



**HAL**  
open science

## Liens entre tissu adipeux viscéral et densité minérale osseuse : une étude rétrospective de la composition corporelle par DEXA chez 300 patients

Delphine Boudot

### ► To cite this version:

Delphine Boudot. Liens entre tissu adipeux viscéral et densité minérale osseuse : une étude rétrospective de la composition corporelle par DEXA chez 300 patients. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297457

**HAL Id: hal-03297457**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297457v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# **THÈSE**

pour obtenir le grade de

## **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée  
d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition et Maladies Métaboliques

par

**Delphine BOUDOT**

Le 18 octobre 2018

### **Liens entre tissu adipeux viscéral et densité minérale osseuse : une étude rétrospective de la composition corporelle par DEXA chez 300 patients**

#### **Membres du jury :**

Président : M. le Professeur Olivier ZIEGLER

Juges :

M. le Professeur Bruno GUERCI

M. le Professeur Didier QUILLIOT

M. le Docteur Philip BÖHME

directeur de Thèse



**Président de l'Université de Lorraine :  
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine  
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Julien SCALA-BERTOLA

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Président de Conseil Pédagogique :* Pr Bruno CHENUÉL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*CUESIM :* Pr Stéphane ZUILY

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER- Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE -Gérard BARROCHE -Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI -Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY –Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude  
CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE  
Jean-Pierre DESCHAMPS- Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard  
FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc  
GEORGE - Alain GERARDHubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles  
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI  
Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER  
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES- Marie-Claire LAXENAIRE- Michel LAXENAIRE - Alain  
LE FAOU Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ- Philippe MANGIN –  
Jean-Claude MARCHAL –Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONINPierre NABET –  
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN-Claude PERRIN - Luc PICARD -  
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER –Denis  
REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-  
BLANC - Claude SIMONDanièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT-  
Gérard VAILLANT -Paul VERT  
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET- Michel VIDAILHET-Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE –Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE<sup>(1)</sup> Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD –Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Philippe HARTEMANN -Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOUProfesseur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET–Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS- PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER- Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT -Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL -Professeur François MARCHAL

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER -Professeur Francis GUILLEMIN

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON- Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Pédiatrie*)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie infantile*)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN  
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSSEL – Docteur Jacques JONAS(stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET



=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS -Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY- Madame Ketsia HESS Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **Remerciements**

*A notre maître et Président de Jury*

### **Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER**

Professeur des universités - Praticien Hospitalier de Nutrition et Diabétologie

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Nous vous remercions pour la richesse de votre enseignement et particulièrement en médecine de l'obésité tout au long des semestres passés à vos côtés. Vous nous avez transmis une partie de vos connaissances et de votre passion pour cette discipline difficile mais néanmoins enrichissante.

Votre implication auprès de vos patients est un exemple que nous souhaitons suivre au cours de notre carrière.

Nous vous remercions d'accepter de juger notre travail et nous espérons que vous y trouverez le témoignage de notre profond respect.

*A notre maître et membre du Jury*

**Monsieur le Professeur Bruno GUERCI**

Professeur des universités - Praticien Hospitalier de Diabétologie, Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail.

Pour les connaissances acquises à vos côtés dans le domaine de la diabétologie, des « nouvelles technologies » et des maladies métaboliques,

Pour vos conseils et votre volonté d'intégrer les internes à la recherche clinique,

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

*A notre maître et membre du Jury*

**Monsieur le Professeur Didier QUILLIOT**

Professeur des universités - Praticien Hospitalier de Nutrition

Vous nous faites l'honneur de votre présence pour juger ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de notre reconnaissance.

*A notre directeur de thèse et juge*

**Monsieur le Docteur Philip Böhme**

Praticien Hospitalier de Diabétologie, Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Vous nous avez fait l'honneur de nous proposer et de diriger ce travail.

Nous vous remercions sincèrement de votre soutien au cours de l'élaboration et de la rédaction de cette thèse.

*A mes maîtres*

**Monsieur le Professeur Georges WERYHA,  
Monsieur le Professeur Marc KLEIN,**

*A l'ensemble des praticiens qui ont participé à notre formation,*

Qu'ils soient remerciés pour la qualité de leurs enseignements et qu'ils trouvent ici l'expression de nos respectueux sentiments.

*A Thierry et Valérie, pour leur gentillesse et leur disponibilité. Sans leur aide, mener à bien mes recherches aurait été bien plus fastidieux.*

*A ma famille*

A mon chéri Johan, qui m'a soutenue et encouragée durant tout mon internat et d'autant plus ses derniers mois. Sans toi, rien ne serait possible. Je t'aime

A ma fille Elise. Mon univers est tellement plus beau depuis ta naissance. Je t'aime plus que tout

A mes parents, pour leur soutien indéfectible depuis toujours

A ma sœur Cécile, mon modèle depuis l'enfance, je suis si fière de toi

*A mes amis*

A mes collègues et amis Endocrinologues : Léa, Mélanie, Anne-Laure, Lucie, Julie, Sophie, Marie-Laure, Pierre, Rebecca, Malorie, Nicolas, Rahima, Perrine, Hélène et Cécile,

Et particulièrement à Laurène, qui a su me conseiller, me rassurer et m'épauler tout au long de l'internat. Merci de m'avoir fait profiter de tes qualités humaines.

A tous mes co-internes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler depuis le début de mon internat.

A mes amis, Florence, Ben, Lucile, Hugo, Marie-Lorraine, Sylvain, Julie, Quentin pour les rires que vous m'apportez.

## Serment

«Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque».

## Table des matières

<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>15</b>
<b>Liste des tableaux et figures</b> .....	<b>17</b>
<b>Préambule</b> .....	<b>18</b>
<b>Obésité et physiopathologie du tissu adipeux</b> .....	<b>19</b>
I.    Physiologie du tissu adipeux .....	19
II.   Capacité d'expansion maximale du tissu adipeux .....	20
III.  Phénotypes d'obésité.....	21
IV.   Hétérogénéité fonctionnelle des TA et Tissu adipeux viscéral.....	25
<b>Evaluation de la composition corporelle</b> .....	<b>28</b>
I.    Différentes méthodes d'évaluation .....	28
II.   DEXA.....	30
III.  Corescan®.....	32
IV.   DMO .....	33
<b>Obésité et physiopathologie osseuse</b> .....	<b>34</b>
I.    Tissu adipeux et santé osseuse : effets mécaniques et œstrogènes.....	34
II.   Tissu adipeux viscéral et santé osseuse .....	35
<b>Article</b> .....	<b>41</b>
Abstract .....	42
Introduction.....	43
Materials and Methods.....	44
Results .....	46
Discussion .....	54
<b>Données complémentaires</b> .....	<b>59</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>63</b>
<b>Références</b> .....	<b>64</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>73</b>



## **Liste des abréviations**

AFM : Appendicular Fat Mass

AG : Acides Gras

AGL : Acides Gras Libres

BFM: Body Fat Mass

BMD: Bone Mineral Density

BMI : Body Mass Index

CRP: Protéine C Réactive

CT : Computerized Tomography

DEXA/DXA : Dual energy X-ray Absorptiometry

DMO : Densité Minérale Osseuse

GH : Growth Hormone

WHO: World Health Organization

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor 1

IL-6 : Interleukin 6

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LHS : Lipase Hormono-Sensible

LM : Lean Mass

LPL : LipoProtéine Lipase

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1

MAO : Metabolically Abnormal Obese subjects

MHO: Metabolically Healthy but Obese subject

MONW: Metabolically Obese Normal Weight subjects

MRI: Magnetic Resonance Imaging

NASH: Non Alcoholic Stéato Hepatitis ou Stéatohépatite non alcoolique

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OPG: Osteoprotegerin

PPAR- $\gamma$ : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma

RANK: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B

RANK-L: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand

TA : Tissu Adipeux

TAV : Tissu Adipeux Viscéral

TDM : Tomodensitométrie

TFM: Trunk Fat Mass

TG : Triglycerides

TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor alpha

TOFI: Thin Outside, Fat Inside

VAT: Visceral Adipose Tissue

VIF: Variance Inflation Factor

## **Liste des tableaux et figures**

Figure 1 : Distribution androïde ou gynoïde du tissu adipeux.....	22
Figure 2 : Localisation du tissu adipeux viscéral et du tissu adipeux sous-cutané abdominal.....	27
Figure 3 : Exemple de mesure de la composition corporelle par DEXA .....	31
Figure 4 : Appareil de mesure de composition corporelle Lunar iDXA®, GE Healthcare .....	32
Figure 5 : Région androïde sur DEXA pour l'évaluation du TAV. ....	32
Figure 6 : Exemple de mesure de la DMO au niveau de l'extrémité proximale du fémur par DEXA. ....	33
Figure 7 : Mécanismes physiopathologiques des liens entre le tissu adipeux, le tissu adipeux viscéral et l'os. ....	39
Figure 8 : Graphiques illustrant les corrélations entre le rapport VAT/BFM et différentes variables quantitatives .....	61
Figure 9 : Graphiques illustrant les variations du rapport VAT/BFM en fonction de différentes variables qualitatives.....	62
Tableau I : Différences fonctionnelles des différentes localisations de Tissu adipeux .....	26
Tableau II : Données complémentaires concernant les analyses multivariées : rapport VAT/BFM et les autres variables.....	59
Tableau III : Données complémentaires concernant les analyses multivariées des DMO de la hanche totale et du col fémoral avec les autres variables .....	60
Table I. Clinical characteristics of all included subjects .....	47
Table II : Bivariate analysis between VAT/BFM as dependant variable versus other independent variables .....	49
Table III : Bivariate analysis of the relationship between BMD from the 3 bone sites and body composition and clinical variables.....	52
Table IV : Multiple linear regression analysis showing the relationship between femoral neck, total hip and lumbar spine BMD and VAT/BFM.....	53

## **Préambule**

Ce travail se compose d'une présentation du contexte à l'origine du travail, de l'article présentant les résultats obtenus, de compléments de résultats et d'une conclusion.

