimé que l'obésité avait coûté 3,9 milliards de dollars en coûts de soins de santé directs (hospitalisations, médicaments, visites chez le médecin et aux services d'urgence, etc.) à la société

canadienne et 3,2 milliards de dollars en coûts indirects (coûts liés à l'incapacité et à la perte de productivité en raison de la maladie ou du décès prématuré) [6].

## 2.2. Modifications cardiaques chez le sujet obèse au repos

### 2.2.1. Modifications cardiaques structurelles

L'obésité entraîne plusieurs modifications au niveau de la structure cardiaque. Cela est entre autres causés par le fait que l'obésité entraîne une augmentation des besoins métaboliques et de la consommation totale de dioxygène au quotidien [57, 58]. Afin de répondre à ces plus grands besoins métaboliques, il y a augmentation du débit cardiaque ( $\dot{Q}_c$  : en L/min) et du volume d'éjection systolique (VES : en mL) [46, 57]. Afin de faciliter cette augmentation chronique de débit sanguin et de VES, l'une des premières adaptations physiologiques liées à l'obésité sera une augmentation du volume sanguin [46, 59]. En effet, l'augmentation du volume sanguin peut faciliter le retour veineux, augmenter la pré-charge et la contractilité via la loi de Frank-Starling et contribue à une augmentation du  $\dot{Q}_c$  et du VES au repos chez des sujets obèses [46, 60]. Ces changements constituent une réponse compensatoire efficace à l'obésité à court-terme, mais peuvent devenir nocifs et contribuer à la dysfonction cardiaque à mesure que l'obésité progresse en sévérité et en durée [46].

De fait, l'augmentation de la pré-charge chronique induite par un  $\dot{Q}_c$  et un volume sanguin plus élevés entraîne un agrandissement graduel du diamètre interne du ventricule gauche (VG) avec épaissement minimal de la paroi ventriculaire, ce qui mène à long-terme à une hypertrophie ventriculaire gauche excentrique (HVGE) [61, 62]. En plus de

son association directe avec l'augmentation de la masse du VG [62-64], l'obésité peut également entraîner des modifications cardiaques structurelles indirectement, par le biais de l'hypertension, dont l'obésité augmente la prévalence. Effectivement, l'hypertension augmente la résistance périphérique et la post-charge, ce qui mène à une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique (HVG) [61]. Ainsi, lorsqu'il y a présence d'obésité et d'hypertension chez un individu, un double fardeau est exercé sur le cœur, entraînant de l'hypertrophie simultanément excentrique et concentrique, ce qui augmente drastiquement le risque de plusieurs maladies cardiovasculaires [61].

Bien que l'IMC soit un prédicteur indépendant de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et que celle-ci soit particulièrement présente dans les échantillons ayant une obésité morbide, la prévalence d'HVG chez le sujet obèse semble être plus dépendante de la durée de l'obésité et de la répartition du tissu adipeux (viscéral versus sous-cutané) que de la sévérité de l'obésité [65].

### 2.2.2. Modifications cardiaques fonctionnelles

L'obésité est associée à des impacts négatifs sur les fonctions diastolique [62, 66] et systolique du VG [62]. La fonction diastolique est affectée au début de l'obésité et, à mesure que celle-ci progresse, la fonction systolique est également affectée [61, 67, 68].

Plusieurs études échocardiographiques ont observé un allongement du temps de relaxation iso-volumétrique et une altération des paramètres de remplissage ventriculaire [69]. Ces altérations de la relaxation et de la compliance ventriculaires traduisent une dysfonction diastolique [69, 70]. Il semblerait également que l'HVG, dont il a été

question au chapitre précédent, ait un rôle à jouer à la fois dans les dysfonctions diastolique et systolique. Effectivement, l'HVG, concentrique ou excentrique, s'accompagne de modifications au niveau de la compliance et de la relaxation du VG dès les débuts de son développement [71].

La dysfonction systolique, elle, ne survient que plus tard dans le développement de l'obésité, lorsque l'hypertrophie ne parvient plus à compenser l'augmentation de la pré-charge [68, 71]. Comme l'HVG, la dysfonction systolique dépend à la fois de la sévérité de l'obésité et de la durée de celle-ci [70, 71]. Des preuves de dyssynchronie du VG (un manque de synchronisme dans la contraction musculaire des différentes parois du ventricule lors de la systole [72]) ont également été observées chez des participants obèses dans l'étude de Purushottam et al. [73]. Cela est d'intérêt puisque la dyssynchronie du VG est un prédicteur indépendant de la dysfonction myocardique dans le plan longitudinal, un des aspects de la fonction systolique cardiaque, dans un échantillon atteint du syndrome métabolique [74].

La sévérité de l'obésité est également corrélée à une fonction contractile du ventricule droit (VD) proportionnellement amoindrie. En effet, l'augmentation de l'IMC est positivement associée à la sévérité de la dysfonction du VD chez le sujet obèse [75].

## 2.3. Fonction cardiorespiratoire du sujet obèse à l'effort aigu

### 2.3.1. Fonction cardiaque du sujet obèse à l'effort aigu

Les quelques études qui se sont penchées sur les effets de l'obésité sur la fonction cardiaque à l'effort l'ont fait sur des échantillons ne dépassant pas 60 ans, à l'exception de l'étude de Gayda et al [76]. Gayda et al. ont observé, chez 54 sujets obèses âgés de 46 à 75 ans, une association positive entre l'aptitude aérobie et la fonction cardiaque lors d'un test d'effort maximal incrémental sur ergocycle [76]. Chez des sujets obèses atteints du syndrome métabolique âgés de  $49 \pm 2$  ans, Fournier et al. ont observé une dysfonction systolique à l'effort [77]. Cette dysfonction à l'effort précédait dans le temps la dysfonction systolique de repos observable dans un tel échantillon [77].

Également, Vella et al. rapportaient un index cardiaque, un  $\dot{Q}c$  et un VES à l'effort plus élevés chez de jeunes adultes obèses par rapport à des sujets sains de même âge [78]. Par rapport aux mesures de repos, les sujets obèses montraient également une plus grande augmentation absolue du  $\dot{Q}c$  et du VES lorsque comparés aux sujets sains. Cette information est importante parce qu'elle implique que l'élévation du  $\dot{Q}c$  et du VES à l'effort ne sont pas uniquement causées par des valeurs de repos plus élevées chez les obèses versus les sujets sains [61]. Cela suggère également que, en plus de la dysfonction systolique précédemment mentionnée, les sujets obèses pourraient avoir une capacité d'extraction de dioxygène musculaire à l'effort diminuée par rapport aux sujets sains [78].

### 2.3.2. Fonction respiratoire du sujet obèse à l'effort aigu

L'obésité a plusieurs effets sur la fonction respiratoire à l'effort. Tout d'abord, l'augmentation de la masse corporelle augmente le coût en dioxygène des activités physiques chez le sujet obèse lorsque comparé au sujet non-obèse, même à vélo, une activité généralement recommandée pour les sujets obèses en raison du fait que le poids du corps est supporté par l'appareil [79]. De plus, le coût en dioxygène de la respiration chez le sujet obèse à l'effort augmente de façon disproportionnée par rapport à celui qui est observé chez des sujets non-obèses [80-83] et on observe dans cette population un patron de respiration superficielle et rapide caractéristique de celle-ci [84, 85].

Ce phénomène peut s'expliquer par plusieurs mécanismes. Tout d'abord, les muscles inspiratoires doivent fournir un effort supplémentaire pour faire prendre de l'expansion aux poumons et à la cage thoracique lorsque celle-ci est alourdie par la présence de matière adipeuse [86-88]. L'effort requis des muscles inspiratoires est encore exacerbé par la réduction de la compliance des poumons et de la cage thoracique présente chez les sujets obèses [89].

Cette augmentation du coût en dioxygène de la respiration est également causée par des mécaniques respiratoires différentes de celles du sujet non-obèse. En effet, à cause de la capacité résiduelle fonctionnelle réduite chez les sujets obèses comparés à des sujets sains, l'augmentation du volume courant doit se faire par une augmentation du volume pulmonaire télé-inspiratoire plutôt que par une réduction du volume pulmonaire télé-expiratoire, comme c'est le cas chez le sujet sain [90, 91]. Ceci contribue à une augmentation du coût en oxygène de la respiration parce que ce patron respiratoire

entraîne une augmentation supplémentaire de la résistance mécanique du système respiratoire [90, 91].

L'augmentation du coût en dioxygène de la respiration chez les sujets obèses est importante parce qu'elle est associée à des facteurs limitant la capacité d'effort. En effet, ce paramètre a été associé à la présence de dyspnée à l'effort chez des femmes obèses [82, 92] et à une augmentation des perceptions subjectives d'effort et d'essoufflement dans un échantillon d'hommes obèses [81].

## 2.4. Effets de l'entraînement sur la fonction cardiopulmonaire à l'effort du sujet obèse

### 2.4.1. Effets de l'entraînement sur la fonction cardiaque

L'entraînement aérobic est connu pour avoir des bénéfices multiples sur la fonction cardiaque chez l'obèse. Suite à un programme de 6 mois visant à augmenter la pratique de marche et de vélo à faible intensité chez 50 femmes obèses d'âge moyen, principalement par déplacement actif, Eriksson et al. ont observé une amélioration de la fonction systolique du VD [93]. L'étude d'Eriksson et al., ainsi que deux autres, ont également constaté une amélioration de la fonction systolique du VG [93-95]. L'étude de Gondoni et al. a obtenu ce résultat suite à seulement 3 semaines d'entraînement aérobic et en résistance combiné à une diète hypocalorique chez 15 sujets obèses [94]. L'étude de Wirth a conclu qu'un entraînement aérobic combiné à une diète hypocalorique chez 22 sujets obèses entraîne une amélioration de la fonction systolique du VG plus distincte que celle observée dans un groupe de 21 sujets obèses ne suivant que la diète hypocalorique

[95]. Une amélioration de la fonction diastolique du VG a également été observée suite à des entraînements aérobies chez des sujets obèses [96, 97].

Ainsi, les études s'étant concentrées sur les effets de l'entraînement aérobic dans des échantillons obèses ont observé des améliorations des fonctions systoliques du VD et VG et des améliorations de la fonction diastolique du VG. Cela est particulièrement intéressant puisque, comme nous l'avons déjà vu, les effets directs et indirects de l'obésité entraînent des dysfonctions du VG et du VD.

#### 2.4.2. Effets de l'entraînement sur la fonction pulmonaire

À notre connaissance, les effets de l'exercice aérobic chronique sur la fonction respiratoire de sujets obèses d'âge moyen ou plus âgés n'ont pas encore été étudiés. Une étude s'est intéressée à ce sujet dans un échantillon de sujets obèses adultes ( $37 \pm 5$  ans) après un protocole de 12 semaines combinant une intervention nutritionnelle et de l'entraînement aérobic et en résistance. Dans cette étude, Babb et al. ont observé des augmentations au repos de la capacité vitale forcée, de la capacité résiduelle fonctionnelle et du volume de réserve expiratoire post-entraînement [98].

Cette même étude constatait également chez les sujets obèses post-entraînement une augmentation du volume pulmonaire télé-expiratoire à l'effort, ce qui est indicatif d'un patron respiratoire plus proche de celui retrouvé chez des sujets sains non-obèses [98]. Enfin, les auteurs rapportent deux cas de limitation du flot expiratoire en moins, l'un à l'exercice sous-maximal et l'autre au pic d'exercice [98]. Cependant, ces résultats étaient possiblement causés par la perte de poids importante observée suite au protocole

plutôt qu'à l'entraînement lui-même. De plus, la taille d'échantillonnage réduite (n=9) de l'étude limite la capacité de celle-ci à être généralisée.

Mendelson et al. ont étudié les réponses ventilatoires à l'entraînement aérobie dans deux échantillons d'adolescents obèses (13,8±1,7 ans en 2012 et 14,5±1,7 ans en 2014). Les études rapportent elles aussi une augmentation du volume pulmonaire télé-expiratoire à l'effort sous-maximal suite à l'entraînement [99, 100]. L'IMC n'avait pas changé significativement suite aux entraînements, mais les données de l'étude de 2012 indiquent qu'il y avait eu perte significative de masse grasse dans l'échantillon, mais qu'elle avait été contrebalancée dans le calcul de l'IMC par une augmentation de la masse musculaire. Les données de l'étude de 2014 indiquaient un IMC préservé, mais sans indication de la masse grasse avant ou après l'entraînement cette fois. Par conséquent, dans ces études comme dans la précédente, il est impossible de déterminer si les changements de patron respiratoire de l'obèse à l'effort sont attribuables à l'entraînement ou à la perte de masse grasse.

Deux études ont également observé des effets de l'exercice chronique sur l'efficacité ventilatoire au 1<sup>er</sup> seuil ventilatoire (telle que mesurée par le  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ) de jeunes obèses à l'effort. Kaufman et al. rapportent une augmentation de l'efficacité ventilatoire suite à un entraînement aérobie de 8 semaines chez des sujets obèses de 10,8±0,6 ans par rapport à des sujets obèses appariés par l'âge, le sexe et l'échelle de Tanner ne s'étant pas entraînés [101]. L'étude de Prado et al. rapporte elle aussi une diminution du  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  au seuil ventilatoire anaérobique chez des sujets obèses d'âge similaire (10,2±0,2 ans) [102]. Dans cette étude, l'entraînement aérobie de 16 semaines était combiné à une diète hypocalorique. Les sujets obèses étaient comparés à

des sujets obèses ne suivant que la diète hypocalorique ainsi qu'à des sujets témoins de poids normal appariés par l'âge [102]. Dans l'étude de Kaufman et al., les sujets obèses ayant participé au programme d'entraînement et les sujets obèses témoins étaient d'IMC et de pourcentage de masse grasse similaires. Ces paramètres n'avaient pas changé à un degré statistiquement significatif post-entraînement [101]. Dans l'étude de Prado et al., les sujets obèses ayant suivi l'entraînement et la diète et les sujets obèses n'ayant suivi que la diète avaient un IMC, une masse maigre et une masse grasse similaires. Suite à l'intervention, les deux groupes avaient perdu de la masse grasse et maigre en quantités similaires et statistiquement significatives. Cependant, ni l'IMC, ni les masses grasse et maigre n'étaient statistiquement différents entre les deux groupes [102]. Ces résultats suggèrent que, contrairement à la modification des patrons respiratoires, l'amélioration de l'efficacité ventilatoire ne peut être attribuée à la perte de poids dans ces populations.

Dans la majorité des études comportant un entraînement aérobie sur des sujets obèses, une augmentation de l'aptitude aérobie maximale ( $\dot{V}O_{2pic}$ ) a été constatée [98, 99, 101-103] et la seule étude à ne pas rapporter de changement significatif de ce paramètre rapporte tout de même une augmentation de la performance au test à l'effort [100]. Ce résultat n'est pas surprenant considérant le fait que l'entraînement aérobie est connu pour augmenter l'aptitude aérobie à travers beaucoup d'autres populations.

En bref, l'exercice aérobie chronique chez le sujet obèse améliore l'aptitude aérobie maximale et l'efficacité ventilatoire. Il se peut aussi qu'il ait un effet positif sur le patron respiratoire du sujet obèse à l'effort, mais cet effet est potentiellement attribuable à la perte de poids.

## 2.5. Fonctions cognitives, obésité et aptitude aérobie

### 2.5.1. Associations entre l'obésité et les fonctions cognitives

L'impact de l'obésité sur les fonctions cognitives est un phénomène qui a été étudié à plusieurs reprises. Les études qui se sont penchées sur la question ont trouvé des associations négatives entre l'IMC et le fonctionnement cognitif global [104, 105], les compétences linguistiques [106], l'apprentissage verbal [3, 107], la mémoire à court-terme [4, 104], la mémoire à long-terme [4, 105, 107], la reconnaissance [107], la mémoire de travail [4], les facultés visuospatiales [4, 105, 106], la vitesse de traitement [3, 105], et, surtout, les fonctions exécutives [3, 4, 104-106, 108, 109]. D'autres mesures de l'obésité ont également été reliées à un déclin cognitif : le Ratio Taille/Hanches a été associé à de moins bonnes facultés visuospatiales et fonctions cognitives [110]. L'adiposité corporelle a été liée à une diminution des performances cognitives telles la mémoire à court-terme, la mémoire à long-terme, la mémoire de travail, la reconnaissance et les fonctions exécutives [111]. Certains résultats suggèrent également que l'obésité ne serait pas seulement associée à des fonctions cognitives réduites, mais également à un déclin cognitif accentué dans le temps. En effet, Cournot et al. ont étudié les données de 2 223 travailleurs en santé âgés entre 32 et 62 ans au début de l'étude. Les participants ont passé des tests neuropsychométriques testant l'apprentissage verbal, la vitesse de traitement et l'attention sélective (une composante des fonctions exécutives) en 1996 et 5 ans plus tard, en 2001. Lorsque les auteurs se sont penchés sur l'impact de l'IMC au début de l'étude et le déclin cognitif sur 5 ans, ils ont trouvé que l'IMC était négativement corrélé avec la progression temporelle des fonctions cognitives chez les sujets dans le cinquième quintile d'IMC de leur échantillon (l'IMC moyen dans le

quintile était  $30,5 \pm 2,8$ ) [3]. Les résultats de Sabia et al. suggèrent également un effet temporellement cumulatif sur le fonctionnement cognitif général, la mémoire à court-terme et les fonctions exécutives [104]. Il serait donc possible que le maintien d'un poids santé tout au long de la vie puisse être un facteur dans la prévention des déficits cognitifs qui apparaissent avec l'âge.

### 2.5.2. Associations entre les morbidités associées à l'obésité et les fonctions cognitives

Si les associations entre l'obésité et les différents domaines de la cognition sont relativement bien connues dans le milieu scientifique, la direction de ces associations et les mécanismes qui les sous-tendent sont très débattus. En effet, plusieurs hypothèses existent concernant l'effet de l'obésité sur la cognition. Certains associent ces déficits à une hypoperfusion cérébrale qui aurait des impacts délétères sur la santé cérébrale et qui serait causée par la dysfonction endothéliale et les atteintes aux fonctions cardiaques présentes dans l'obésité. D'autres soutiennent que le déclin cognitif associé à l'obésité est lié à l'état d'inflammation systémique chronique, car certains marqueurs inflammatoires périphériques, tels que l'interleukine-6, peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et moduler des processus inflammatoires centraux qui peuvent causer de la neurodégénérescence et accélérer le déclin cognitif [112]. D'autres encore ont soulevé la possibilité que les individus ayant des fonctions exécutives moins performantes, en particulier des capacités d'inhibition moindres, auraient davantage de difficulté à maintenir des habitudes de vie saines [113]. Ceci impliquerait que le déclin cognitif serait

responsable de l'augmentation de la prévalence et de la sévérité de l'obésité et non l'inverse. Il est également possible qu'une partie plus ou moins grande du déclin cognitif associé à l'obésité soit causée par l'impact des comorbidités associées à l'obésité plutôt qu'à l'obésité elle-même. En effet, les morbidités associées à l'obésité ont également des effets connus sur les domaines de la cognition.

Plusieurs études ont déterminé l'association entre la présence de diabète de type II, le taux de glycémie ou de résistance à l'insuline et la cognition. Plusieurs études ont observé des performances moindres chez des sujets diabétiques comparés à des sujets témoins dans les domaines de l'efficacité psychomotrice [114-117], l'apprentissage [114-117], la mémoire [114-119], la vitesse de traitement [118-120] et, surtout les fonctions exécutives [114-120]. Une étude ayant évalué l'association entre le taux sérique de fructosamine (utilisé comme estimateur de la glycémie à jeûn, une variable associée au diabète) et les fonctions cognitives a noté que la glycémie était négativement corrélée avec la performance à des tests mesurant la vitesse de traitement, la mémoire à long-terme, la vitesse perceptuelle et les fonctions exécutives [121]. Il est également possible que la résistance à l'insuline, un trait typique du diabète de type II, soit au moins en partie responsable du déclin cognitif lié au diabète de type II. En effet, une étude a démontré une corrélation négative entre la résistance à l'insuline et la mémoire à long-terme [122]. D'autres études ont également relevé que le possible rôle de la résistance à l'insuline centrale dans le déclin de la mémoire et des fonctions exécutives pourrait être attribuable à la richesse en récepteurs à l'insuline dans les régions du cerveau qui jouent un rôle important dans ces fonctions [105, 123, 124]. Ceci suggère que l'insuline serait un facteur critique dans leur fonctionnement [105, 123, 124].

Si la littérature sur l'association entre le diabète de type II et la cognition semble s'entendre pour dire que cette association est négative, il n'en va pas de même pour l'association entre les dyslipidémies et la cognition. En effet, les quelques études qui se sont penchées sur la question rapportent des résultats conflictuels. Plusieurs études rapportent une association positive entre divers marqueurs du profil lipidique et les fonctions cognitives dans divers domaines. Par exemple, Teunissen et al. ont étudié l'impact de taux sanguins plus élevés de précurseurs du cholestérol sur la cognition chez 144 individus âgés de 30 à 80 ans. Des taux sanguins plus élevés de ces précurseurs, indicateurs d'un haut taux de synthèse endogène de cholestérol, ont été associés à des performances moindres en apprentissage verbal [125]. Également, De Frias et al. ont observé un déclin de la connaissance verbale sur 10 ans chez 524 participants âgés entre 55 et 80 ans [126]. Dans un échantillon de 101 femmes âgées entre 60 et 70 ans au début de l'étude, Komulainen et al. ont observé que celles ayant de bas niveaux de cholestérol HDL étaient plus à risque de déclin cognitif dans le domaine de la mémoire lors du suivi de l'étude, 12 ans plus tard [127]. Dik et al. ont trouvé des résultats allant dans le même sens que ceux de Komulainen et al., cette fois dans un échantillon de 1183 sujets ayant un âge moyen de  $75 \pm 6,4$  ans. En effet, l'étude rapporte une association entre des niveaux réduits de cholestérol HDL et des performances cognitives moindres dans les domaines de la vitesse de traitement et des fonctions exécutives [121]. Cependant, la même étude n'a trouvé aucune corrélation entre des taux plus élevés de triglycérides sanguins et la cognition [121]. Cette absence de corrélation entre plusieurs marqueurs du profil lipidique et la cognition a été rapportée par d'autres études chez des individus âgés de  $76.3 \pm 5.8$  ans en moyenne [128] et  $36,7 \pm 0,4$  ans [129]. Cette dernière étude rapporte

également que des taux sanguins bas de cholestérol total et de cholestérol non-HDL étaient associés à une vitesse visuomotrice amoindrie chez les participants masculins de l'étude [129]. Ceci va à contresens des résultats présentés plus haut, puisque des taux plus bas de cholestérol total et de cholestérol non-HDL sont généralement vus comme indicateurs d'un bon profil lipidique. Cela dit, cette étude n'est pas la seule à rapporter de tels résultats. En effet, une autre étude a indiqué que des taux sériques plus élevés de cholestérol LDL, ainsi que des augmentations récentes de cholestérol total et LDL, était liées à une meilleure mémoire dans un échantillon de 326 femmes d'âge moyen de  $56,7 \pm 2,5$  ans [130]. Considérant la divergence des résultats concernant l'impact du profil lipidique sur la cognition, il est raisonnable de croire que celui-ci n'a pas un puissant effet direct sur les fonctions cognitives, puisqu'un tel effet donnerait sans doute lieu à des résultats plus convergents.

La littérature portant sur le lien entre l'hypertension et la cognition est également nébuleuse. Plusieurs études ont observé des relations négatives entre la tension artérielle et différents domaines de la cognition chez des sujets âgés de 43 ans et plus, notamment dans les domaines de l'apprentissage verbal [131], de la mémoire à long-terme [118], de la vitesse de traitement [118, 132], des fonctions exécutives [118]. Dans une étude sur un échantillon plus proche du nôtre, Wolf et al. ont observé chez 1814 participants de  $52,6 \pm 7,9$  ans d'âge moyen que l'hypertension était associée avec des performances de mémoire visuelle, de vitesse visuomotrice, d'organisation et de fonctions exécutives moindres et que cet effet était accentué chez les sujets présentant de l'obésité abdominale telle que mesurée par ratio taille/hanche [110]. Cela dit, d'autres études n'ont trouvé aucune association entre l'hypertension et la cognition chez des sujets âgés de plus de 65 ans,

dans des échantillons non-obèses [133, 134] comme obèses [121]. Une autre étude a trouvé une association positive entre la tension artérielle et les fonctions cognitives. L'étude a été conduite auprès de 750 sujets non-obèses âgés entre 70 et 85 ans qui étaient divisés en 4 catégories : un groupe de référence normotendu, un groupe d'hypertendus normalisés, un groupe d'hypertendus sans traitement et un groupe d'hypertendus réfractaires. Les résultats de l'étude indiquent que les sujets normotendus étaient ceux qui avaient performé le moins bien des quatre groupes dans les tests neuropsychométriques de l'étude qui testaient la fonction cognitive globale, la mémoire, la concentration et la rétention visuelle. Ainsi, chez les sujets âgés entre 70 et 85 ans de l'étude, on pouvait observer une courbe en J liant l'hypertension à la cognition : les sujets normotensifs montraient de moins bonnes performances cognitives que les sujets ayant une légère hypertension [135]. Deux autres études ont trouvé une relation parabolique entre la tension artérielle et la cognition des sujets: les sujets modérément hypertendus (140-159/90-99 mmHg [136]; pression artérielle systolique de 140 mmHg en moyenne [137]) montraient de meilleures fonctions cognitives que les sujets normotendus et les sujets davantage hypertendus (> 180/110 mmHg [136]; pression artérielle systolique moyenne de 180 mmHg [137]). À quelques exceptions près, les études portant sur l'association entre la tension artérielle et la cognition n'ont pas rapporté de relations très fortes entre les deux variables et la divergence des résultats nous porte à croire que l'effet de l'hypertension sur les fonctions cognitives, s'il existe, n'est pas important, comme pour les dyslipidémies.