## **Obésité et physiopathologie du tissu adipeux**

L'obésité est devenue la première maladie non infectieuse de l'histoire. En effet, depuis 1975, le nombre de cas d'obésité a presque triplé d'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). En 2016 et au niveau mondial, 39% des adultes de plus de 18ans étaient en surpoids et 13% étaient obèses, et on estime que les complications associées sont responsables de 2.8 millions de décès par an. L'obésité est définie par un excès de tissus adipeux qui peut nuire à la santé. Ses conséquences sont nombreuses et bien connues autant sur le plan cardiovasculaire, métabolique ou néoplasique et même sur la santé osseuse et le risque de fracture.

### **I. Physiologie du tissu adipeux**

Le tissu adipeux (TA) est composé du tissu adipeux brun impliqué dans la thermogénèse et du tissu adipeux blanc dont la fonction primaire est le stockage énergétique du corps. Ce dernier est composé de lobules d'adipocytes, les cellules de stockage, et d'une fraction stroma-vasculaire composée de tissu conjonctif et de cellules (fibroblastes, macrophages, cellules endothéliales, cellules progénitrices et pré-adipocytes). Lorsqu'il est sain, le TA comprend de nombreux adipocytes de petite taille et la présence de pré-adipocytes. La vascularisation est alors importante, sans inflammation locale et avec une sensibilité à l'insuline préservée.

#### **Fonctions de stockage et de tampon :**

En situation postprandiale, les acides gras (AG) de l'alimentation vont entrer dans l'adipocyte pour être transformés en triglycérides par estérification et constitueront ainsi la réserve d'énergie de l'organisme. En situation de jeun, plusieurs lipases vont entrer en jeu pour hydrolyser les TG et libérer des AG non estérifiés et des molécules de glycérol dans la circulation sanguine pour servir de substrats aux organes, il s'agit de la lipolyse. Cette voie est principalement contrôlée par les catécholamines qui stimulent la lipolyse et par l'insuline qui l'inhibe en situation postprandiale.

### Fonctions sécrétoires :

Le TA est également un organe endocrine. Il sécrète en effet de nombreuses molécules aux actions autocrines, paracrines ou endocrines impliquées dans les maladies cardio-vasculaires, l'insulinorésistance et certaines pathologies néoplasiques. La leptine produite par le TA, se comporte par exemple comme une hormone de la satiété. Elle régule l'appétit en fonction de la masse de TA par un rétrocontrôle négatif au niveau hypothalamique. Elle a également des actions sur le métabolisme de la reproduction. L'adiponectine aurait quant à elle une action anti-inflammatoire et une action insulinosensitive. Des cytokines pro ou anti inflammatoires sont également sécrétée par le TA, ce qui influence l'inflammation systémique ainsi que la résistance à l'insuline (TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1).

## **II. Capacité d'expansion maximale du tissu adipeux**

### Expansion du tissu adipeux :

La capacité d'expansion du TA a une variabilité interindividuelle importante et dépend de facteurs environnementaux et génétiques mal connus à l'heure actuelle. En physiologie, le nombre d'adipocytes reste relativement stable après l'enfance, constituant ainsi une capacité fixe de stockage dans les adipocytes existants. En cas de balance énergétique positive, les AG vont remplir les adipocytes existants, constituant ainsi une phase d'hypertrophie. Ensuite, en cas de prise de poids importante, la capacité de stockage dans le tissu adipeux dépend de la capacité de recrutement des pré-adipocytes ou des cellules progénitrices en adipocyte : il s'agit d'une phase d'hyperplasie. Les personnes avec des indices de masse corporelle (IMC) très importants ( $>50\text{kg/m}^2$ ) ont une capacité d'expansion du TA majeure, les protégeant des conséquences d'un dépassement des capacités d'expansion : la lipotoxicité (1).

### Dysfonction du tissu adipeux :

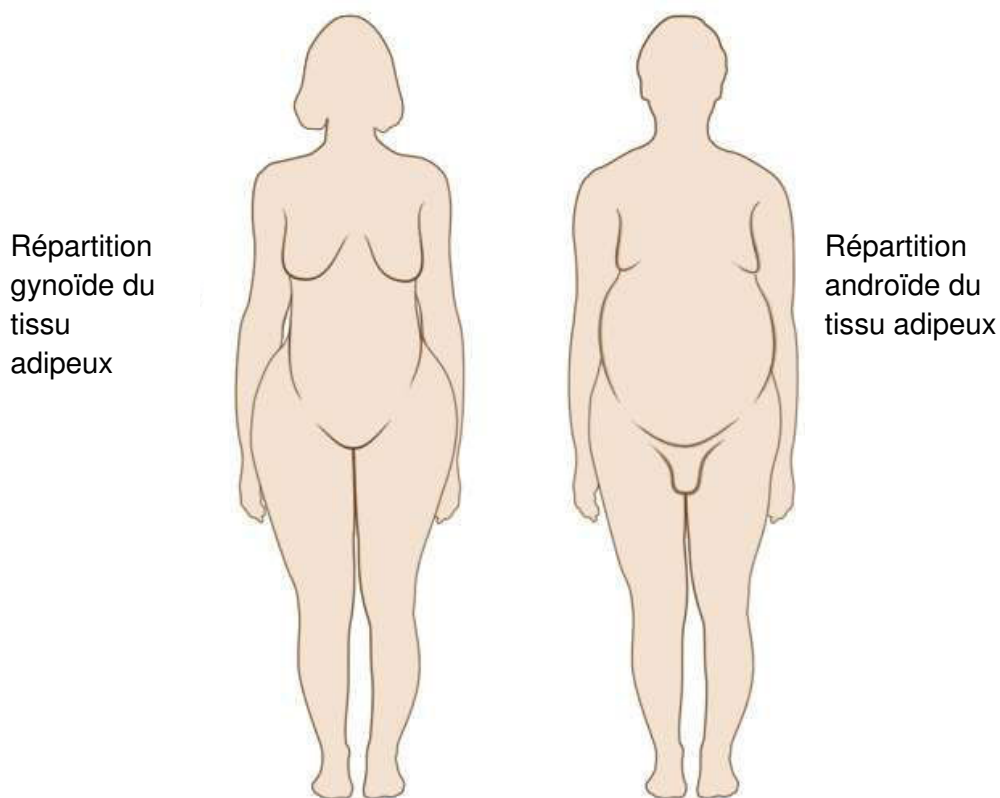
La dysfonction du TA débute dès l'hypertrophie des adipocytes, en cas de faible capacité de recrutement de nouveaux adipocytes. En effet, la présence de volumineux adipocytes est associée à une insulinorésistance plus importante et à la sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6). De plus, l'apoptose

des adipocytes hypertrophiés est plus importante que celle des petits adipocytes, induisant ainsi une infiltration du TA par des macrophages pro-inflammatoires, et participant à l'inflammation locale. Ensuite, si ce milieu inflammatoire perdure, c'est la matrice extracellulaire du TA qui va se remodeler pour former un tissu fibro-inflammatoire. Ce tissu fibreux modifie l'adipogénèse et la lipolyse, et semble être un facteur responsable de la résistance à la perte de poids, notamment après une chirurgie bariatrique. La dysfonction du TA se caractérise également par un dépassement des capacités de stockage du TA avec des AG qui ne peuvent plus être stockés dans leur réservoir naturel, le TA sous cutané. On observe alors une fuite (« spill-over ») de lipides dans la circulation. Le flux d'AG va alors être redirigé vers d'autres sites de TA comme le tissu adipeux viscéral (TAV), le TA péri-cardiaque, péri-vasculaire, péri-rénal ou vers d'autres organes non prévus à cet effet, comme le foie, les muscles squelettiques ou le pancréas, constituant ainsi des dépôts ectopiques lipidiques. Ces dépôts sont responsables d'une lipotoxicité, en effet, ceux-ci sont associés au syndrome métabolique, à l'insulinorésistance, à la stéatose pancréatique et à la dysfonction bêta-cellulaire ou à la stéatose cardiaque pouvant conduire à une cardiomyopathie lipotoxique.

Ainsi, en fonction des capacités de recrutement de nouveaux petits adipocytes, les capacités d'expansion du TA et la lipotoxicité seront variables d'un sujet à l'autre, expliquant donc les différents phénotypes d'obésité retrouvés dans la population.

### **III. Phénotypes d'obésité**

La notion de phénotype d'obésité a émergé dans les années 1950 avec les observations de Jean Vague. En effet, les complications liées à l'obésité étaient reliées plus étroitement à la répartition régionale du TA qu'à l'excès de poids. La distribution androïde du TA avec une répartition centrale de celui-ci était associée à des complications métaboliques, tandis que la répartition gynoïde du TA, avec une accumulation du TA dans les membres inférieurs, avait un effet protecteur (2) (Figure 1). Cette notion de phénotypes d'obésité a depuis évolué en caractérisant les anomalies de distribution du TA et leur rôle notamment dans le syndrome métabolique.



**Figure 1** : Distribution androïde ou gynoïde du tissu adipeux.

Sujets métaboliquement sains mais obèses (metabolically healthy but obese subjects, MHO) :

Ces sujets appelés MHO ont un excès de masse grasse mais semblent protégés des conséquences métaboliques de l'obésité. La définition des sujets MHO n'est pas consensuelle. En effet, de nombreuses études les ont décrits comme ayant une bonne sensibilité à l'insuline, une absence de diabète, d'hypertension ou de dyslipidémie. Le clamp euglycémique, de réalisation difficile en pratique courante, a été utilisé pour définir ces sujets, tout comme le taux de triglycéride (TG), l'apolipoprotéine B, la protéine C réactive, l'insulinémie à jeun ou le rapport TG/HDL-cholestérol. Cependant, l'absence ou la présence d'un seul des critères utilisés dans la définition du syndrome métabolique de l'ATP III ou de l'IDF est une façon plus simple de considérer les sujets MHO, avec des résultats comparables (3). Les mécanismes protecteurs en cause dans le phénotype MHO sont peu connus. Les facteurs les plus importants semblent être un TAV faible et un TA sous cutané des membres inférieurs (et principalement glutéo-fémoral) important (phénotype gynoïde) ou un rapport TAV/TA sous cutané abdominal bas (4), l'absence de dépôts



ectopiques de lipides et une meilleure sensibilité à l'insuline. Au niveau du TA, les adipocytes sont de petite taille, sensibles à l'insuline, avec des pré-adipocytes nombreux, sans inflammation ni de fibrose du tissu extracellulaire. Ainsi, la capacité de stockage des lipides dans le TA sous cutané est importante et non dépassée.

#### Obésité à risque métabolique (metabolically abnormal obese patients, MAO) :

Au contraire des sujets précédemment décrits, les sujets MAO sont des personnes présentant une obésité habituellement modérée avec une répartition centrale du TA (obésité androïde). Il existe un excès de TAV, reflet de la dysfonction du TA et des faibles capacités d'expansion du TA sous cutané. Ces sujets présentent au moins trois des cinq critères du syndrome métabolique. Au niveau histopathologique, les adipocytes sont hypertrophiés, insulino-résistants, avec un TA infiltré par des macrophages pro-inflammatoires, une fibrose du tissu extracellulaire et il existe une production de cytokines pro-inflammatoire, retrouvées localement et dans la circulation systémique (5).

#### Sujets métaboliquement obèses mais de poids normal (metabolically obese normal weight subjects, MONW) :

Ce phénotype avait été décrit initialement par Ruderman et al. (6) qui constataient que certains sujets non obèses selon des critères de poids et de taille, avaient pourtant des complications métaboliques habituellement associées avec l'obésité, comme une hyperinsulinémie, une hypertriglycéridémie, des complications cardiovasculaires précoces et une prédisposition au diabète de type 2. Ces sujets sont caractérisés par une répartition centrale du TA, une activité physique limitée et une diminution de la sensibilité à l'insuline. Il n'y a pas de consensus pour définir de ces patients MOWN. La plupart des auteurs s'accordent pour considérer un IMC <25kg/m<sup>2</sup> associé à 2 ou 3 des critères du syndrome métabolique (7). Thomas et al (4) utilisent le terme de TOFI (*Thin outside, Fat inside*) qu'il caractérise par une valeur élevée du rapport TAV/TA sous cutané abdominal en utilisant l'IRM. Cette technique d'imagerie a permis de montrer que le TOFI est associé à une augmentation des dépôts ectopiques de lipides dans le foie et le muscle.

### Phénotype lipodystrophique :

La lipodystrophie est caractérisée par une anomalie de répartition du tissu graisseux et plus particulièrement l'absence de TA, qu'elle soit génétique ou acquise, à l'échelle régionale ou générale. Le phénotype lipodystrophique, dépisté cliniquement par l'association « bedon-mollets de coq », est en général associé à un syndrome métabolique sévère (8). En effet, chez ces sujets, la dysfonction du TA (hypertrophie, inflammation, fibrose) est telle que la capacité d'expansion est nulle ou très faible. Ainsi, le stockage des AG se fait de façon inadéquate vers le TAV et les autres dépôts ectopiques conduisant à la lipotoxicité. On retrouve une hypoplasie du TA glutéo-fémoral (et parfois du TA sous cutané abdominal) qui a ses effets délétères propres comme le montre l'étude Cardia : une aggravation de l'insulinorésistance chez les patients en surpoids ou obèses, indépendamment de l'adiposité abdominale (9).

### Obésité sarcopénique

L'obésité sarcopénique est caractérisée par une masse musculaire faible et une masse grasse élevée. Dans l'obésité commune, l'augmentation de la masse grasse est associée à une augmentation concomitante de la masse musculaire. Cependant, lorsqu'on considère l'obésité sarcopénique, la masse musculaire est au contraire plus faible, constituant ainsi un risque de fragilité ou de handicap important chez ces sujets. Perna et al. (10) ont même montré qu'il existe plusieurs types d'obésité sarcopénique en considérant l'influence du TAV. Les sujets présentant une obésité sarcopénique avec un excès de TAV avaient un profil métabolique plus péjoratif et un risque fracturaire plus important que les sujets n'ayant pas d'excès de TAV. Les relations entre obésité, sarcopénie et métabolisme osseux sont complexes, faisant intervenir les cytokines pro-inflammatoires du tissu adipeux et montrant le rôle de la dysfonction du TA dans cette pathologie.

Ces différents phénotypes d'obésité ne sont pas statiques, en effet, il existe un continuum entre ceux-ci. Ainsi, si la balance énergétique est positive chez un individu classé MHO pendant de nombreuses années, ses adipocytes augmentent lentement de taille jusqu'à une valeur critique à partir de laquelle la dysfonction du TA va s'installer, il peut alors en vieillissant être reclassé en MAO avec l'apparition d'un syndrome métabolique. De la même façon, un sujet peut acquérir au court de sa vie

un phénotype lipodystrophique ou une obésité sarcopénique sous l'influence de certaines maladies ou certains traitements.

#### **IV. Hétérogénéité fonctionnelle des TA et Tissu adipeux viscéral**

L'étude des phénotypes d'obésité permet d'établir qu'il existe une différence fonctionnelle entre les différents sites de TA, certains étant inducteur de lipotoxicité et d'autres plutôt protecteurs.

##### Différences fonctionnelles (Tableau 1):

La première différence observée entre les sites de TA est la quantité d'AG libérés par ceux-ci. En effet, à l'état de jeun, la lipolyse basale est plus importante au niveau du TA sous cutané de la partie haute du corps que de la partie basse du corps et la lipolyse du TAV est encore plus faible (11). En situation postprandiale, l'insulinémie augmente et le niveau d'insulino-résistance des différents adipocytes va conditionner la lipolyse et le relargage d'AG libres (AGL) dans la circulation. Les adipocytes du TA sous-cutané de la partie inférieure du corps (TA glutéo-fémoral) sont sensibles à l'insuline, augmentant l'action de la lipoprotéine lipase ce qui va favoriser l'entrée des AG dans le TA. En revanche, l'action de la lipase hormono-sensible va diminuer et donc freiner la lipolyse. Les adipocytes du TA sous cutané de la partie haute du corps sont moins sensibles à l'insuline, il en résultera donc une libération plus importante d'AG libres dans la circulation. De la même façon, le TAV est résistant à l'action de l'insuline, il est donc responsable de la libération d'une grande partie des AG libres dans la circulation portale en situation postprandiale.

Ensuite, la quantité d'AG libres libérés dans la circulation est également sous le contrôle des catécholamines. Le TA sous cutané glutéo-fémoral exprime de façon importante des récepteurs anti-lipolytiques alpha-adrénergiques et le TA sous cutané de la partie haute du corps comme le TAV expriment plus de récepteurs lipolytiques beta-adrénergiques.

Enfin, les adipokines produites par les différents compartiments sont différentes, le TA glutéo-fémoral libère principalement des adipokines bénéfiques (adiponectine et leptine), anti-inflammatoires tandis que le TAV libère quant à lui des cytokines pro-inflammatoires (12).

**Tableau I** : Différences fonctionnelles des différentes localisations de Tissue adipeux

	Situation de jeun	Situation post prandiale
<p><b>TA sous cutané partie basse du corps :</b></p> <p>Adipocyte sensible à l'insuline  Récepteurs <math>\alpha</math> adrénergiques anti-lipolytiques  Adipokines anti-inflammatoires</p>	AGL +	LPL ++ : $\uparrow$ lipogénèse LHS ++ : $\downarrow$ lipolyse AGL $\pm$
<p><b>TA sous cutané partie haute du corps :</b></p> <p>Adipocytes peu sensibles à l'insuline  Récepteurs <math>\beta</math> adrénergiques lipolytiques  Adipokines pro-inflammatoires</p>	AGL ++	LPL $\pm$ : $\downarrow$ lipogénèse LHS $\pm$ : $\uparrow$ lipolyse AGL +++
<p><b>TAV :</b></p> <p>Adipocytes insulino-résistants  Récepteurs <math>\beta</math> adrénergiques lipolytiques  Adipokines pro-inflammatoires</p>	AGL $\pm$	LPL - : $\downarrow\downarrow$ lipogénèse LHS - : $\uparrow\uparrow$ lipolyse AGL +++++

TA : tissu adipeux, AGL : acides gras, libres, LPL : lipoprotéine lipase, LHS : lipase hormono-sensible.

Ainsi, le TA glutéo-fémoral constitue un réservoir important de lipides qui permet de limiter le stockage de ceux-ci dans les dépôts ectopiques de TA et donc d'éviter la lipotoxicité. Le TA sous cutané abdominal a un profil intermédiaire, d'autant plus qu'il est composé de 2 compartiments : le TA sous cutané abdominal profond qui a un profil métabolique se rapprochant plus du TAV et le TA sous cutané abdominal superficiel qui semble avoir un profil plus favorable. Le TAV semble être le compartiment le plus métaboliquement péjoratif.