Si les résultats des études portant sur l'association entre les dyslipidémies et la tension artérielle et la cognition sont peu convergents, il n'en va pas de même pour le lien

entre le syndrome métabolique et la cognition. En effet, la présence simultanée de diabète et de facteurs de risques cardiovasculaires a été liée à un déclin cognitif accentué, à une plus grande incidence de démences ainsi qu'à des changements structuraux et fonctionnels dans des systèmes cérébraux ayant des rôles importants pour la mémoire et les fonctions exécutives [138-141]. L'étude de Dik et al., qui portait sur la contribution des différentes composantes du syndrome métabolique sur la cognition chez des sujets d'âge moyen de  $75 \pm 6,4$  ans, rapporte que les 429 sujets ayant un syndrome métabolique performaient moins bien que les 754 sujets n'ayant pas de syndrome métabolique dans les domaines du fonctionnement cognitif global, de la vitesse de traitement, de la mémoire à court-terme et des fonctions exécutives ainsi qu'une tendance pour la mémoire à long-terme ( $P = 0,053$ )[121]. De même, Komulainen et al. ont étudié le lien entre les fonctions cognitives et le syndrome métabolique chez 101 femmes âgées entre 60 et 70 ans au début de l'étude. Les femmes ayant un syndrome métabolique au début de l'étude avaient un risque plus de 4 fois plus élevé d'avoir une performance moindre aux tests de mémoire lors du suivi, 12 ans plus tard [127]. On peut donc voir que l'association entre le syndrome métabolique et la cognition est négative sur plusieurs domaines, particulièrement la mémoire et les fonctions exécutives.

Il a été observé à maintes reprises que les personnes ayant des problèmes cardiovasculaires étaient plus à risque d'avoir un déclin cognitif. Beaucoup d'études se sont penchées sur la présence de déficits cognitifs chez les sujets atteints d'insuffisance cardiaque. Le consensus est qu'on observe une prévalence plus élevée de déficits cognitifs dans cette population, mais la prévalence varie de 25% à 83% dépendamment des études [142-144]. Les domaines cognitifs touchés par ces déficits sont

l'apprentissage, les mémoires à long-terme et de travail, l'attention et les fonctions exécutives [145, 146]. La cognition chez les personnes ayant des problèmes de santé cardiovasculaire sans insuffisance cardiaque semble également affectée négativement. En effet, la présence de maladies cardiovasculaires augmente les risques de démences [147]. De plus, notre propre laboratoire a observé chez des patients ayant la maladie coronarienne des performances amoindries dans des tests de mémoires à court et long-terme et de travail, de vitesse de traitement et de fonctions exécutives par rapport à des sujets sains de même âge [148]. Enfin, même chez des sujets n'ayant pas de problèmes cardiovasculaires, différents marqueurs de la fonction cardiaque ont été associés avec des risques plus élevés de démences [149] ainsi qu'à des fonctions cognitives amoindries dans les domaines de la vitesse de traitement [150, 151], la mémoire [150] et les fonctions exécutives [150, 152]. Ceci est particulièrement intéressant dans le contexte de notre étude, puisque nos sujets n'étaient pas atteints de maladies cardiovasculaires, mais présentaient plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires, dont l'obésité, qui est connue pour avoir un impact sur la fonction cardiaque.

### 2.5.3. Associations entre l'aptitude aérobie et les fonctions cognitives

Si beaucoup d'études se sont penchées sur le lien entre l'activité physique et la cognition, beaucoup moins d'études ont observé le lien entre l'aptitude aérobie elle-même et les fonctions cognitives. Ceci est une nuance importante, puisque la pratique régulière d'activité physique comporte certains aspects autres que l'augmentation ou le maintien de l'aptitude aérobie qui peuvent également favoriser la cognition. Par exemple,

la pratique régulière d'activité physique amène souvent une composante sociale dans la routine de la personne et la socialisation est connue pour avoir un effet protecteur sur la cognition. De plus, la pratique régulière d'activité physique n'est pas systématiquement associée avec une amélioration de l'aptitude aérobie et il se pourrait qu'une bonne partie du  $\dot{V}O_2\text{max}$  d'un individu est déterminée par son bagage génétique. En effet, l'étude HERITAGE a montré que, dans leur échantillon de 86 familles nucléaires, l'héritabilité maximale du  $\dot{V}O_2\text{max}$  était de 50% à 59%. Cela dit, ce pourcentage était en partie causé par l'environnement familial, aussi la contribution de la génétique seule ne pouvait-elle pas être évaluée dans cette étude. Ainsi, on ne peut pas automatiquement attribuer les bénéfices de l'activité physique à l'augmentation ou au maintien de l'aptitude aérobie. Cela dit, les deux variables sont tout de même très étroitement liées, aussi une revue des liens entre l'activité physique et les fonctions cognitives reste-t-elle pertinente dans le contexte de cet ouvrage.

Tout d'abord, la pratique régulière d'activité physique a été associée à une incidence réduite de démences dans plusieurs études longitudinales [153-155]. Cette association n'est pas systématique, cela dit, puisque d'autres études longitudinales n'ont pas trouvé d'association significative entre la pratique régulière d'activité physique et les risques de démences [156, 157]. Cela pourrait être expliqué par le fait que les trois premières études ne prenaient en compte que les activités physiques récréatives, alors qu'une des études longitudinales n'ayant pas trouvé d'association prenait également en compte l'activité physique au travail et que l'autre ne prenait en compte que l'activité physique liée au travail. Ces résultats suggèrent que l'activité physique récréative serait associée à une incidence réduite de démences, mais pas l'activité physique liée au travail.

Ceci pourrait être causé par le fait que plusieurs professions impliquant beaucoup de travail physique sont liées à une charge intellectuelle et un niveau d'éducation plus bas que pour d'autres professions [158]. Comme ces deux facteurs sont associés à l'incidence de démences [159, 160], il est possible qu'ils aient agi comme facteurs confondants et que cela explique l'absence d'association significative entre l'activité physique liée au travail et les fonctions cognitives dans les deux études concernées.

Au-delà de son association avec une incidence réduite de démences, la pratique régulière d'activité physique a également un impact positif dans différents domaines de la cognition chez des sujets âgés de 49 ans et plus. En effet, plusieurs études interventionnelles rapportent un impact bénéfique sur l'apprentissage, la mémoire, la vitesse de traitement, l'attention et les fonctions exécutives [7, 103, 161-165]. Tout comme pour les associations entre l'obésité et la cognition, les impacts de la pratique régulière d'activité physique sont plus marqués et constants dans le domaine des fonctions exécutives que dans tout autre domaine des fonctions cognitives [166, 167]. Cet effet n'est pas observé universellement, cela dit : deux études longitudinales n'ont pas trouvé d'association entre la pratique régulière d'activité physique et les fonctions cognitives dans leurs échantillons [168, 169]. Cependant, plusieurs facteurs pourraient expliquer ces résultats. Tout d'abord, les méthodes d'évaluation de l'activité physique des deux études prenaient en compte la fréquence des activités physiques de leurs sujets, mais pas la durée ni l'intensité de celles-ci, si bien qu'il n'est pas possible de savoir quelle était le niveau d'activité physique réel des sujets de ces études. Ensuite, les deux études n'étaient pas interventionnelles et examinaient simplement l'association entre la pratique régulière d'activité physique et les fonctions cognitives chez leurs sujets. De

plus, tous les participants de ces deux études avaient au-dessus de 75 ans. Par conséquent, les résultats de ces deux études pourraient être causées par un effet de survie ou encore à une pratique d'activité physique insuffisante pour avoir des effets perceptibles sur les fonctions cognitives des sujets. Il est également possible que le lien entre la pratique régulière d'activité physique et les fonctions cognitives s'amointrisse chez les sujets âgés de plus de 75 ans. Quoiqu'il en soit, l'effet positif de l'activité physique sur les fonctions cognitives chez des sujets âgés de 49 à 75 ans semble bien établi.

Tel que mentionné précédemment, les études parlant du lien entre l'aptitude aérobie elle-même et la cognition sont moins nombreuses que pour l'activité physique, mais elles fournissent tout de même des résultats intéressants par rapport à notre projet. Weinstein et al. ont observé l'association entre l'aptitude aérobie maximale et les fonctions cognitives chez 142 sujets d'un âge moyen de  $66 \pm 6$ . Les résultats de l'étude indiquent la présence d'une association positive entre le niveau d'aptitude aérobie maximale et la performance dans des tests de fonctions exécutives [170]. De plus, Erickson et al. ont examiné les effets d'un entraînement aérobie à intensité modérée versus des séances d'étirements sur la cognition. Les 120 sujets âgés de  $67 \pm 6$  ans en moyenne étaient assignés au hasard dans l'un des deux protocoles, lesquels étaient effectués trois fois par semaine pendant un an. L'étude rapporte que l'augmentation de l'aptitude aérobie maximale post-entraînement étaient associées à des améliorations de la mémoire spatiale chez leurs sujets [162]. L'aptitude aérobie maximale a également eu un impact sur les fonctions exécutives dans une autre étude interventionnelle. Predovan et al. ont rapporté que l'augmentation de l'aptitude aérobie maximale chez 50 sujets d'un âge moyen de  $68 \pm 6$  ans après 3 mois d'entraînement aérobie était corrélée avec de meilleurs

temps de réaction dans la condition de flexibilité du test de Stroop, laquelle sollicite les fonctions exécutives de flexibilité et d'inhibition [164]. Enfin, l'étude de Smith et al. sur les effets d'une diète antihypertensive, de l'exercice et de la restriction calorique sur les fonctions cognitives est d'un intérêt particulier pour nous car l'échantillon est obèse. Il s'agit de 144 sujets de  $52 \pm 10$  ans en moyenne et ayant un IMC moyen de  $33,1 \pm 3,9$  [8]. Dans cette étude, les sujets étaient répartis au hasard dans trois groupes : le groupe témoin, le groupe diète et le groupe diète + gestion du poids. Le groupe témoin était laissé à lui-même. Le groupe diète recevait des instructions pour modifier leur diète afin que celle-ci satisfasse les lignes directrices de la diète antihypertensive (DASH), mais ne faisait pas d'exercice physique et ne perdait pas de poids. Le groupe diète + gestion du poids recevait les mêmes instructions diététiques en plus d'effectuer un entraînement aérobic supervisé trois fois par semaine pour 30 minutes et d'assister à des séances de *counselling* hebdomadaires visant à instruire les sujets sur des stratégies de perte de poids [8]. Les résultats de l'étude relevaient que le groupe diète s'était amélioré dans le domaine de la vitesse psychomotrice par rapport au groupe contrôle et que le groupe diète + gestion du poids s'était amélioré non seulement en vitesse psychomotrice, mais également dans les domaines de l'apprentissage, de la mémoire et des fonctions exécutives [8]. De plus, les améliorations d'apprentissage, de mémoire et de fonctions exécutives étaient médiées par l'amélioration de l'aptitude aérobic maximale dans le groupe diète + gestion du poids, alors que l'amélioration de la vitesse psychomotrice était médiée par la perte de poids dans ce groupe [8]. Bref, selon les études dont nous avons discutées ici, il semblerait que l'aptitude aérobic maximale ait un impact bénéfique sur la

cognition dans les domaines de l'apprentissage, de la mémoire et des fonctions exécutives chez les sujets d'âge moyen, incluant les sujets obèses.

## 3. EXPÉRIMENTATION

### 3.1. Article

#### 3.1.1. Contribution personnelle

Mon rôle dans ce projet était de vérifier et de compléter les données des patients entrées dans une base de données Excel, de les entrer dans une base de données SPSS et de faire les analyses statistiques nécessaires à l'article. J'ai également fait l'interprétation de ces résultats et rédigé l'article, incluant la conception des tableaux. Voici la contribution de chaque auteur à l'article :

- Implication significative dans la rédaction de l'article :

Nicolas Handfield, Laurence Desjardins, Louis Bherer, Mathieu Gayda

- Implication significative dans la correction/révision de l'article :

Nicolas Handfield, Laurence Desjardins, Louis Bherer, Anil Nigam, Martin Juneau, Mathieu Gayda

Conception du projet :

Vincent Grémeaux, Mathieu Gayda, Louis Bherer, Anil Nigam

- Recueil des données :

- Vincent Grémeaux, Laurence Desjardins, Mathieu Gayda, Gabriel Lapierre, Julie Lalongé

- Entrée des données dans une base de données Excel :
- Gabriel Lapierre, Nicolas Handfield, Maxime Boidin, Mathieu Gayda, Laurence Desjardins
- Implication significative dans l'analyse statistique des données :  
Nicolas Handfield, Maxime Boidin, Paula A. B. Ribeiro, Laurence Desjardins,  
Louis Bherer, Anil Nigam, Mathieu Gayda

### 3.1.2. Objectifs

L'objectif de cet article était de comparer les fonctions cognitives entre des sujets sains appariés par l'âge et des sujets obèses divisés en deux groupes selon leur niveau d'aptitude aérobie maximale ( $\dot{V}O_2\text{pic}$ ).

### 3.1.3. Hypothèses

À la lumière de la littérature existante sur le sujet, notre hypothèse est que l'impact négatif de l'obésité sur les fonctions cognitives comparativement aux sujets sains sera amoindri, voire compensé entièrement par une plus grande aptitude aérobie maximale ( $\dot{V}O_2\text{pic}$ ).

# Relationship between cognitive function, exercise parameters and cardiovascular disease risk factors in obese subjects compared to healthy controls

Nicolas Handfield (B.Sc)<sup>1,2,5</sup>, Paula A.B Ribeiro (Ph.D)<sup>1,4</sup>, Maxime Boidin (M.Sc)<sup>1,2,5</sup>, Laurence Desjardins (Ph.D)<sup>1,2</sup>, Gabriel Lapierre (B.Sc)<sup>1,2,5</sup>, Vincent Gremeaux (M.D), Julie Lalongé (R.T)<sup>1,2</sup>, Anil Nigam (M.D)<sup>1-3</sup>, Martin Juneau (M.D)<sup>1-3</sup>, Louis Bherer (Ph.D)<sup>1-3</sup>, Mathieu Gayda (Ph.D)<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup> Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Centre (ÉPIC), Montreal Heart Institute and University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>2</sup> Research Center, Montreal Heart Institute and University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>3</sup> Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada.

<sup>4</sup> Post-Graduate Program in Health Science: Cardiology and Cardiovascular Sciences, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>5</sup> Department of Kinesiology, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

## Abstract

The relationship between cognitive function (CF), peak exercise parameters and cardiovascular risk factors has been poorly studied in obese subjects (OB). The goals of this study were: 1) to compare CF in higher-fit and lower-fit OB (HF-OB and LF-OB) vs. age-matched healthy controls (AMHC) according to their aerobic fitness level and 2) to find independent predictors of CF within the measured cardiovascular risk factors and peak exercise parameters. Forty nine OB and 14 AMHC were recruited. Maximal cardiopulmonary exercise test (with gas exchange analysis and impedance cardiography) was performed during an incremental ergocycle test. As well, CF was measured with a neuropsychological test battery. Obese subjects were divided into 2 groups according to the median  $\dot{V}O_{2peak}$  divided by lean body mass ( $\dot{V}O_{2peak}/LBM$ ): the obese lower-fit (LF-OB, n=22) and the obese higher-fit (HF-OB, n=27). Flexibility, processing speed and short-term memory were not statistically different in HF-OB vs. AMHC and those two groups showed better performances in these domains when compared to the LF-OB group. The AMHC group performed better in tests measuring inhibition compared to the LF-OB and HF-OB groups. In summary, higher fitness in obese subjects was associated with preserved CF in every evaluated except for inhibition.

## Introduction

In 2008, Statistics Canada estimated that 29.2% of all Canadians aged 65 and over, excluding those living in the territories, were obese according to their body mass index (BMI) [171]. In addition to conferring increased risks for cardiovascular diseases, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemias and low-grade chronic systemic inflammation compared to a non-obese control population [2, 31, 32, 36, 172], obesity, especially during midlife, is also associated with accelerated cognitive decline and higher risk of dementia and Alzheimer's disease [173, 174]. Compared to normal weight subjects, obese individuals tend to show impaired motor and processing speed, semantic, episodic, and working memory and, most consistently, executive function [9, 105, 175]. It is theorised that this association of obesity with cognitive function (CF) is imputable at least in part to the increased prevalence of cardiovascular risk factors, inflammation [2, 31, 32, 36, 172] and left ventricular hypertrophy [57, 61] in obese populations, because these variables have been linked to lower cognition [106, 111, 138, 176, 177]. One possible pathway through which they would do so is via their association with endothelial dysfunction [45, 48]. Indeed, endothelial dysfunction has been linked in obese populations to reduced cerebral blood flow and microvascular white matter damage [178].

In obese populations, higher aerobic fitness has been shown to improve cardiac function and have protective effects on cardiovascular risk factors such as hypertension, type II diabetes, dyslipidemias, impaired fasting glycemia and hyperinsulinemia [179-182] as well as endothelial dysfunction and left ventricular mass (LVM) [183]. In

overweight and obese populations aged 49 to 69 years on average, aerobic exercise training has been shown to improve CF in the domains of short-term memory, processing speed, verbal memory, mood and, most consistently, executive function [8, 103, 161]. While the protective effect of aerobic exercise training on CF is well documented in non-obese adults aged 55 years and over, the predictors of this effect are still subject to debate. Since the aforementioned cardiovascular risk factors are positively associated with cognitive decline in obese populations [184-186], it is plausible that the beneficial effects of aerobic exercise training on CF are mediated by the improvement of cardiovascular risk factors elicited by aerobic exercise training. Another possible pathway by which aerobic exercise training could improve CF is through improvements of maximal aerobic fitness ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) and maximal cardiac function, since an improvement of these two parameters could help counter the cerebral hypoperfusion observed in obese populations [187]. However, the effects of  $\dot{V}O_{2peak}$  and maximal cardiac function on CF, as well as their role as potential predictors of it, have been poorly studied in obese subjects aged 46 to 75 years.

Our objective was to compare cognitive function in obese subjects (OB) according to their aerobic fitness level vs. age-matched healthy controls (AMHC). We hypothesised that higher-fit obese subjects (HF-OB) would have better cognitive functions vs. lower-fit obese subjects (LF-OB), and at a similar level than AMHC.

## Methods

### Subjects

We enrolled a total of 68 adults aged from 46 to 75 years from the Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Centre of the Montreal Heart Institute, of which 15 were AMHC ( $65 \pm 4$  years old) and 53 were OB ( $62 \pm 7$  years old). The OB group ( $n = 53$ ) was divided into two groups according to their median  $\text{VO}_2$  peak: the lower-fit obese group (LF-OB:  $n = 26$ ) and the higher-fit obese group (HF-OB:  $n = 27$ ). For the AMHC, the inclusion criteria were: age  $>18$  years, normal adiposity ( $<25\%$  for men and  $<35\%$  for women) [10, 188],  $<2$  cardiovascular risk factors and no evidence of cardiovascular disease. For the OB, the inclusion criteria were: age  $>18$  years, being obese as defined by a body fat mass percentage  $> 25\%$  for men and  $>35\%$  for women [10, 188] and no evidence of cardiovascular disease. The cardiovascular risk factors were defined as follows [188]: diabetes was defined as a prior diagnosis of diabetes along with a fasting glucose level  $>7.1$  mmol/L, an  $\text{HbA}_{1c}$  level  $> 0.06$  or treatment with a hypoglycemic agent. Hypertension was defined as a prior diagnosis of hypertension with blood pressure  $>130/85$  mmHg or antihypertensive treatment. Active smoking was defined as smoking  $\geq 1$  cigarette, cigar, or pipe per day. Dyslipidemia was defined as total cholesterol levels  $\geq 6.2$  mmol/L, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels  $\geq 4.2$  mmol/L or a total/high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ratio  $\geq 4.7$  or statin treatment. The exclusion criteria for OB and AMHC were: recent acute coronary syndrome ( $<3$  months), significant resting electrocardiogram (ECG) abnormality, history of ventricular arrhythmias or congestive heart failure, uncontrolled hypertension, recent coronary artery

bypass graft (CABG) intervention (<3 months), recent percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA; <6 months), left ventricular ejection fraction <45%, pacemaker or implantable cardioverter defibrillator, recent modification of medication (<2 weeks), and musculoskeletal conditions making exercise on an ergocycle contraindicated [188]. Mini-Mental State examination (MMSE) score <26/30 and Geriatric Depression Scale (GDS) >10 were used to exclude patients suffering from depression and mental disease. All subjects underwent a baseline evaluation that included a medical history, a physical examination with measurement of height and weight, body composition (bioimpedance, Tanita, model BC-418, Japan) and fasting blood sample (glucose, insulin and lipid profile) [103, 188]. The subjects performed a maximal cardiopulmonary exercise test (CPET) with continuous measurement of gas exchange and cardiac hemodynamics (impedance cardiography) [103, 189-191]. All participants gave their written informed consent and the protocol was approved by the Ethics Committee of the Montreal Heart Institute. The study was registered on ClinicalTrials.gov under identifier number: NCT03018561.

## Measurements

### Maximal cardiopulmonary exercise testing.

The test was performed on an ergocycle (Ergoline 800S, Bitz, Germany), with an individualized protocol that included a 3-min pre-test rest period, a 3-min warm-up at 20 Watts, followed by a power increase in increments of 10 to 20 Watts every minute until exhaustion at a pedaling speed > 60 rpm , concluded by a 2-min active then 3-min

passive recovery period, as previously published [103, 190]. Gas exchanges were measured continuously during rest, exercise and recovery using a metabolic system (Oxycon Pro, Jaegger, Germany), as previously published. The calibration of the flow module was accomplished by introducing a calibrated volume of air at several flow rates with a 3-liter pump. Gas analyzers were calibrated before each test using a standard certified commercial gas preparation (O<sub>2</sub>: 16%; CO<sub>2</sub>: 5%). Data was measured every four respiratory cycles during testing and was then averaged every 15 sec to obtain ventilation/minute ( $\dot{V}E$ , in L/min, BTPS), oxygen uptake ( $\dot{V}O_2$ , in L/min, STPD), carbon dioxide production ( $\dot{V}CO_2$ , in L/min, STPD) [103, 190]. The test lasted until the attainment of one of the two primary maximal criteria: (1) a plateau of  $\dot{V}O_2$  peak despite an increase in cadence or (2) an R.E.R > 1.1 coupled with one of the three secondary maximal criteria: (2A) measured maximal heart rate attaining 95% of age-predicted maximal heart rate, (2B) inability to maintain the cycling cadence, (2C) subject exhaustion with cessation caused by fatigue and/or other clinical symptoms (dyspnea, abnormal BP responses) or ECG abnormalities that required exercise cessation. The ventilatory threshold was determined using a combination of the V-slope, ventilatory equivalents, and end-tidal oxygen pressure methods [192]. The highest oxygen uptake value reached during the exercise phase of each test was considered as the  $\dot{V}O_2$  peak and peak power output (PPO) was defined as the power output reached at the last fully completed stage [103, 190].

## Neuropsychological test battery

Neuropsychological assessment was performed by a clinical neuropsychologist using validated paper-and-pencil neuropsychological battery tests [193, 194]. This battery included the following tests: *a.* Digit Span Forward and Backward (short-term and working memory). In this test, the neuropsychologist gives a series of numbers at the rate of about one per second. Following presentation, the subject repeats the numbers in the order they were presented (Forward condition) or in reverse order (Backward condition). *b.* Digit Symbol Substitution Test (DSST; attention & processing speed). In this test, the participant associates symbols to numbers (1 to 9), in a table of numbers, by referring to a response key. The participant has 120 seconds to draw as many symbols as possible. *c.* Trail making test (TMT), part A and B (processing speed and flexibility). In the TMT A, which measures attention and flexibility, the participant connects numbers (from 1 to 25) with straight lines as fast as possible. In Part B, which adds a flexibility component to the test, the participant alternates between letters in alphabetical order and numbers in ascending order (1-A-2-B-3-C, etc.) as fast as possible. Attentional flexibility (switching) was assessed using the TMT B/A ratio [195, 196] *d.* D-KEFS Color-Word Interference Stroop Test (processing speed, inhibition and flexibility). The Modified Stroop color-word test includes four conditions. In the reading condition (1), the participant reads aloud color words (e.g. “red”, “blue”, etc.) as fast as possible. In the color naming condition (2), rectangles are printed in various colors and the participant must name the color in which the rectangles are printed. In the inhibition condition (3), color words are printed in a color that differs from their meaning (e.g. “red” printed in green) and the participant must name the ink color (green) and avoid reading the word. In the flexibility

condition (4), the participant has to alternate between naming the color in which the color words are printed, and reading the words (when the color words appear in a square). Typically, scores in the reading and color naming conditions are considered as a test of the participant's processing speed, while condition 3 adds a component of inhibition to the task and condition 4 adds elements of inhibition and flexibility. In all conditions, word lists were printed on a sheet of paper and participants had to provide their answers verbally and as fast as possible. One of the challenges that often surface while trying to measure executive function in a participant is that many of the tests used to measure these functions are also influenced by other cognitive function. This is the case in our test battery: the three tests used to measure inhibition and/or flexibility (the TMT B, Stroop – inhibition condition and Stroop – flexibility condition) are also influenced by processing speed. Thus, participants with poor processing speed would also score lower on the tests measuring executive function, even if they had preserved executive function. Because of this, we chose to calculate executive function derivatives in order to single out the impact of the measured executive function on the test performance. The derivatives of executive function were calculated as follows: the TMT B/A ratio was obtained dividing TMT B time by TMT A time [195, 196]; the cost of Stroop – inhibition, by subtracting Stroop – reading time from Stroop – inhibition time and then dividing the result by Stroop – reading time and; the cost of flexibility, by subtracting the average of Stroop – reading time and Stroop – naming time from Stroop – flexibility time and then dividing by the same average [197]. This normalises the scores of the executive function tests by the results of their simpler counterparts that measure only processing speed, leaving us with a measure of executive function test performance independently of processing speed. *e.*

Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT, long-term verbal memory). In the RAVLT, participant must learn and remember a list of 15 words immediately after learning them and after a delay.