### Tissu adipeux viscéral

Le TAV (Figure 2) est probablement le dépôt le mieux corrélé au risque cardio-métabolique mais reste le reflet du déficit de stockage des lipides dans le TA sous cutané même s'il a un rôle physiologique important. En effet, il a une capacité de captation et de libération des AG rapide par un taux de renouvellement des AG élevé, constituant une réserve d'énergie facilement accessible en cas d'agression.

Habituellement ce dépôt pèse quelques centaines de grammes mais peut atteindre plusieurs kilogrammes. Il est composé de 3 compartiments, épiploïque, mésentérique et rétro-péritonéal avec leur drainage propre par la veine porte pour le TA péritonéal et par le rein, le pancréas ou la veine cave inférieure pour le TA rétro-péritonéal. Ainsi en cas d'adiposité viscérale importante, la quantité élevée d'AG libres et de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6) relarguée dans le système porte va augmenter la quantité de lipides dans le foie, diminuer la sensibilité à l'insuline et induire le développement d'une NASH (stéatohépatite non alcoolique) puis une fibrose (13).

En plus des complications métaboliques, il semble que l'excès de TAV ai également une influence péjorative dans de nombreuses pathologies qu'elles soient carcinologiques hépatiques en favorisant la NASH et la fibrose (14) ou colo-rectales en favorisant une inflammation systémique de bas grade (15). Son influence potentiellement péjorative est également discutée concernant le métabolisme osseux, l'ostéoporose et le risque fracturaire.



**Figure 2** : Localisation du tissu adipeux viscéral et du tissu adipeux sous-cutané abdominal.

Lorsque l'on considère ces différences fonctionnelles, l'analyse et la mesure des différents compartiments du TA prennent tout leur sens afin de dépister, de suivre et de proposer des thérapeutiques aux sujets les plus fragiles.

## **Evaluation de la composition corporelle**

### **I. Différentes méthodes d'évaluation**

Les méthodes d'analyse de la composition corporelle sont nombreuses et en perpétuel perfectionnement (16), elles peuvent répondre à un modèle anatomique, biochimique ou physiologique. Le prochain chapitre aborde les méthodes les plus couramment pratiquées, de façon non exhaustive.

Les méthodes anthropométriques sont très largement utilisées. Elles sont simples, peu coûteuses, rapides et reproductibles. L'exemple le plus connu étant l'indice de masse corporelle égal au poids divisé par le carré de la taille. Il a été adopté par l'OMS pour définir le statut nutritionnel (obésité et dénutrition). Cependant, pour une valeur d'IMC, il existe une grande variabilité de masse grasse au niveau individuel, ce qui limite son utilisation. Le tour de taille est également très utilisé et nécessite uniquement un mètre ruban placé à mi-distance entre le rebord costal inférieur et l'épine iliaque antéropostérieure. Cette mesure est corrélée à l'adiposité viscérale. Le rapport du tour de taille sur le tour de hanche est également beaucoup utilisé comme facteur prédictif de maladies cardio-vasculaires (17) car il prend en compte les différences fonctionnelles entre le TA glutéo-fémoral et le TA abdominal. La mesure des plis cutanés nécessite un compas spécial qui exerce une pression standardisée quelle que soit l'épaisseur de la peau pincée. Les sites utilisés pour cette mesure sont choisis pour représenter l'épaisseur moyenne du TA sous cutané, et elle reflèterait une proportion constante de la masse grasse totale. Des tables permettent de déterminer la masse grasse du sujet en fonction du sexe et de l'âge à partir de la mesure de ces plis. Cette méthode est peu coûteuse et rapide mais elle est perturbée par la présence d'œdèmes et perd de sa précision avec l'augmentation de la masse grasse.

Les méthodes d'imagerie pour l'évaluation de la composition corporelle font référence à la tomодensitométrie (TDM) et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui se rapportent à un modèle anatomique de composition corporelle. Leurs coupes transversales abdominales permettent d'évaluer le TAV et constituent le gold standard pour cette mesure. Les scanners spiralés permettent de reconstruire le volume de TA de l'organisme, et la possibilité d'analyser la composition des tissus

(contenu lipidique du muscle par exemple) est tout à fait intéressante. Cependant, ces techniques sont difficiles d'accès, ont un coût élevé, sont soit irradiantes pour la TDM, ou non adaptées chez des patients « hyper obèses » pour l'IRM, ce qui limite leur utilisation en routine.

L'impédancemétrie bioélectrique mesure la composition corporelle par l'application au corps d'un courant alternatif de faible intensité, par le biais d'électrodes. Le courant est moins bien conduit dans la graisse que dans l'eau et des équations de prédiction sont utilisées pour traduire ces mesures en évaluation de la masse grasse et de la masse maigre. Cette technique est rapide, peu coûteuse, sans risque, cependant les résultats de masse grasse sont souvent sous évalués, surtout chez les sujets obèses, car elle évalue mal la masse grasse abdominale (18).

La densitométrie hydrostatique ou hydrodensitométrie repose sur l'utilisation du principe d'Archimède pour estimer la densité corporelle. Le sujet est immergé en totalité, de façon brève, dans une cuve d'eau et le volume corporel est déterminé à partir du volume d'eau déplacé. La densité corporelle correspond à la masse corporelle divisée par le volume corporel. Le volume pulmonaire résiduel peut être pris en compte, par exemple, par une technique de dilution à l'hélium. Il existe ensuite des équations, comme celle de Siri, qui permettent, à partir de la densité corporelle de calculer la masse grasse puis par différence, la masse maigre (méthode à 2 compartiments). Cette technique a longtemps été la technique de référence mais elle nécessite une coopération importante du sujet, ne peut être utilisée chez les enfants, les personnes âgées, les sujets « hyper obèses » ou chez les personnes à mobilité réduite.

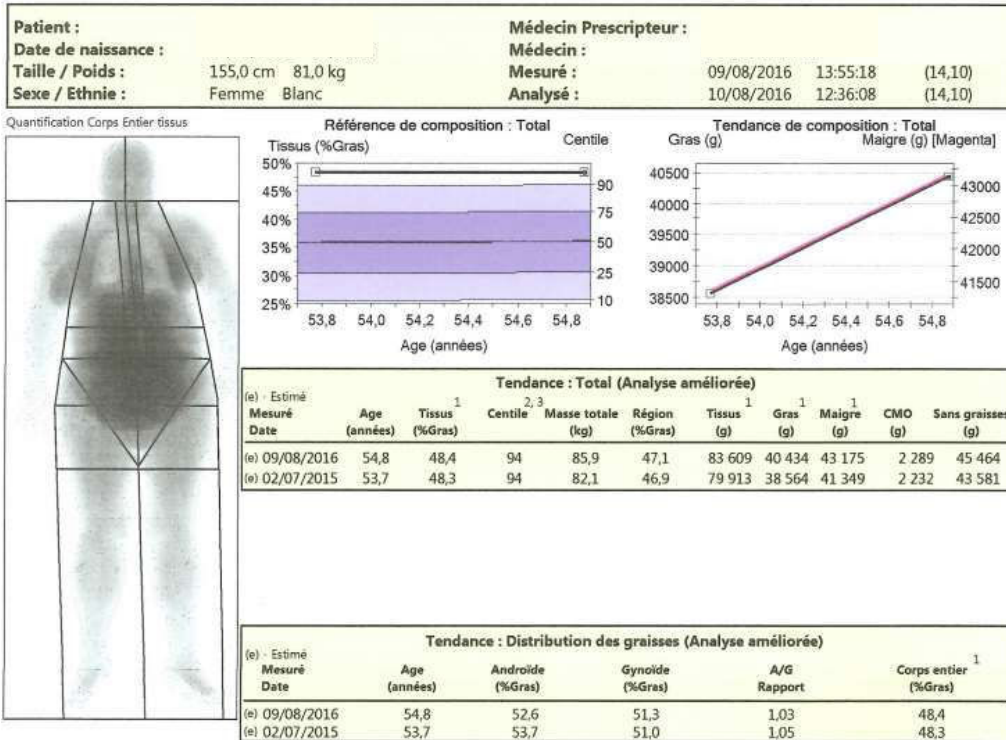
## II. DEXA

L'absorptiométrie bi photonique à rayons X ou DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) est une technique de référence pour l'évaluation de la composition corporelle, en utilisant un modèle à 3 compartiments : la masse grasse, la masse maigre non osseuse et le contenu minéral osseux.

C'est une méthode de mesure basée sur le rayonnement X, en effet, l'intensité de celui-ci est atténuée de façon différente lors de son trajet en fonction du type de tissu traversé. Lors de la réalisation d'une DEXA, un balayage de l'ensemble du corps avec un faisceau à rayon X avec deux niveaux d'énergie va s'effectuer point par point. La mesure de l'atténuation des deux rayonnements permet d'obtenir une image digitalisée dont chaque pixel va être porteur d'information. Les deux niveaux d'énergie différents vont permettre dans un premier temps de séparer la masse calcique osseuse des tissus mous, puis dans un second temps d'individualiser au sein des tissus mous la masse maigre de la masse grasse. De plus, le logiciel iDXA® est équipé d'un programme *Region of interest* (ROI) qui permet de déterminer manuellement des sous-régions anatomiques afin de calculer des estimations précises des 3 compartiments de composition corporelle dans ces sous régions (Figure 3). L'examen est réalisé chez un sujet installé en décubitus dorsal sur la table de l'appareil, puis la source de rayon X va se déplacer en dessous du patient de façon synchrone à un détecteur qui se situe dans un bras mobile au-dessus du patient. Ensuite, c'est le logiciel informatique qui va analyser les résultats intégrés (Figure 4). C'est une méthode précise, rapide, peu coûteuse, reproductible, avec une irradiation quasi-nulle qui permet une évaluation des 3 compartiments, y compris chez des patients au poids très élevé (jusqu'à 200kg) (19).