### Statistical analyses

Results are presented as mean  $\pm$  standard deviation except where otherwise indicated. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY). A one-way ANOVA (groups) was used to compare means and standard deviations for cardiovascular risks factors and anthropometric and cardiopulmonary effort variables. For quantitative frequency data, chi-square tests were done between our three groups. A Kruskal-Wallis test was then done between every combination of our three groups (i.e. AMHC and LF-OB, AMHC and HF-OB and LF-OB and HF-OB); significance was then corrected for multiple comparisons. As for the neuropsychological test results, we performed a MANCOVA to see if there were any statistically significant differences in our sample when the effects of gender, age and education were taken into account. A Bonferroni post-hoc test was used to localize differences.

## Results

### Clinical and anthropometric parameters

**Table I** (p.56) describes the clinical and anthropometric characteristics of the AMHC, LF-OB and HF-OB groups. The results are presented as mean  $\pm$  SD unless otherwise specified. As expected, the prevalence of cardiovascular risk factors was higher in the LF-OB versus AMHC for hypertension, dyslipidemias and diabetes. However, the HF-OB only had a statistically higher prevalence of hypertension when compared to the AMHC, and they had a statistically lower prevalence of diabetes when compared to the LF-OB. Medication use was higher in the LF-OB compared to AMHC for statins, angiotensin receptor blockers, hypoglycemic agents and ACE inhibitors. When comparing the HF-OB to the AMHC, the only medication that was significantly more used by the HF-OB was statins. It is also worthwhile to mention that the LF-OB took hypoglycemic agents significantly more often than the HF-OB. Body mass, BMI, waist circumference and fat mass parameters were higher in both obese groups (LF-OB, HF-OB) versus AMHC ( $P < 0.0001$ ). Fasting glucose was higher in LF-OB versus AMHC and HF-OB ( $P < 0.0001$ ). Insulin levels were also greater in the LF-OB group than in the AMHC group ( $P < 0.0001$ ). HDL-cholesterol and LDL-cholesterol were lower and triglycerides and resting SBP were higher in both obese groups versus AMHC ( $P < 0.01$ ).

**Table I:** Baseline clinical characteristics of aged-matched healthy controls (AMHC) and obese subjects according to their fitness level (Lower-Fit (LF-OB) and Higher-Fit (HF-OB) groups.

	<b>AMHC</b>	<b>LF-OB</b>	<b>HF-OB</b>	<b>P value</b>
	<b>n=21</b>	<b>n=22</b>	<b>n=27</b>	
Age (years)	63±5	63±7	61±7	0.610
Education (years)	15±3	16±2	16±3	0.631
Female sex (n(%))	6(29)	7(32)	6(22)	0.746
Smoking (n(%))	0(0)	2(9)	2(7.4)	0.388
Hypertension <sup>1</sup> (n(%))	1(5) <sup>a§</sup>	13(59)	13(48) <sup>c†</sup>	0.001
Diabetes <sup>2</sup> (n(%))	1(5) <sup>a§</sup>	13(59) <sup>b*</sup>	5(18.5)	<0.0001
Dyslipidemia (n(%))	2(10) <sup>a§</sup>	14(64)	9(33.3)	0.001
<b>Medication</b>				
Beta-blockers (n(%))	0(0)	5(23)	2(7.4)	0.041
ACE inhibitors (n(%))	0(0) <sup>a*</sup>	7(32)	6(22)	0.024
Antiplatelet agents (n(%))	0(0)	4(18)	2(7.4)	0.103
Angiotensin receptor blockers (n(%))	0(0) <sup>a†</sup>	9(41)	6(22.2)	0.005
Statin (n(%))	0(0) <sup>a§</sup>	13(59)	8(30) <sup>c*</sup>	<0.0001
Calcium channel blockers (n(%))	0(0)	5(23)	1(3.7)	0.016
Hypoglycemic agents (n(%))	0(0) <sup>a*</sup>	7(32) <sup>b†</sup>	0(0)	<0.0001
Loop diuretics (n(%))	0(0)	4(18)	0(0)	0.010
Spironolactone (n(%))	0(0)	0(0)	1(4)	0.451
Digoxin (n(%))	1(5)	0(0)	0(0)	0.311
Hydralazine (n(%))	0(0)	0(0)	0(0)	1.000
Nitrates (n(%))	0(0)	0(0)	0(0)	1.000

Oral Potassium (n(%))	0(0)	0(0)	0(0)	1.000
Insulin (n(%))	0(0)	0(0)	0(0)	1.000

### Body composition

Body mass (kg)	71±9 <sup>a§</sup>	97±15	92±18 <sup>c§</sup>	<0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.5±2.2 <sup>a§</sup>	33.5±4.6	31.1±5 <sup>c§</sup>	<0.0001
Waist circumference (cm)	89±8 <sup>a§</sup>	115±13	108±12 <sup>c§</sup>	<0.0001
Lean body mass (kg)	55±9	62±11	61±12	0.088
FM percentage (%)	22.6±5.3 <sup>a§</sup>	36.1±6.4	32.9±7.2 <sup>c§</sup>	<0.0001
Total FM (kg)	15.8±3.1 <sup>a§</sup>	34.9±8.6	30.3±10.1 <sup>c§</sup>	<0.0001
Trunk FM percentage (%)	22.7±3.8 <sup>a§</sup>	36.8±5	33.8±5.8 <sup>c§</sup>	<0.0001
Trunk FM (kg)	9.1±1.8 <sup>a§</sup>	19.6±4.4	17.1±6.4 <sup>c§</sup>	<0.0001
Rest SBP (mmHg)	117±15 <sup>a†</sup>	131±14	129±10 <sup>c†</sup>	0.002
Rest DBP (mmHg)	73±9	74±17	76±9	0.714

### Blood analysis

Fasting glucose (mmol/l)	5±0.4 <sup>a§</sup>	6.8±1.8 <sup>b†</sup>	5.6±1	<0.0001
Total cholesterol (mmol/l)	5.2±0.9	4.2±1	4.8±2	0.083
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.6±0.4 <sup>a†</sup>	1.2±0.4	1.3±0.3 <sup>c†</sup>	0.001
LDL-cholesterol (mmol/l)	3.2±0.6 <sup>a§</sup>	2.3±0.8	2.5±0.6 <sup>c†</sup>	<0.0001
Triglycerides (mmol/l)	0.9±0.3 <sup>a*</sup>	1.5±0.9	1.5±1 <sup>c*</sup>	0.010
Triglycerides/ HDL	0.6±0.2 <sup>a†</sup>	1.5±1.2	1.3±1 <sup>c*</sup>	0.006
Cholesterol/HDL	3.4±0.7	3.7±1.2	3.4±1.1	0.396
Insulin (mmol/l)	37.1±17 <sup>a§</sup>	117.9±65.6	75.3±50.8	<0.0001

Group effect : **a** = AMHC vs. LF-OB, **b**= LF-OB vs. HF-OB, **c**= HF-OB vs. AMHC. <sup>1</sup>: Rest SBP > 130 mmHg; <sup>2</sup>: glucose > 7 mmol/l; <sup>3</sup>: Body fat mass % : women > 35 % and men > 25 %. ACE: angiotensin-converting enzyme; BMI: body mass index; FM: fat mass; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein. \*= $P<0.05$ , †= $P<0.01$ , §= $P<0.0001$ .

## Cardiopulmonary exercise testing parameters

The cardiopulmonary exercise testing parameters measured at rest, ventilatory threshold (VT) and peak effort are described in detail in **Table SI**. The results are presented as mean  $\pm$  SD. Resting heart rate (HR) was higher in both obese groups versus AMHC ( $P < 0.01$ ).  $\dot{V}O_2$  uptake at ventilatory threshold (VT),  $\dot{V}O_2$  peak, peak power output (PPO), and maximal HR were all lower in LF-OB compared to AMHC and HF-OB ( $P < 0.01$ ).

## Neuropsychological test scores

The neuropsychological scores are presented in **Table II** (p.52). The results are presented as mean  $\pm$  SD. The LF-OB had worse results in the backward digit span test (short-term and working memory;  $P < 0.05$ ), the DSST (processing speed;  $P < 0.0001$ ), the Stroop – reading test condition (processing speed;  $P < 0.05$ ), the Stroop – naming test condition (processing speed;  $P < 0.05$ ), the TMT B (processing speed and flexibility;  $P < 0.05$ ), the Stroop – inhibition test condition (processing speed and inhibition;  $P < 0.0001$ ) and the cost of inhibition (inhibition;  $P < 0.05$ ) versus AMHC. Compared to the HF-OB group, the LF-OB group performed worse in the Digit Span Forward Test (short-term memory;  $P < 0.05$ ), the Stroop – naming test condition (processing speed;  $P < 0.05$ ) and the TMT B (processing speed and flexibility;  $P < 0.05$ ). Compared to the AMHC group, the HF-OB participants had worse results only in the Stroop – inhibition test condition (processing speed and inhibition;  $P < 0.01$ ) and the cost of inhibition (inhibition;  $P < 0.05$ ).

Table II: Cognitive function parameters in aged-matched healthy controls (AMHC) and obese subjects according to their fitness (low-fit (OB-LF) and high-fit (OB-HF)).

	AMHC n=21	LF n=22	HF n=27	P value AMHC-LF & HF ANOVA
<b>Mental status /depression symptoms</b>				
GDS	2.2±1.9	3.1±3.7	1.8±1.9	0.229
MMSE	28.6±1.1	29±0.9	29.2±0.8	0.257
<b>Short-term and working memory</b>				
Digit Span Forward (score)	10.6±1.5	9.3±1.6 <sup>b*</sup>	10.7±2	0.020
Digit Span Backward (score)	8±2.2 <sup>a*</sup>	6.5±2	7.6±1.9	0.041
<b>Processing speed</b>				
DSST	75.2±13 <sup>a§</sup>	61.3±12.3	68.9±14	<0.0001
TMT A (s)	33.2±9.4	36.7±10.4	35.6±12.2	0.410
Stroop - Reading (s)	27.7±3.4 <sup>a*</sup>	31.1±3.7	29.9±5.5	0.031
Stroop - Naming (s)	20.4±3 <sup>a*</sup>	23.3±3.7 <sup>b*</sup>	20.3±3.6	0.008
<b>Inhibition and flexibility</b>				
TMT B (s)	66.5±21.7 <sup>a*</sup>	91.3±30.9 <sup>b*</sup>	70.7±17.3	0.011
Stroop - Inhibition (s)	50.3±8.9 <sup>a§</sup>	62.9±6.2	57.3±9 <sup>c†</sup>	<0.0001
Stroop - Flexibility (s)	57.9±21.1	68.8±14.8	60.3±11.1	0.142
<b>Long-term verbal memory</b>				
Total 5 trials	49.9±9.2	48.6±9.2	50.4±7.2	0.555
Immediate Recall	10.7±2.3	10.2±2.9	10.7±2.5	0.392
Delayed Recall	10.5±2.3	10.3±2.4	10.7±2.8	0.470
Recognition	13.8±1.2	13.8±1.2	13.9±1.4	0.975
<b>Costs</b>				

TMT Ratio B/A	1±0.5	1.6±0.9	1.1±0.5	0.092
Cost of inhibition	1±0.4 <sup>a*</sup>	1.3±0.4	1.3±0.3 <sup>c*</sup>	0.008
Cost of flexibility	1.4±1	1.5±0.5	1.4±0.5	0.974

---

Group effect: a = AMHC vs. LF-OB, b= LF-OB vs. HF-OB, c= HF-OB vs. AMHC. GDS: geriatric depression scale; MMSE: mini-mental state examination; DSST: digit symbol substitution test; TMT: trail making test. \*= $P < 0.05$ , †= $P < 0.01$ , §= $P < 0.0001$ .

---

## Discussion

### Major findings

The main findings of this study were that: (1) The HF-OB group had preserved cardiopulmonary effort variables compared to the AMHC group, as well as decreased prevalence of type II diabetes compared to the LF-OB group. (2) The HF-OB group had preserved cognition in every domain evaluated except for inhibition when compared to the AMHC. (3) The HF-OB and AMHC exhibited better performances in short-term and working memory, processing speed and flexibility compared to the LF-OB. Therefore, our study suggests that aerobic fitness correlates with better cognitive functions in obese subjects of 46 to 75 years of age in those domains.