**CHRU DE NANCY**  
**Diabétologie-Maladies Métaboliques-Nutrition**  
**HOPITAL BRABOIS Rue du Morvan 54500 VANDOEUVRE**



**CHRU DE NANCY**  
**Diabétologie-Maladies Métaboliques-Nutrition**  
**HOPITAL BRABOIS Rue du Morvan 54500 VANDOEUVRE**

<b>Patient :</b>		<b>Médecin Prescripteur :</b>	
<b>Date de naissance :</b>		<b>Médecin :</b>	
<b>Taille / Poids :</b>	155,0 cm 81,0 kg	<b>Mesuré :</b>	09/08/2016 13:55:18 (14,10)
<b>Sexe / Ethnie :</b>	Femme Blanc	<b>Analysé :</b>	10/08/2016 12:36:08 (14,10)

**COMPOSITION CORPORELLE (Analyse améliorée)**

(e) - Estimé	Tissus <sup>1</sup>	Région	Tissus <sup>1</sup>	Gras <sup>1</sup>	Maigre <sup>1</sup>	CMO	Masse Totale
Région	(%Gras)	(%Gras)	(g)	(g)	(g)	(g)	(kg)
(e) Bras	49,1	47,6	9 923	4 874	5 048	315	10,2
Bras droit	49,1	47,6	4 961	2 437	2 524	157	5,1
(e) Bras gauche	49,1	47,6	4 961	2 437	2 524	157	5,1
Jambes	42,5	41,3	25 363	10 781	14 582	754	26,1
Jambe droite	43,6	42,5	13 318	5 813	7 505	356	13,7
Jambe gauche	41,2	39,9	12 045	4 968	7 076	398	12,4
Tronc	53,4	52,5	44 881	23 947	20 934	732	45,6
Tronc droit	53,1	52,2	22 539	11 957	10 581	359	22,9
Tronc gauche	53,7	52,8	22 342	11 989	10 353	373	22,7
Androïde	52,6	52,3	8 184	4 306	3 878	49	8,2
Gynoïde	51,3	50,5	13 354	6 848	6 506	215	13,6
(e) Total	48,4	47,1	83 609	40 434	43 175	2 289	85,9
Total droit	48,6	47,4	42 365	20 583	21 783	1 092	43,5
(e) Total gauche	48,1	46,8	41 244	19 851	21 393	1 197	42,4

**RAPPORTS MASSE DE GRAISSE**

Tronc/ Total	Jambes/ Total	(Bras+Jambes)/ Tronc
0,59	0,27	0,65

**Tissu adipeux viscéral estimé :**

Volume	Masse
2 782 cm <sup>3</sup>	2 624 g

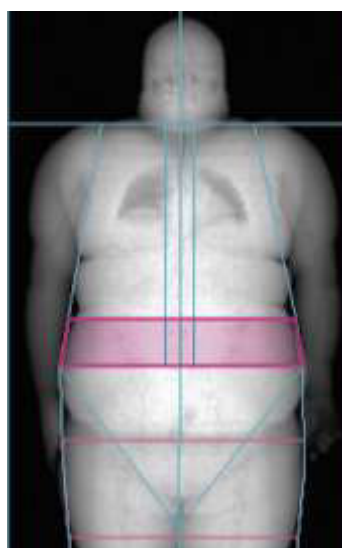
**Figure 3 :** Exemple de mesure de la composition corporelle par DEXA



**Figure 4** : Appareil de mesure de composition corporelle Lunar iDXA®, GE Healthcare

### III. Corescan®

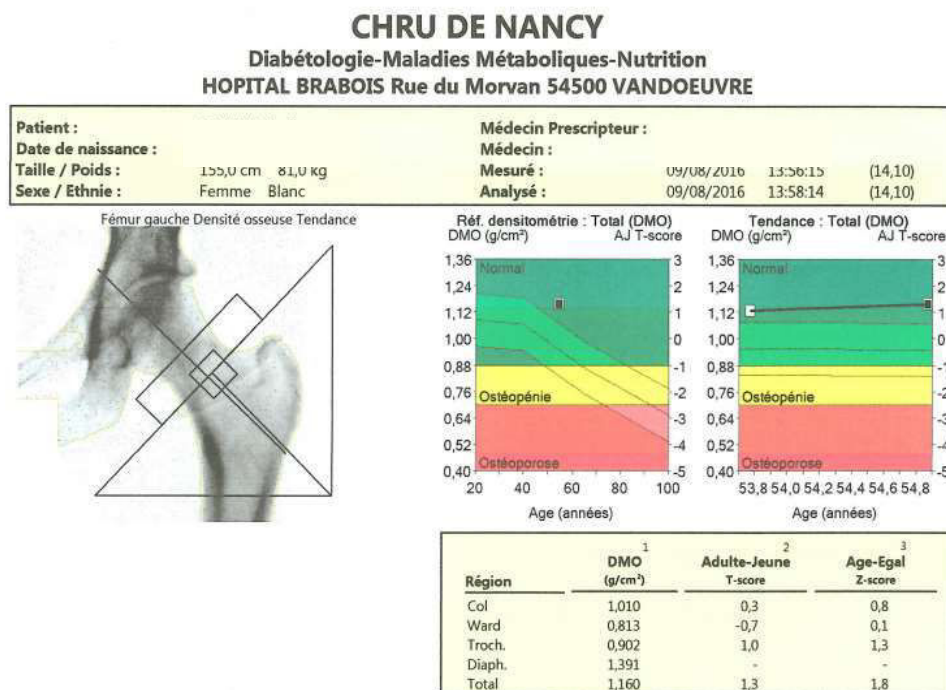
La DEXA peut permettre de quantifier la masse et le volume du TAV via un outil informatique commercialisé sous le nom de CoreScan® (GE Healthcare, Madison, WI). C'est le balayage du corps entier qui est utilisé par l'algorithme CoreScan® en détectant 2 paramètres de la région androïde (Figure 5): la largeur des couches de tissu adipeux sous-cutané sur les parties latérales de l'abdomen et l'épaisseur antéro-postérieure de l'abdomen. Cette estimation a été validée en comparaison à des images scanographiques ou aux évaluations du TAV par IRM (20,21).



**Figure 5** : Région androïde sur DEXA pour l'évaluation du TAV.

#### IV. DMO

La DEXA fournit une mesure de la densité minérale osseuse (DMO) et permet de faire le diagnostic d'ostéoporose. Par ailleurs, la DMO entre dans l'évaluation du risque de fracture en étant intégré dans le score FRAX (évaluation du risque de fracture à 10 ans). Les résultats de densité osseuse sont alors disponibles en densité surfacique (grammes d'hydroxyapatite/cm<sup>2</sup>) ou en T-score, qui représente l'écart type entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux. L'analyse est réalisée sur plusieurs sites, traditionnellement, au niveau du rachis lombaire et l'extrémité proximale du fémur (Figure 6). Actuellement, la DEXA est la technique la mieux développée sur le plan technique et la mieux validée sur le plan clinique (22) concernant l'évaluation de la DMO. Elle présente néanmoins quelques faiblesses : la valeur absolue d'une DMO varie en fonction de l'opérateur ou de la position du patient, et la précision de la mesure au niveau du rachis lombaire est réduite en présence d'ostéophytes, de calcifications ou de déformations.



**Figure 6** : Exemple de mesure de la DMO au niveau de l'extrémité proximale du fémur par DEXA.

La DEXA est donc la méthode de mesure de la DMO et d'évaluation de la répartition du TA la plus utilisée en pratique courante. Ainsi, l'étude des relations entre TA et os sont grandement facilités par cet unique outil.

## **Obésité et physiopathologie osseuse**

Il est maintenant reconnu que la dénutrition est un facteur de risque d'ostéoporose et de fractures, et de façon contraire, il a été longtemps admis que l'obésité constituait un facteur protecteur. En effet, les sujets obèses ont une DMO plus élevée qu'un sujet de poids normal. Cependant, le risque de fracture ne semble pas diminué, il serait au contraire augmenté à partir d'un IMC de 25kg/m<sup>2</sup> (23), ce qui remet en question l'ancien paradigme d'un tissu adipeux protecteur pour l'os. L'influence de l'obésité sur l'os reste actuellement l'objet de nombreuses études et il semblerait que le TAV soit un élément clé pour comprendre cette relation. Les mécanismes physiopathologiques entrant dans cette relation sont complexes et toujours en cours d'investigation, les principaux et plus pertinents font l'objet de ce chapitre (Figure 7).

### **I. Tissu adipeux et santé osseuse : effets mécaniques et œstrogènes**

L'adaptation de l'os à la contrainte mécanique a été mise en avant pour expliquer l'augmentation de la DMO chez les sujets obèses (24). En effet, les contraintes mécaniques exercées sur la masse et l'architecture du tissu osseux vont entraîner un remodelage osseux répondant au concept de « mécanostat » proposé par Frost (25). En augmentant le niveau de contrainte avec une activité physique appropriée (dite « avec impact »), le tissu osseux va s'adapter en augmentant l'activité de formation osseuse (ostéoblaste) tout en réduisant la résorption (ostéoclaste). Cette adaptation est médiée par des prostaglandines via la stimulation de mécanorécepteurs osseux. Inversement, une diminution de ces contraintes engendre une perte osseuse associée à une diminution de la formation osseuse. Chez l'homme, lors d'aliments prolongés ou en microgravité (voyage spatial, le squelette n'est soumis à aucune force), on observe une perte osseuse au niveau des os porteurs (26). Les modèles de microgravité simulée, comme celui du rat suspendu par la queue, présentent une perte osseuse et un changement dans l'architecture de l'os trabéculaire (27).

Ensuite, comme mentionné précédemment, le TA est un organe endocrine. Un des mécanismes proposés pour expliquer une DMO plus élevée chez les sujets obèses est la production d'œstrogènes au niveau du TA via l'activité aromatasase de celui-ci (28). En effet, l'excès de masse grasse est responsable d'une production accrue d'œstrogènes chez les sujets obèses (29). Celle-ci inhibe l'activité ostéoclastique par apoptose et réduit les taux circulants des marqueurs de résorption osseuse (30). De plus, l'hyperinsulinisme induit par l'insulinorésistance retrouvée chez les sujets obèses entraîne une hyperproduction d'œstrogènes directement par les ovaires et une baisse de la production de la *sex hormone binding globulin* par le foie augmentant ainsi la proportion d'hormones sexuelles libres dans la circulation (31).

Ainsi, le TA semble avoir des propriétés qui sont bénéfiques pour l'os ce qui est contradictoire avec l'augmentation du risque fracturaire constaté dans cette population de sujets obèses, constituant ainsi « l'obesity paradox ». Hsu et al. et Zhao et al. (32,33) ont mené deux larges études montrant que la corrélation positive entre la masse grasse et la DMO s'inversait lorsque les résultats étaient ajustés sur le poids. Ainsi, l'hypothèse avancée était que la relation positive entre masse osseuse et TA était la seule conséquence du poids surajouté exercé sur le squelette. A partir de ce constat, de nombreuses hypothèses ont été avancées pour expliquer l'augmentation du risque de fracture et l'élément essentiel rapporté semble être l'influence négative de l'adiposité abdominale et plus particulièrement du TAV sur la santé osseuse.

## **II. Tissu adipeux viscéral et santé osseuse**

### Insulinorésistance hépatique

Comme mentionné dans un chapitre précédent, le TAV libère des AGL et des hormones/cytokines dans la veine porte qui seront directement délivrés au foie. Ces diverses productions vont perturber l'homéostasie glucidique en diminuant la captation hépatique de glucose et en augmentant la néoglucogénèse en période postprandiale par la diminution de l'insulinosensibilité hépatique. Ainsi des troubles de la régulation du glucose et un hyperinsulinisme peuvent être favorisés (13). Le rôle de l'insuline sur la fragilité osseuse n'est pas consensuel. En effet, l'insuline a montré

qu'elle favorisait la formation osseuse en augmentant l'ostéoblastogenèse. Ainsi, les patients diabétiques de types 2, présentant souvent un hyperinsulinisme, ont une DMO augmentée. Cependant, dans cette population, le risque de fracture est au contraire augmenté (34). Une possible explication réside dans l'hyperglycémie chronique qui exerce des effets délétères sur le métabolisme osseux. La formation osseuse est altérée en raison des effets toxiques directs du glucose et/ou des produits terminaux de la glycation avancée sur l'ostéoblaste, mais aussi sur la différenciation des cellules mésenchymateuses précurseurs des ostéoblastes et des adipocytes (35).

### Cytokines pro-inflammatoires

En plus de leur action délétère sur l'insulinosensibilité hépatique, les cytokines pro-inflammatoires favorisent une inflammation systémique « de bas grade » qui semble avoir un effet délétère direct sur l'os en augmentant l'activité ostéoclastique. En effet, le TAV relargue une quantité importante de cytokines pro inflammatoires dans la circulation portale (36) avec des concentrations systémiques plus importantes en cas d'excès de TAV, comme l'interleukine-6 (12), la protéine C réactive (37) et le TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha). Des taux élevés de ces molécules étaient associés à une DMO plus basse et un risque de fracture plus élevé en stimulant les voies ostéoclastiques RANK-RANKL et OPG (osteoprotegerin) (38).

### Adiponectine/ Leptine

Une hormone sécrétée par le TAV et augmentée en cas d'excès de TAV, la leptine, a également la fonction de cytokine. Celle-ci avait montré son influence sur le métabolisme osseux avec l'étude de souris ob/ob qui présentaient une mutation perte de fonction pour le gène de la leptine mais aussi d'autres souris ob/ob avec une déficience des récepteurs de la leptine. Ces souris présentaient une augmentation de la masse osseuse, suggérant que la leptine jouait un rôle dans la formation osseuse (39). En effet, la leptine se lie aux récepteurs centraux hypothalamiques et régule la formation osseuse via le système nerveux sympathique. Le signal arrivant à l'ostéoblaste induit 2 réponses : une diminution de la formation osseuse via la voie c-myc et une augmentation de l'activité

ostéoclastique en stimulant la voie RANKL (40). Si d'un point de vue moléculaire la leptine semblait être une piste prometteuse pour expliquer les liens entre os et tissu adipeux, les études cliniques sur des sujets obèses ont montré des résultats contradictoires et assez décevants (41).

L'adiponectine, une autre hormone et cytokine produite par le TA, est quant à elle produite en plus faible quantité en cas d'obésité et d'excès de TAV (42). Cette cytokine a montré son rôle protecteur notamment dans les maladies cardiovasculaire et les pathologies néoplasiques grâce à ses propriétés anti-inflammatoires. Par ailleurs, elle favorise l'insulinosensibilité (43). De nombreuses études ont analysé les mécanismes physiopathologiques pouvant l'impliquer dans le métabolisme osseux, en effet, les ostéoblastes et ostéoclastes expriment tous les deux les récepteurs de l'adiponectine, AdipoR1 et AdipoR2 (44). In vitro, l'adiponectine activait l'ostéoblastogénèse et inhibait l'ostéoclastogénèse par l'inactivation de la voie RANKL (45,46), ce qui devrait avoir un impact positif sur la densité minérale osseuse. Cependant, les essais cliniques ne retrouvaient pas cette relation positive et au contraire, l'adiponectine semblait être négativement corrélée à la DMO dans la plupart d'entre elles (47), avec une activation de RANKL et une diminution de OPG.

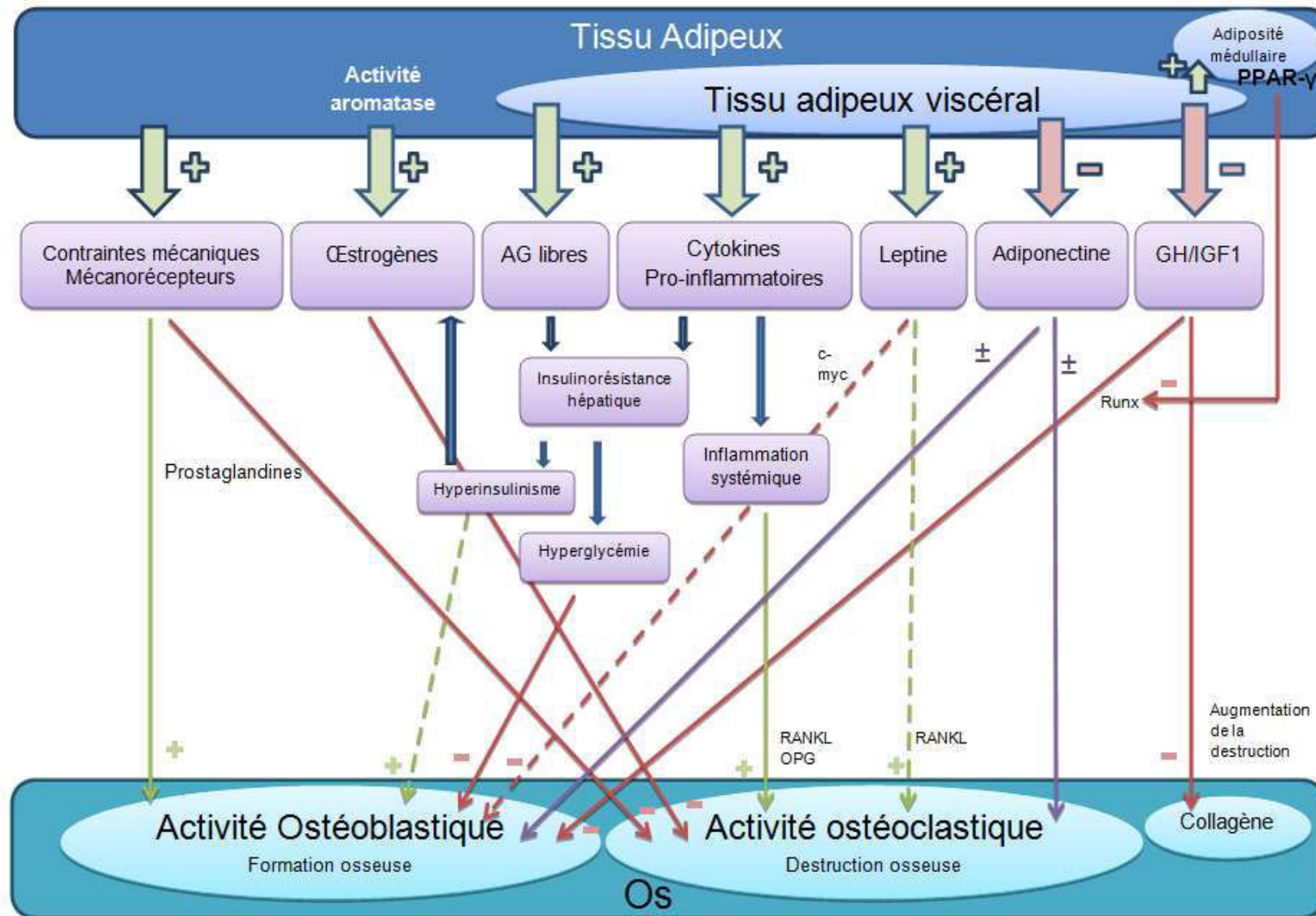
### Axe GH/IGF1

L'axe somatotrope est un des principaux stimulateurs de la formation osseuse : il augmente la différenciation des précurseurs ostéoblastiques en ostéoblastes et diminue la dégradation du collagène osseux (48). Il a été prouvé que les sujets obèses ont des taux d'hormones de croissance (GH) et d'IGF1 (insulin-like growth factor 1) très largement diminués et de façon encore plus marquée en cas d'obésité viscérale (49). La causalité des liens entre axe GH/IGF1 et adiposité viscérale ne sont pas totalement élucidés mais ce déficit de l'axe somatotrope reste une hypothèse majeure expliquant la baisse de la DMO et l'augmentation du risque de fracture dans cette population.