### Cognitive function

The LF-OB had lower results in tests assessing short-term memory ( $P < 0.05$ ), working memory ( $P < 0.05$ ), processing speed ( $P < 0.05$ ), inhibition ( $P < 0.0001$ ) and flexibility ( $P < 0.05$ ) versus AMHC ( $P < 0.05$ ). When compared to the HF-OB group, the LF-OB group scored lower in tests of short-term memory ( $P < 0.05$ ), processing speed ( $P < 0.05$ ) and flexibility ( $P < 0.05$ ). These impairments in the LF-OB group are consistent with the existing literature, as obese subjects typically show poorer performance in short-term memory [104, 105], processing speed [3, 105] and executive function [3, 4, 104, 105, 108-110] when compared to non-obese subjects. When compared to the AMHC, the HF-OB had worse results in a test assessing both processing speed and inhibition ( $P <$

0.01) and in a derivative taking only inhibition in account ( $P < 0.05$ ). However, there were no statistically significant differences in cognitive performance between the AMHC and HF-OB in any other cognitive domain. This absence of cognitive impairment in the HF-OB group suggests a protective effect of fitness regarding cognitive decline in obese subjects aged 46 to 75 years, except for inhibition. This possible protective effect of fitness on cognition in our obese sample mirrors a similar effect observed in both non-obese and obese subjects in previous studies [8, 164, 170, 198], though the absence of protective effect on inhibition does seem to contradict these earlier findings. This may be due to our study's relatively small sample size and therefore suboptimal power.

### Strengths and Limitations

To the best of our knowledge, this study is the first to compare cognition in obese subjects aged 46 to 75 years according to their fitness level, as well as to integrate clinical, anthropometric and maximal exercise testing parameters in a multiple linear regression in order to find independent predictors of neuropsychological test scores in older obese subjects with different levels of aerobic fitness. We also believe that our neuropsychological test battery is one of the strengths of our study as few research projects in this area of study have a cognitive assessment protocol as broad as ours.

Our study had several limitations, including the enrolment of healthy and obese subjects in a single center, hence inducing a potential recruitment bias. Our sample was 76% male, which is not representative of the Canadian obese population, since it was estimated to be about 49% male in 2008 [18]. Our sample also had higher-than-average

fitness for the AMHC and HF-OB groups and average fitness for the LF-OB group. Our sample size was also relatively small, which limited our statistical power. Since we did not assess physical activity in our sample, we could not separate the effects of regular physical activity from those of high aerobic fitness. For this same reason, we also could not distinguish whether aerobic fitness was a result of training or of a favorable genetic endowment, which accounts for a good part of the variability of aerobic fitness [199]. Further, we did not monitor markers of endothelial dysfunction and systemic inflammation, two factors that may have an impact on cognition in our population [48, 106]. Finally, since our study was cross-sectional in nature, no links of causality could be made from our results, only correlations.

## Conclusion

The main findings of this study were: (1) The fitter obese subjects had preserved peak cardiac output, peak oxygen uptake and cognitive function (except for inhibition), compared to age and sex-matched healthy subjects, as well as decreased prevalence of type II diabetes compared to their less fit obese peers. (2) The fitter obese subjects and age-matched healthy controls exhibited better performances in short-term memory, processing speed and flexibility compared to the lower-fit obese subjects. Therefore, aerobic fitness seems to be a protective factor of cognitive function in obese subjects 46 to 75 years of age in those domains. Our study suggests that higher aerobic fitness has a protective effect on cognitive function in obese subjects aged from 46 to 75 years, going so far as to counter entirely the reduced cognitive performance associated with obesity in

our sample, except for the domain of inhibition. It would be interesting to make a longitudinal study with a greater sample size and assessment of physical activity levels in order to confirm these conclusions.

### 3.2. Discussion générale

Les principales découvertes de notre étude étaient: (1) Les sujets obèses ayant une aptitude aérobie maximale plus élevée avaient des fonctions cardiopulmonaires préservées par rapport à des sujets sains d'aptitude aérobie et d'âge similaires. Ils avaient également une prévalence moindre de diabète de type II comparativement aux sujets obèses ayant une moins bonne aptitude aérobie maximale. (2) Les sujets obèses ayant une aptitude aérobie maximale plus élevée avaient également des fonctions cognitives préservées lorsque comparés aux sujets sains et ce, dans tous les domaines évalués excepté l'inhibition. (3) Les sujets obèses ayant une aptitude aérobie maximale plus élevée et les sujets sains démontraient de meilleures performances cognitives dans les domaines de la mémoire à court-terme et de travail, de la vitesse de traitement et de la flexibilité, lorsque comparés aux sujets obèses ayant une moins bonne aptitude aérobie maximale. Ainsi, notre étude suggère qu'une aptitude aérobie maximale plus élevée a un effet protecteur chez des sujets obèses âgés de 46 à 75 ans dans ces domaines cognitifs.

### 3.3. Conclusion

Les résultats de notre étude suggèrent donc un effet protecteur de l'aptitude aérobie maximale sur les fonctions cognitives de sujets obèses âgés entre 46 et 75 ans. Ces conclusions mettent en lumière l'importance du maintien et de l'augmentation de l'aptitude aérobie maximale chez les sujets obèses âgés entre 46 et 75 ans pour la préservation d'une bonne santé non seulement cardiométabolique, mais aussi cognitive. Ces résultats soulignent également le besoin d'études plus poussées dans ce domaine, notamment avec une taille d'échantillon plus grande, un protocole longitudinal et des analyses de prédiction et/ou de médiation.

## 4. Références bibliographiques

1. Organisation mondiale de la Santé. *Obésité et Surpoids* [page web]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>. Visitée le 5 janvier 2018.
2. Han, T.S., F.C. Wu, and M.E. Lean, *Obesity and weight management in the elderly: a focus on men*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013. **27**(4): p. 509-25.
3. Cournot, M., et al., *Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women*. Neurology, 2006. **67**(7): p. 1208-1214.
4. Lokken, K.L., et al., *Cognitive performance of morbidly obese patients seeking bariatric surgery*. The American Surgeon, 2010. **76**(1): p. 55-59.
5. Ardila, A. and M. Rosselli, *Neuropsychological characteristics of normal aging*. Developmental Neuropsychology, 1989. **5**(4): p. 307-320.
6. Janssen, I., *The public health burden of obesity in Canada*. Canadian journal of diabetes, 2013. **37**(2): p. 90-96.
7. Colcombe, S. and A.F. Kramer, *Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study*. Psychol Sci, 2003. **14**(2): p. 125-30.
8. Smith, P.J., et al., *Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet, exercise, and caloric restriction on neurocognition in overweight adults with high blood pressure*. Hypertension, 2010. **55**(6): p. 1331-8.
9. Stillman, C.M., et al., *Body-Brain Connections: The Effects of Obesity and Behavioral Interventions on Neurocognitive Aging*. Front Aging Neurosci, 2017. **9**: p. 115.
10. Cornier, M.A., et al., *Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation, 2011. **124**(18): p. 1996-2019.
11. Okorodudu, D., et al., *Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis*. International journal of obesity, 2010. **34**(5): p. 791.
12. Fox, C.S., et al., *Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study*. Circulation, 2007. **116**(1): p. 39-48.
13. Despres, J.-P., et al. *Comparison of visceral adiposity and liver fat in 4277 individuals from an international cohort of patients classified according to their glucose tolerance status: the INSPIRE ME IAA study*. in *DIABETOLOGIA*. 2010. SPRINGER 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA.
14. Guerrero, R., et al., *Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox?* Hepatology, 2009. **49**(3): p. 791-801.
15. Pouliot, M.-C., et al., *Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women*. American journal of cardiology, 1994. **73**(7): p. 460-468.
16. De Koning, L., et al., *Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies*. European heart journal, 2007. **28**(7): p. 850-856.
17. Lean, M., T. Han, and C. Morrison, *Waist circumference as a measure for indicating need for weight management*. Bmj, 1995. **311**(6998): p. 158-161.
18. Statistiques Canada, CANSIM. *Table 105-0507 : Measured adult body mass index (BMI), by age group and sex, household population aged 18 and over excluding pregnant*

- females, Canada (excluding territories)* [page web].  
<http://www5.statcan.gc.ca/cansim/a47>. Visitée le 5 janvier 2018.
19. Messerli, F.H., et al., *Overweight and sudden death: increased ventricular ectopy in cardiopathy of obesity*. Archives of internal medicine, 1987. **147**(10): p. 1725-1728.
  20. Kannel, W.B., J.F. Plehn, and L.A. Cupples, *Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study*. American heart journal, 1988. **115**(4): p. 869-875.
  21. Wang, Z., *Age-dependent decline of association between obesity and mortality: a systematic review and meta-analysis*. Obesity research & clinical practice, 2015. **9**(1): p. 1-11.
  22. Baumgartner, R.N., S.B. Heymsfield, and A.F. Roche, *Human body composition and the epidemiology of chronic disease*. Obesity, 1995. **3**(1): p. 73-95.
  23. Larsson, B., et al., *Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913*. Br Med J (Clin Res Ed), 1984. **288**(6428): p. 1401-1404.
  24. Lapidus, L., et al., *Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden*. Br Med J (Clin Res Ed), 1984. **289**(6454): p. 1257-1261.
  25. Folsom, A.R., et al., *Body fat distribution and 5-year risk of death in older women*. JOURNAL-AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, 1993. **269**: p. 483-483.
  26. Spataro, J.A., et al., *Measures of adiposity and coronary heart disease mortality in the Chicago Western Electric Company Study*. Journal of clinical epidemiology, 1996. **49**(8): p. 849-857.
  27. Lee, C.D., S.N. Blair, and A.S. Jackson, *Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men—*. The American journal of clinical nutrition, 1999. **69**(3): p. 373-380.
  28. Klop, B., J.W. Elte, and M.C. Cabezas, *Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets*. Nutrients, 2013. **5**(4): p. 1218-40.
  29. Ouchi, N., et al., *Adipokines in inflammation and metabolic disease*. Nature Reviews Immunology, 2011. **11**(2): p. 85-97.
  30. Sharma, A. and V. Chetty, *Obesity, hypertension and insulin resistance*. Acta diabetologica, 2005. **42**(1): p. s3-s8.
  31. Nigro, E., et al., *New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 658913.
  32. Must, A. and N.M. McKeown, *The Disease Burden Associated with Overweight and Obesity*, in *Endotext*, L.J. De Groot, et al., Editors. 2000, MDTtext.com, Inc.: South Dartmouth MA.
  33. Tso, A., et al., *Serum adipocyte fatty acid-binding protein associated with ischemic stroke and early death*. Neurology, 2011. **76**(23): p. 1968-1975.
  34. Tso, A.W., et al., *Serum Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein as a New Biomarker Predicting the Development of Type 2 Diabetes*. Diabetes care, 2007. **30**(10): p. 2667-2672.
  35. Al Suwaidi, J., et al., *Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. **37**(6): p. 1523-1528.
  36. Wilson, P.W., et al., *Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity*. Circulation, 2008. **118**(2): p. 124-30.
  37. Gavin III, J.R., et al., *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes care, 1997. **20**(7): p. 1183.

38. Wickman, C. and H. Kramer. *Obesity and kidney disease: potential mechanisms*. in *Seminars in nephrology*. 2013. Elsevier.
39. Herinirina, N.F., et al., *Épaisseur de l'intima-média carotidienne et facteurs de risque cardio-vasculaires*. Pan African Medical Journal, 2015. **21**(1).
40. Simova, I., *Intima-media thickness: Appropriate evaluation and proper measurement, described*. An article from the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. European Society of Cardiology, 2015. **13**: p. 21.
41. Grundy, S.M., et al., *Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition*. Circulation, 2004. **109**(3): p. 433-438.
42. Raal, F.J., *Pathogenesis and management of the dyslipidemia of the metabolic syndrome*. Metabolic syndrome and related disorders, 2009. **7**(2): p. 83-88.
43. Repas, T., *Obesity and dyslipidemia*. South Dakota Medicine, 2011.
44. Ceska, R., M. Vrablík, and P. Sucharda, *Dyslipidemia and obesity 2011. Similarities and differences*. Vnitřní lékařství, 2011. **57**(3): p. 248-253.
45. Sitia, S., et al., *From endothelial dysfunction to atherosclerosis*. Autoimmunity reviews, 2010. **9**(12): p. 830-834.
46. De Divitiis, O., et al., *Obesity and cardiac function*. Circulation, 1981. **64**(3): p. 477-482.
47. Hypertension Canada. Criteria for Diagnosis of Hypertension and Guidelines for Follow-up [page web]. <https://guidelines.hypertension.ca/diagnosis-assessment/diagnosis/>. Visitée le 13 janvier 2019.
48. DeMarco, V.G., A.R. Aroor, and J.R. Sowers, *The pathophysiology of hypertension in patients with obesity*. Nat Rev Endocrinol, 2014. **10**(6): p. 364-76.
49. Wang, J.-G., et al., *Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Stroke, 2006. **37**(7): p. 1933-1940.
50. Krauss, R.M., et al., *Obesity: impact on cardiovascular disease*. Circulation, 1998. **98**(14): p. 1472-1476.
51. Pausova, Z., *From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension*. Current opinion in nephrology and hypertension, 2006. **15**(2): p. 173-178.
52. Mitchell, G.F., *Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg?* Hypertension, 2014. **64**(2): p. 210-4.
53. Tan, K.C., et al., *Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes*. Diabetes care, 2002. **25**(6): p. 1055-1059.
54. Goh, S.-Y. and M.E. Cooper, *The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(4): p. 1143-1152.
55. Kurth, T., et al., *Body mass index and the risk of stroke in men*. Archives of internal medicine, 2002. **162**(22): p. 2557-2562.
56. Karcher, H.-S., et al., *Body fat distribution as a risk factor for cerebrovascular disease: an MRI-based body fat quantification study*. Cerebrovascular diseases, 2013. **35**(4): p. 341-348.
57. Messerli, F., *Cardiovascular effects of obesity and hypertension*. The Lancet, 1982. **319**(8282): p. 1165-1168.
58. Parameswaran, K., D.C. Todd, and M. Soth, *Altered respiratory physiology in obesity*. Canadian respiratory journal, 2006. **13**(4): p. 203-210.
59. Kishi, S., et al., *Association of obesity in early adulthood and middle age with incipient left ventricular dysfunction and structural remodeling: the CARDIA study (Coronary Artery Risk Development in Young Adults)*. JACC: Heart Failure, 2014. **2**(5): p. 500-508.