### Adiposité médullaire

L'adiposité médullaire est un compartiment grasseux en contact direct avec l'os. Celui-ci ne se comporte pas comme les autres compartiments de TA car il n'est pas forcément dépendant de la quantité de masse grasse du corps. En effet, il a été démontré que l'adiposité médullaire est paradoxalement augmentée chez les sujets atteints d'anorexie mentale (dont le retentissement osseux est établi) alors que l'ensemble des autres compartiments grasseux sont sévèrement diminués (50). En cas d'obésité, et surtout en cas d'augmentation du VAT, l'adiposité médullaire est également augmentée et celle-ci est inversement corrélée à la mesure de la DMO (51,52). La corrélation inverse entre adiposité médullaire et DMO est bien connue et a fait l'objet de nombreuses études. En effet, l'ostéoblaste, cellule responsable de la formation osseuse, et l'adipocyte ont un précurseur mésenchymateux commun. L'action de l'IGF1 et de la voie de signalisation Runx induit la différenciation en ostéoblaste tandis que l'action de PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) est responsable de la différenciation en adipocyte. Il s'agit d'une différenciation compétitive entre ostéoblaste et adipocyte qui explique les corrélations inverses retrouvées entre la masse osseuse et l'adiposité médullaire (53). Des études ont bien montré que PPAR- $\gamma$  réduisait l'activité ostéoblastique en augmentant l'adiposité médullaire (54). L'adiposité médullaire augmente avec l'âge, et on constate une accélération chez la femme entre 55 et 65 ans, dans les suites de la ménopause. La pratique d'une activité physique « avec impact » est quand à elle un facteur de diminution de l'adiposité médullaire (55). Un exemple parlant de ces liens est l'utilisation des Thiazolidinediones (ou Glitazones), un agoniste de PPAR- $\gamma$ , qui ont été largement utilisés dans le traitement du diabète de type 2. Ces traitements ont bien montré leur action péjorative sur la santé osseuse.





**Figure 7 :** Mécanismes physiopathologiques des liens entre le tissu adipeux, le tissu adipeux viscéral et l'os.

Les mécanismes physiopathologiques entre TAV et os évoqués sont complexes, avec des interrelations encore floues à l'heure actuelle. Les essais cliniques ne sont pas concordants avec des corrélations parfois négatives, parfois positives et parfois non significatives. De plus, dans celles-ci, l'évaluation du TAV et la mesure de la DMO s'effectuent par plusieurs examens différents, ne facilitant pas leur méthodologie. Certains appareils de composition corporelle DEXA intégrant l'outil CoreScan®, permettent d'évaluer ces 2 paramètres.

Le travail développé dans le chapitre suivant est une étude préliminaire s'appuyant sur cette technique afin de mettre en évidence les liens entre TAV et DMO. Il est présenté sous forme d'un article scientifique et est destiné à être publié dans une revue médicale internationale.

## **Article**

### **Soumis au journal "Nutrition":**

Liens entre tissu adipeux viscéral et densité minérale osseuse : une étude rétrospective de la composition corporelle par DEXA chez 300 patients

Links between visceral adipose tissue and bone mineral density: a retrospective study using body composition by DXA in 300 subjects.

### **Auteurs:**

BOUDOT Delphine\*, EPSTEIN Jonathan, QUILLIOT Didier, GUERCI Bruno, ZIEGLER Olivier, BÖHME Philip\*\*.

### **Coordonnées des auteurs : adresse, mail**

Université de Lorraine - CHRU Nancy Brabois

Service de Diabétologie, Maladies métaboliques et Nutrition

CIC EC 54 500 Vandœuvre-lès-Nancy

E-mail : \*d.boudot@chru-nancy.fr / \*\*p.bohme@chru-nancy.fr

## Abstract

**Introduction:** Obesity is supposed to increase fracture risk, challenging the traditional paradigm of fat mass (FM) being bone protective. Visceral adipose tissue (VAT), a specific fat deposition, seems to play a key role in bone weakness related to obesity. The aim of this study is to evaluate the links between VAT and bone mineral density (BMD).

**Methods:** This cross-sectional study included 300 patients (aged 19-74 years, 53% of women) selected from a Diabetes and Nutrition Department (University Hospital of Nancy, France). FM of the whole body (BFM), other regions of interest like VAT (using a percentage of BFM named VAT/BFM), lean mass, BMD (T-score) at femoral neck (Fn), total hip (Th) and lumbar spine (Ls) were measured by dual energy X-ray absorptiometry (Lunar iDXA<sup>®</sup>, Corescan<sup>®</sup> for VAT).

**Results:** Body mass index (BMI), BFM and VAT/BFM were  $39\pm 8\text{kg/m}^2$ ,  $49.9\pm 15.1\text{ kg}$ ,  $4\pm 1.9\%$  and  $36\pm 8.7\text{kg/m}^2$ ,  $41.9\pm 18.7\text{ kg}$ ,  $8.2\pm 2.9\%$  in women and men, respectively. After adjusting for age, diabetes, BMI and lean mass (without bone), VAT/BFM was inversely associated with Fn BMD in men: for each percent of VAT/BFM, BMD was reduced by 1 T-score. A negative correlation was shown in women at Ls: for each percent of VAT/BFM, BMD was reduced by 3.5T-score. VAT/BFM was positively correlated to Th BMD in men and women.

**Conclusion:** Except for total hip, higher VAT/BFM was associated with a lower BMD at Fn and Ls. These last sites are more correlated to fractures than Th, so reducing VAT may improve bone health and reduce fracture risk.

**Keywords:** Visceral adipose tissue, Bone mineral density, dual energy X-ray absorptiometry, obesity-related complications.

## Introduction

The prevalence of obesity is in constant progression (56,57) and according to the WHO (World Health Organization), it almost tripled since 1975. Moreover, obesity has been associated with various health disorders, such as cardio-metabolic diseases and cancers (58–60). Nonetheless, in the past, obesity has been considered as a protective factor for bone health, as weight loss or low body mass index are risk factors for fractures (61). Many studies have shown a positive correlation between body weight or body mass index (BMI) and bone mass (62–64). The positive fat-bone relation has been attributed to the applied mechanical load and the effects of hormones secreted or regulated by the adipocytes, such as an increased estrogen production (30,65,66). However, many studies reported the contrary result that obesity is a risk factor for fractures (67–69). More recent studies actually suggested that fat mass is not, or negatively related to bone mineral density (BMD) and bone strength (70,71), particularly under consideration of abdominal obesity (72–74). Abdominal adiposity is composed of two compartments, the subcutaneous abdominal adipose tissue and the visceral adipose tissue (VAT). The last appears to be a fat deposition strongly correlated to lower BMD and fractures (52,75,76). Possible mediators of this association are actively investigated: some authors have suggested that VAT promotes a systemic inflammation due to the formation of inflammatory cytokines (interleukin-6 or tumor necrosis factor Alfa) (12,36,77,78). Other authors have found that an increased VAT is associated with a higher bone marrow fat and fewer bone formation markers, like IGF-1 (insulin-like growth factor 1) (52,79).

However, any available studies showed conflicting results, such as a non-significant VAT-bone relation or a positive correlation (80), which puts into question the real links between VAT on BMD and/or bone strength. A possible explanation is that the positive mechanical and hormonal effects of the subcutaneous fat mass were not taken in consideration in those studies, which contradicts the negative effect of VAT on bone (33).

The present study investigates the link between VAT and BMD using the measurement of the body composition with Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA) in combination with a specific tool for the evaluation of VAT called CoreScan®. The hypothesis for this exploration was a negative correlation between VAT and BMD.

## **Materials and Methods**

### Population

The present exploration is a cross-sectional analysis of data collected on participants who underwent a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) targeting three regions: the whole body, the lumbar spine and the hip. It was conducted between 2009 and 2018 at the Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition of the University Hospital of Nancy, France. For each participant, the medical records have been evaluated to collect the medical clinical data, including weight history or diabetic state, pathologies and treatments. The inclusion criteria were an age between 18 and 74, a  $BMI \geq 18.5 \text{ kg/m}^2$  and an available evaluation of both VAT and BMD. The exclusion criteria were aspects of the medical or surgical history which could have impacted fat or bone metabolism such as cancer, inflammatory bowel disease, pituitary diseases, hyperthyroidism, hyperparathyroidism, renal failure, rheumatic disease, adrenal disease, denutrition, ovariectomy before menopausal or bariatric surgery. Patients who have been treated with glucocorticoids for more than three months, or underwent a hormone replacement therapy, or have been treated with selective estrogen receptor modulator or with bisphosphonate, or are currently taking calcium or vitamin D, were also excluded. In addition, any patients with vertebral or femoral neck fractures due to known accidental traumas were not taken in consideration. Finally, the study included three hundred participants. The protocol was reviewed and approved by the local institutional review boards and all participants were previously informed that all medical data can be used in the scope of clinical research at the University Hospital, in accordance with the regulatory obligations.