60. Izakov, V., et al., *Cellular mechanisms of the Frank-Starling phenomenon*. Uspekhi fiziologicheskikh nauk, 1982. **13**(1): p. 89.
61. Artham, S.M., et al., *Impact of obesity on the risk of heart failure and its prognosis*. J Cardiometab Syndr, 2008. **3**(3): p. 155-61.
62. Alpert, M.A., et al., *Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss*. American Journal of Cardiology, 1995. **76**(16): p. 1194-1197.
63. Peterson, L.R., et al., *Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(8): p. 1399-1404.
64. Lauer, M.S., K.M. Anderson, and D. Levy, *Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study*. Journal of the American College of Cardiology, 1992. **19**(1): p. 130-134.
65. Murdolo, G., et al., *Left ventricular hypertrophy and obesity: only a matter of fat? High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 2015. **22**(1): p. 29-41.
66. Wong, C.Y., et al., *Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity*. Circulation, 2004. **110**(19): p. 3081-3087.
67. Di Bello, V., et al., *Obesity cardiomyopathy: is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2006. **19**(8): p. 1063-1071.
68. Vella, C.A., D.R. Paul, and J. Bader, *Cardiac response to exercise in normal-weight and obese, Hispanic men and women: implications for exercise prescription*. Acta Physiol (Oxf), 2012. **205**(1): p. 113-23.
69. Fischer, M., et al., *Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample*. European Heart Journal, 2003. **24**(4): p. 320-328.
70. Meyer, K., [Central hemodynamics in obesity]. Ther Umsch, 2013. **70**(2): p. 77-80.
71. Woodiwiss, A.J., et al., *Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure*. American journal of hypertension, 2008. **21**(10): p. 1144-1151.
72. Bader, H., et al., *Intra-left ventricular electromechanical asynchrony: a new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **43**(2): p. 248-256.
73. Purushottam, B., A.C. Parameswaran, and V.M. Figueredo, *Dyssynchrony in obese subjects without a history of cardiac disease using velocity vector imaging*. Journal of the American Society of Echocardiography, 2011. **24**(1): p. 98-106.
74. Crendal, E., et al., *Myocardial deformation and twist mechanics in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21**(12): p. E679-86.
75. Wong, C.Y., et al., *Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **47**(3): p. 611-616.
76. Gayda, M., et al., *Cardiovascular and cerebral hemodynamics during exercise and recovery in obese individuals as a function of their fitness status*. Physiol Rep, 2017. **5**(12).
77. Fournier, S.B., et al., *Exercise reveals impairments in left ventricular systolic function in patients with metabolic syndrome*. Exp Physiol, 2014. **99**(1): p. 149-63.
78. Vella, C.A., D. Ontiveros, and R.Y. Zubia, *Cardiac function and arteriovenous oxygen difference during exercise in obese adults*. Eur J Appl Physiol, 2011. **111**(6): p. 915-23.

79. Prentice, A., et al., *Physical activity and obesity: problems in correcting expenditure for body size*. International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity, 1996. **20**(7): p. 688-691.
80. Kaufman, B., M. Ferguson, and R. Cherniack, *Hypoventilation in obesity*. Journal of Clinical Investigation, 1959. **38**(3): p. 500.
81. Bernhardt, V., et al., *Dyspnea on exertion in obese men*. Respiratory physiology & neurobiology, 2013. **185**(2): p. 241-248.
82. Babb, T.G., et al., *Dyspnea on exertion in obese women: association with an increased oxygen cost of breathing*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2008. **178**(2): p. 116-123.
83. Lorenzo, S. and T.G. Babb, *Ventilatory responses at peak exercise in endurance-trained obese adults*. CHEST Journal, 2013. **144**(4): p. 1330-1339.
84. Ofir, D., et al., *Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese women*. Journal of applied physiology, 2007. **102**(6): p. 2217-2226.
85. Babb, T., et al., *Ventilatory response of moderately obese women to submaximal exercise*. International journal of obesity, 1991. **15**(1): p. 59-65.
86. Cherniack, R.M., *Respiratory effects of obesity*. Canadian Medical Association Journal, 1959. **80**(8): p. 613.
87. Kress, J.P., et al., *The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing (V O 2RESP) at rest*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1999. **160**(3): p. 883-886.
88. Milic-Emili, J. and M.M. Orzalesi, *Mechanical work of breathing during maximal voluntary ventilation*. Journal of Applied Physiology, 1998. **85**(1): p. 254-258.
89. Pelosi, P., et al., *Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients*. Chest, 1996. **109**(1): p. 144-151.
90. Babb, T., et al., *Mild obesity does not limit change in end-expiratory lung volume during cycling in young women*. Journal of Applied Physiology, 2002. **92**(6): p. 2483-2490.
91. Babb, T.G., et al., *Fat distribution and end-expiratory lung volume in lean and obese men and women*. CHEST Journal, 2008. **134**(4): p. 704-711.
92. Meek, P.M., et al., *Dyspnea: mechanisms, assessment, and management: a consensus statement*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1999. **159**(1): p. 321-340.
93. Eriksson, M., et al., *Impact of physical activity and body composition on heart function and morphology in middle-aged, abdominally obese women*. Clinical physiology and functional imaging, 2010. **30**(5): p. 354-359.
94. Gondoni, L., et al., *Short term effects of physical exercise and low calorie diet on left ventricular function in obese subjects: a tissue Doppler study*. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases, 2007. **17**(5): p. 358-364.
95. Wirth, A. and H. Kröger, *Improvement of left ventricular morphology and function in obese subjects following a diet and exercise program*. International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity, 1995. **19**(1): p. 61-66.
96. Baynard, T., et al., *Short-term Training Effects on Diastolic Function in Obese Persons With the Metabolic Syndrome*. Obesity, 2008. **16**(6): p. 1277-1283.
97. Stewart, K.J., et al., *Exercise effects on cardiac size and left ventricular diastolic function: relationships to changes in fitness, fatness, blood pressure and insulin resistance*. Heart, 2006. **92**(7): p. 893-898.

98. Babb, T.G., et al., *Weight loss via diet and exercise improves exercise breathing mechanics in obese men*. Chest, 2011. **140**(2): p. 454-460.
99. Mendelson, M., et al., *Ventilatory responses to exercise training in obese adolescents*. Respir Physiol Neurobiol, 2012. **184**(1): p. 73-9.
100. Mendelson, M., et al., *Exercise training improves breathing strategy and performance during the six-minute walk test in obese adolescents*. Respiratory physiology & neurobiology, 2014. **200**: p. 18-24.
101. Kaufman, C., et al., *Aerobic-exercise training improves ventilatory efficiency in overweight children*. Pediatric Exercise Science, 2007. **19**(1): p. 82-92.
102. Prado, D., et al., *Weight loss associated with exercise training restores ventilatory efficiency in obese children*. International journal of sports medicine, 2009. **30**(11): p. 821-826.
103. Drigny, J., et al., *Effect of interval training on cognitive functioning and cerebral oxygenation in obese patients: a pilot study*. J Rehabil Med, 2014. **46**(10): p. 1050-4.
104. Sabia, S., et al., *Body mass index over the adult life course and cognition in late midlife: the Whitehall II Cohort Study*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(2): p. 601-7.
105. Smith, E., et al., *A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment*. Obes Rev, 2011. **12**(9): p. 740-55.
106. Marsland, A.L., et al., *Brain morphology links systemic inflammation to cognitive function in midlife adults*. Brain, behavior, and immunity, 2015. **48**: p. 195-204.
107. Gunstad, J., et al., *Obesity is associated with memory deficits in young and middle-aged adults*. Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity, 2006. **11**(1): p. e15-e19.
108. Walther, K., et al., *Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females*. Human brain mapping, 2010. **31**(7): p. 1052-1064.
109. Boeka, A.G. and K.L. Lokken, *Neuropsychological performance of a clinical sample of extremely obese individuals*. Archives of Clinical Neuropsychology, 2008. **23**(4): p. 467-474.
110. Wolf, P.A., et al., *Relation of obesity to cognitive function: importance of central obesity and synergistic influence of concomitant hypertension. The Framingham Heart Study*. Current Alzheimer Research, 2007. **4**(2): p. 111-116.
111. Marsland, A.L., et al., *Interleukin-6 covaries inversely with cognitive performance among middle-aged community volunteers*. Psychosomatic medicine, 2006. **68**(6): p. 895-903.
112. Ek, M., et al., *Inflammatory response: pathway across the blood-brain barrier*. Nature, 2001. **410**(6827): p. 430.
113. Schwartz, M.W. and D. Porte, *Diabetes, obesity, and the brain*. Science, 2005. **307**(5708): p. 375-379.
114. Stewart, R. and D. Liolitsa, *Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia*. Diabetic Medicine, 1999. **16**(2): p. 93-112.
115. Awad, N., M. Gagnon, and C. Messier, *The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function*. Journal of clinical and experimental neuropsychology, 2004. **26**(8): p. 1044-1080.
116. Van Harten, B., et al., *Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review*. Diabetes care, 2006. **29**(11): p. 2539-2548.
117. Reaven, G.M., et al., *Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients*. Diabetes care, 1990. **13**(1): p. 16-21.

118. Cerhan, J.R., et al., *Correlates of cognitive function in middle-aged adults*. Gerontology, 1998. **44**(2): p. 95-105.
119. Brands, A.M., et al., *A detailed profile of cognitive dysfunction and its relation to psychological distress in patients with type 2 diabetes mellitus*. Journal of the International Neuropsychological Society, 2007. **13**(2): p. 288-297.
120. Knopman, D., et al., *Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults*. Neurology, 2001. **56**(1): p. 42-48.
121. Dik, M.G., et al., *Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals*. Diabetes care, 2007. **30**(10): p. 2655-2660.
122. Cheke, L.G., et al., *Obesity and insulin resistance are associated with reduced activity in core memory regions of the brain*. Neuropsychologia, 2017. **96**: p. 137-149.
123. Mainardi, M., S. Fusco, and C. Grassi, *Modulation of hippocampal neural plasticity by glucose-related signaling*. Neural plasticity, 2015. **2015**.
124. Blázquez, E., et al., *Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease*. Frontiers in endocrinology, 2014. **5**: p. 161.
125. Teunissen, C., et al., *Serum cholesterol, precursors and metabolites and cognitive performance in an aging population*. Neurobiology of aging, 2003. **24**(1): p. 147-155.
126. De Frias, C.M., et al., *Cholesterol and triglycerides moderate the effect of apolipoprotein E on memory functioning in older adults*. The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences, 2007. **62**(2): p. P112-P118.
127. Komulainen, P., et al., *Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women*. Dementia and geriatric cognitive disorders, 2007. **23**(1): p. 29-34.
128. Reitz, C., et al., *Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia*. Neurology, 2005. **64**(8): p. 1378-1383.
129. Zhang, J., M.F. Muldoon, and R.E. McKeown, *Serum cholesterol concentrations are associated with visuomotor speed in men: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994*. The American journal of clinical nutrition, 2004. **80**(2): p. 291-298.
130. Henderson, V., J. Guthrie, and L. Dennerstein, *Serum lipids and memory in a population based cohort of middle age women*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2003. **74**(11): p. 1530-1535.
131. Battersby, C., et al., *Cognitive function in hypertension: a community based study*. Journal of human hypertension, 1993. **7**(2): p. 117-123.
132. Swan, G.E., et al., *Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology*. Neurology, 1998. **51**(4): p. 986-993.
133. Hebert, L., et al., *Blood pressure and late-life cognitive function change A biracial longitudinal population study*. Neurology, 2004. **62**(11): p. 2021-2024.
134. Desmond, D.W., et al., *Risk factors for cerebrovascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort*. Hypertension, 1993. **105**: p. 42.2.
135. Paran, E., O. Anson, and H. Reuveni, *Blood pressure and cognitive functioning among independent elderly*. American journal of hypertension, 2003. **16**(10): p. 818-826.
136. André-Petersson, L., et al., *A Comparison of Cognitive Ability in Normotensive and Hypertensive 68-Year-Old Men: Results from Population Study "Men Born in 1914," in Malmö, Sweden*. Experimental aging research, 2001. **27**(4): p. 319-340.

137. Morris, M.C., et al., *Association between blood pressure and cognitive function in a biracial community population of older persons*. *Neuroepidemiology*, 2002. **21**(3): p. 123-130.
138. Yaffe, K., *Metabolic syndrome and cognitive decline*. *Current Alzheimer Research*, 2007. **4**(2): p. 123-126.
139. Hassenstab, J.J., et al., *Metabolic syndrome is associated with learning and recall impairment in middle age*. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 2010. **29**(4): p. 356-362.
140. Yaffe, K., et al., *Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders*. *Neurology*, 2003. **61**(1): p. 76-80.
141. Yates, K.F., et al., *Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2012. **32**(9): p. 2060-2067.
142. Ampadu, J. and J.E. Morley, *Heart failure and cognitive dysfunction*. *International journal of cardiology*, 2015. **178**: p. 12-23.
143. Harkness, K., et al., *Screening for cognitive deficits using the Montreal cognitive assessment tool in outpatients ≥ 65 years of age with heart failure*. *American Journal of Cardiology*, 2011. **107**(8): p. 1203-1207.
144. Davis, K.K., et al., *Targeted intervention improves knowledge but not self-care or readmissions in heart failure patients with mild cognitive impairment*. *European journal of heart failure*, 2012. **14**(9): p. 1041-1049.
145. Bauer, L.C., J.K. Johnson, and B.J. Pozehl, *Cognition in heart failure: an overview of the concepts and their measures*. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 2011. **23**(11): p. 577-585.
146. Dardiotis, E., et al., *Cognitive impairment in heart failure*. *Cardiology Research and practice*, 2012. **2012**.
147. Qiu, C., et al., *Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study*. *Archives of Internal Medicine*, 2006. **166**(9): p. 1003-1008.
148. Gayda, M., et al., *Cognitive function in patients with stable coronary heart disease: Related cerebrovascular and cardiovascular responses*. *PloS one*, 2017. **12**(9): p. e0183791.
149. Jefferson, A.L., et al., *Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer's Disease: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2015: p. CIRCULATIONAHA.114.012438.
150. van der Velpen, I.F., et al., *Hemodynamic and serum cardiac markers and risk of cognitive impairment and dementia*. *Alzheimers Dement*, 2017. **13**(4): p. 441-453.
151. Jefferson, A.L., et al., *Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2010. **122**(7): p. 690-697.
152. Jefferson, A.L., et al., *Systemic hypoperfusion is associated with executive dysfunction in geriatric cardiac patients*. *Neurobiology of aging*, 2007. **28**(3): p. 477-483.
153. Rovio, S., et al., *Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease*. *The Lancet Neurology*, 2005. **4**(11): p. 705-711.
154. Andel, R., et al., *Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins*. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 2008. **63**(1): p. 62-66.
155. Laurin, D., et al., *Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons*. *Archives of neurology*, 2001. **58**(3): p. 498-504.

156. Yamada, M., et al., *Association between dementia and midlife risk factors: the radiation effects research foundation adult health study*. Journal of the American Geriatrics Society, 2003. **51**(3): p. 410-414.
157. Rovio, S., et al., *Work-related physical activity and the risk of dementia and Alzheimer's disease*. International journal of geriatric psychiatry, 2007. **22**(9): p. 874-882.
158. Hughes, T.F. and M. Ganguli, *Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia*. Current psychiatry reviews, 2009. **5**(2): p. 73-92.
159. Wilson, R., et al., *Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons*. Neurology, 2002. **59**(12): p. 1910-1914.
160. Ardila, A., et al., *Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education*. Archives of clinical neuropsychology, 2000. **15**(6): p. 495-513.
161. Baker, L.D., et al., *Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2010. **22**(2): p. 569-79.
162. Erickson, K.I., et al., *Exercise training increases size of hippocampus and improves memory*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. **108**(7): p. 3017-3022.
163. Ruscheweyh, R., et al., *Physical activity and memory functions: an interventional study*. Neurobiology of aging, 2011. **32**(7): p. 1304-1319.
164. Predovan, D., et al., *The effect of three months of aerobic training on stroop performance in older adults*. Journal of aging research, 2012. **2012**.
165. Nagamatsu, L.S., et al., *Physical activity improves verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial*. Journal of aging research, 2013. **2013**.
166. Deary, I.J., et al., *Physical fitness and lifetime cognitive change*. Neurology, 2006. **67**(7): p. 1195-1200.
167. Gajewski, P.D. and M. Falkenstein, *Physical activity and neurocognitive functioning in aging-a condensed updated review*. European Review of Aging and Physical Activity, 2016. **13**(1): p. 1.
168. Verghese, J., et al., *Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly*. Neurology, 2006. **66**(6): p. 821-827.
169. Broe, G., et al., *Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption*. Australian and New Zealand journal of public health, 1998. **22**(5): p. 621-623.
170. Weinstein, A.M., et al., *The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume*. Brain, behavior, and immunity, 2012. **26**(5): p. 811-819.
171. Abete, P., et al., *Cognitive impairment and cardiovascular diseases in the elderly. A heart-brain continuum hypothesis*. Ageing Res Rev, 2014. **18**: p. 41-52.
172. Grant, R.W. and V.D. Dixit, *Adipose tissue as an immunological organ*. Obesity (Silver Spring), 2015. **23**(3): p. 512-8.
173. Toda, N., K. Ayajiki, and T. Okamura, *Obesity-induced cerebral hypoperfusion derived from endothelial dysfunction: one of the risk factors for Alzheimer's disease*. Curr Alzheimer Res, 2014. **11**(8): p. 733-44.
174. Anstey, K., et al., *Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies*. Obesity Reviews, 2011. **12**(5).
175. Gonzales, M.M., et al., *Insulin sensitivity as a mediator of the relationship between BMI and working memory-related brain activation*. Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(11): p. 2131-7.

176. Gianaros, P.J., et al., *Community socioeconomic disadvantage in midlife relates to cortical morphology via neuroendocrine and cardiometabolic pathways*. *Cerebral Cortex*, 2017. **27**(1): p. 460-473.
177. Marsland, A.L., et al., *Interleukin-6 covaries inversely with hippocampal grey matter volume in middle-aged adults*. *Biological psychiatry*, 2008. **64**(6): p. 484-490.
178. Tarumi, T., et al., *Association between central elastic artery stiffness and cerebral perfusion in deep subcortical gray and white matter*. *Am J Hypertens*, 2011. **24**(10): p. 1108-13.
179. Cristi-Montero, C., et al., *[Inverse association of cardiorespiratory fitness with cardiovascular risk factors in Chilean adults]*. *Rev Med Chil*, 2016. **144**(8): p. 980-989.
180. Lee, D.C., et al., *Associations of cardiorespiratory fitness and obesity with risks of impaired fasting glucose and type 2 diabetes in men*. *Diabetes Care*, 2009. **32**(2): p. 257-62.
181. Sui, X., et al., *A prospective study of cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes in women*. *Diabetes Care*, 2008. **31**(3): p. 550-5.
182. Faselis, C., et al., *Exercise capacity and progression from prehypertension to hypertension*. *Hypertension*, 2012. **60**(2): p. 333-8.
183. Kokkinos, P., *Cardiorespiratory fitness, exercise, and blood pressure*. *Hypertension*, 2014. **64**(6): p. 1160-4.
184. Forman, D.E., et al., *Vascular health and cognitive function in older adults with cardiovascular disease*. *Artery research*, 2008. **2**(1): p. 35-43.
185. Kivipelto, M., et al., *Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment a population-based study*. *Neurology*, 2001. **56**(12): p. 1683-1689.
186. Manschot, S., et al., *Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes*. *Diabetologia*, 2007. **50**(11): p. 2388-2397.
187. Cavuoto, L.A. and R.V. Maikala, *Obesity and the Role of Short Duration Submaximal Work on Cardiovascular and Cerebral Hemodynamics*. *PLoS One*, 2016. **11**(4): p. e0153826.
188. Dalzell, C., et al., *Intensive lifestyle intervention improves cardiometabolic and exercise parameters in metabolically healthy obese and metabolically unhealthy obese individuals*. *Can J Cardiol*, 2014. **30**(4): p. 434-40.
189. Gayda, M., et al., *Central hemodynamic responses during acute high-intensity interval exercise and moderate continuous exercise in patients with heart failure*. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2012. **37**(6): p. 1171-8.
190. Gayda, M., et al., *Cerebral Hemodynamics During Exercise and Recovery in Heart Transplant Recipients*. *Can J Cardiol*, 2016. **32**(4): p. 539-46.
191. Gremeaux, V., et al., *Cognitive Performance, Cerebral Oxygenation, Exercise Capacity and Cardiac Output in Patients with Coronary Heart Disease*. *Canadian Journal of Cardiology*, 2012. **28**(5): p. S386-S387.
192. Gaskill, S.E., et al., *Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold*. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2001. **33**(11): p. 1841-1848.
193. Labelle, V., et al., *Decline in executive control during acute bouts of exercise as a function of exercise intensity and fitness level*. *Brain and cognition*, 2013. **81**(1): p. 10-17.
194. Langlois, F., et al., *Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults*. *The Journals of Gerontology: Series B*, 2013. **68**(3): p. 400-404.

195. Arbuthnott, K. and J. Frank, *Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm*. Journal of clinical and experimental neuropsychology, 2000. **22**(4): p. 518-528.
196. Corrigan, J.D. and N.S. Hinkeldey, *Relationships between parts A and B of the Trail Making Test*. Journal of clinical psychology, 1987. **43**(4): p. 402-409.
197. Delis, D.C., E. Kaplan, and J.H. Kramer, *Delis-Kaplan Executive Function System®(D-KEFS®): Examiner's Manual: Flexibility of Thinking, Concept Formation, Problem Solving, Planning, Creativity, Impulse Control, Inhibition*. 2001: Pearson.
198. Smiley-Oyen, A.L., et al., *Exercise, fitness, and neurocognitive function in older adults: the "selective improvement" and "cardiovascular fitness" hypotheses*. Annals of Behavioral Medicine, 2008. **36**(3): p. 280-291.
199. Bouchard, C., *Genetics of Aerobic Power and Capacity*. Sport and Human Genetics, 1986: p. 59-88.

## 5. Annexe

Table SI: Cardiopulmonary and hemodynamic variables of age-matched healthy controls (AMHC) and obese patients according to fitness status (Low-Fit (LF) versus High-Fit (HF)).

	AMHC n=21	LF n=22	HF n=27	P value AMHC-LF & HF ANOVA
PPO (Watts)	190.5±55.7 <sup>a§</sup>	123.6±36.4 <sup>b§</sup>	196.1±58.4	<0.0001
$\dot{V}O_2$ peak (mL/min/kg)	35±6.4 <sup>a§</sup>	19.5±3.7 <sup>b§</sup>	29.3±4.7 <sup>ct</sup>	<0.0001
$\dot{V}O_2$ peak (% predicted)	137.7±16.4 <sup>at</sup>	98.4±22.3 <sup>b*</sup>	123.1±42.8	0.001
$\dot{V}O_2$ VT/LBM	33.5±4.9 <sup>a§</sup>	22.7±3.8 <sup>b§</sup>	31.4±4.3	<0.0001
$\dot{V}O_2$ peak/LBM	44.9±6.2 <sup>a§</sup>	30.4±4.5 <sup>b§</sup>	43.6±4.4	<0.0001
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	29.3±6.3	31.6±7.7	29.3±4.1	0.357
Max SBP	186.6±26.2	197.9±29.5	192.8±26.9	0.431
Max DBP	80.4±10.1	76.4±19.8	81.8±7.9	0.381
Rest HR	64.2±7 <sup>at</sup>	78.4±16.1	78.1±13.4 <sup>ct</sup>	0.001
Max HR	154.9±8.8 <sup>at</sup>	135.2±27.8 <sup>b§</sup>	158.6±18.4	<0.0001
% of Predicted Max HR	120.9±40.2 <sup>a§</sup>	85.8±23.6	95.6±15.5 <sup>ct</sup>	<0.0001
HR reserve (%)	76.9±28.2	95.6±121.8	99.9±56.1	0.612
CI max	8.1±1.7 <sup>a*</sup>	6.7±1.8	7.8±1.5	0.016
CI reserve	5±1.9	4.5±1.8	5.1±2	0.453
CO max	15.4±3.3	14.1±3.6	15.9±2.9	0.139
CO reserve	10.1±3.4	9.1±3.6	10.6±3.7	0.383
LCWi max	11.9±3.4	10.8±3.4	12±2.9	0.357
LCWi reserve	8.8±3.2	8±3.2	8.9±3.5	0.613
C(a-v)O <sub>2</sub> (mL/100mL)	15.4±3.3	15.7±3.1	16.4±3.4	0.597

---

Group effect: a = AMHC vs. LF-OB, b= LF-OB vs. HF-OB, c= HF-OB vs. AMHC. PPO: peak power output;  $\dot{V}O_2$  peak: peak oxygen uptake;  $\dot{V}O_2$ : oxygen uptake; VT: ventilatory threshold; OUES: oxygen uptake efficiency slope;  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ : minute ventilation relative to  $CO_2$ ; CI: cardiac index; CO: cardiac output; LCWi: left cardiac work index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate;  $C(a-v)O_2$ : arterio-venous difference in  $O_2$ . \*= $P<0.05$ , †= $P<0.01$ , ‡= $P<0.001$ , §= $P<0.0001$ .

---