### Anthropometric measurements

The patient weight was measured with a precision of 0.1kg using a regularly calibrated body scale. The participants were wearing light clothes and no shoes during the measurement. The height was measured with a wall-mounted stadiometer with a 1cm precision. Then, the body mass index was calculated as the weight divided by the height squared ( $\text{kg/m}^2$ ).

### Bone Mineral Density and Body Composition

Body composition and BMD were obtained by conducting a dual energy X-ray absorptiometry (DXA) (Lunar iDXA enCore® V 14.10.022, GE Medical Systems, Madison, WI). This method provides an estimation of the body fat mass (BFM), lean mass without bone (LM) and BMD (19,81). In addition, DXA, as the gold standard, enables a fast examination with an insignificant irradiation doses. Participants were placed on the scanning table in the supine position, in the alignment of the central axis of the table. The tool *Region of interest* (ROI) enables the definition of sub-regions and calculates accurate estimations of the fat mass in those sub-regions. In this study, the collected data were BFM, LM, trunk fat mass (TFM), appendicular fat mass (AFM), the BMD at lumbar spine (L1-L4), total hip and femoral neck in g/cm<sup>2</sup> and T-score. The T-score is the standard deviation of the measured BMD values compared to the mean BMD of the 30-years old population. Considering those values, many ratios were calculated. Firstly, the VAT reported to the body fat mass in percent (VAT/BFM), which is the major criterion for the evaluation of visceral adiposity in this study, was calculated. This ratio depends on the total fat mass and therefore is seen as a good representation of the excess of visceral adiposity. Secondly, the ratio of TFM reported to AFM (TFM/AFM), as indicator of lipodystrophy, was considered. To obtain statistically precise measurements, 68% of the examinations were repeated within the standard deviation ( $\pm 0.4\%$  fat,  $\pm 150\text{g}$  tissue mass,  $\pm 280\text{g}$  fat mass,  $\pm 310\text{g}$  lean mass, for whole body total and  $\pm 0.012\text{g/cm}^2$  for total hip,  $\pm 0.010\text{g/cm}^2$  for lumbar spine), as reported by the manufacturer.

### Measurement of visceral fat

VAT measurement was derived from whole body DXA. The arms of the patients were positioned parallel to their body without touching it. The space between the thigh and the hand was 1cm. The assessment of VAT was automated by the CoreScan® software (82). The iDXA CoreScan® application uses a validated model derived from DXA and computerized tomography (CT) images, which computes VAT by subtracting the subcutaneous abdominal fat from the total abdominal fat. This estimation has been validated in comparison to CT, and was highly correlated with the magnetic resonance imaging (MRI) measurements of VAT (21,83). Those methods are actually the current gold standards, but show many drawbacks, such as

high costs, high exposure to radiations, limited availability or impossibility to be used for very obese patients.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed with R software version 3.4.3. Categorical variables were summarized using percentages, while continuous variables were presented as mean values  $\pm$  standard deviation. A correlation analysis was used in order to describe the relationships between the VAT/BFM ratio and BMD. Because many variables were not normally distributed, non-parametric Spearman correlations were used in case of continuous variables and the Kruskal-Wallis test was conducted by categorical variables. Collinearity was assessed by using the Variance-Inflation Factor (VIF) and the variables that showed multicollinearity were excluded. Multivariate analysis was employed for further adjustment for confounding factors including age, diabetes, BMI, menopausal state (women only), height and mean mass. A forward stepwise regression modeling was used for the multivariate analysis. P-values  $<0.05$  were considered as statistically significant.

## **Results**

### Population characteristics

Subject characteristics are shown in Table 2. Three hundred subjects were included in the study: 141 men and 159 women (47% of the women were post-menopausal). The age of the participants ranged from 19 to 74, with a mean value of  $48 \pm 13$ . The mean age of men was higher than the mean age of women ( $p=0.031$ ) and 68% of men suffered from diabetes while only 43% of women were diabetic ( $p<0.05$ ). Study participants had a BMI between 20 and 67  $\text{kg/m}^2$  with a mean BMI of  $37.72 \pm 8.46 \text{kg/m}^2$ . Nineteen patients (6.3%) had a normal BMI (18.5-24.9  $\text{kg/m}^2$ ) and forty (13.3%) were overweight (25-29.9  $\text{kg/m}^2$ ), when the majority of the subjects were obese (grade 1: 30-34.9  $\text{kg/m}^2$ ,  $n=61$ , 20.3%; grade 2: 35-39.9  $\text{kg/m}^2$ ,  $n=58$ , 19.3%; grade 3:  $\geq 40 \text{kg/m}^2$ ,  $n=122$ , 40.7%). Women had a higher BMI (39.21 vs 36.04  $\text{kg/m}^2$ ,  $p=0.0052$ ) and a higher fat mass ratio (48.05 vs 36.89%,  $p<0.05$ ) than men. On the contrary, both mean VAT and VAT/BFM ratio were higher in the men group (3.42 vs 1.97 kilograms, and 8.21 vs 3.97%;  $p<0.05$ ). In the same way, the TFM/AFM ratio



was higher for men than for women (1.91 vs 1.35,  $p < 0.05$ ). Men had lower rate of BMD than women for total hip BMD and femoral neck BMD ( $p = 0.033$  and  $0.0052$ ) but not for lumbar spine BMD ( $p = 0.33$ ).

**Table I.** Clinical characteristics of all included subjects

Variable	Men	Women	Total (n=300)	p value
<b>n</b>	141	159	300	-
<b>Age (years)</b>	51±13	48±13	49±13	<b>0.031</b>
<b>Menopausal status</b>				-
▪ Yes		47% (n=75)		
▪ No		53% (n=83)		
<b>Diabetes</b>				$<10^{-4}$
▪ Yes	68% (n=96)	43% (n=68)	55% (n=164)	
▪ No	32% (n=45)	57% (n=91)	45% (n=136)	
<b>Beginning of the overweight<sup>1</sup></b>				0.064
▪ In the childhood	29% (n=18)	37% (n=36)	34% (n=54)	
▪ In the adolescence	6.5% (n=4)	16% (n=16)	12% (n=20)	
▪ In the adulthood	65% (n=40)	47% (n=46)	54% (n=86)	
<b>Weight (kg)</b>	108.94±28.59	102.15±20.65	105.34±24.89	0.11
<b>Height (m)</b>	1.73±0.08	1.62±0.07	1.67±0.09	$<10^{-4}$
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	36.04±8.67	39.21±8.01	37.72±8.46	<b>0.0052</b>
<b>VAT (kg)</b>	3.42±1.80	1.97±0.99	2.65±1.60	$<10^{-4}$
<b>BFM(kg)</b>	41.94±18.74	49.93±15.15	46.17±17.37	$<10^{-4}$
<b>BFM/weight(%)</b>	36.89±8.44	48.05±6.75	42.81±9.41	$<10^{-4}$
<b>VAT/BFM(%)</b>	8.21±2.87	3.97±1.87	5.96±3.19	$<10^{-4}$
<b>TFM (kg)</b>	26.51±11.76	27.39±8.88	26.98±10.33	0.3
<b>TFM/BFM</b>	0.63±0.06	0.55±0.07	0.59±0.08	$<10^{-4}$
<b>AFM (kg)</b>	14.60±7.71	21.55±7.69	18.29±8.44	$<10^{-4}$
<b>TFM/AFM</b>	1.91±0.49	1.35±0.45	1.61±0.55	$<10^{-4}$
<b>LM (kg)</b>	63.44±10.75	49.34±6.84	55.97±11.34	$<10^{-4}$
<b>BMD total hip (T-score)</b>	0.69±1.25	1.00±1.25	0.86±1.26	<b>0.033</b>
<b>BMD femoral neck (T-score)</b>	0.20±1.17	0.60±1.27	0.41±1.24	<b>0.0052</b>
<b>BMD lumbar spine(T-score)</b>	0.49±1.52	0.63±1.38	0.56±1.45	0.33

BMI: body mass index; VAT: Visceral fat mass; BFM: body fat mass; TFM: trunk fat mass; Appendicular fat mass;

LM: lean mass; BMD: bone mineral density

<sup>1</sup> Data available for 160 subjects

### VAT/BFM ratio

The VAT/BFM ratio and its characteristics for men and women are presented in Table 3. This ratio was not correlated to weight, height or BMI ( $p > 0.05$ ), but to the age, whereby the correlation was stronger for men ( $r = 0.52$  vs.  $0.39$ ,  $p < 10^{-4}$ ) than for women. VAT/BFM was strongly, negatively associated to AFM and positively related to TFM/BFM and TFM/AFM ratios. TFM was weakly but positively correlated to VAT/BFM for women ( $r = 0.27$ ,  $p = 0.00052$ ) but not for men ( $r = 0.13$ ,  $p = 0.13$ ). Lean mass was not associated with VAT/BFM. Diabetic subjects had a higher VAT/BFM (mean of 9.16% for men and 5.04% for women) than non-diabetic subjects (mean of 6.18% for men and 3.17% for women). In the same way, the menopausal status was significantly related to VAT/BFM with a mean of 4.59% for post-menopausal women vs 3.36% for pre-menopausal women ( $p < 10^{-4}$ ). The beginning of the overweight was also associated with VAT/BFM in both men group ( $p = 0.000797$ ) and women group ( $p = 0.03395$ ). The mean VAT/BFM was in fact higher if the overweight began during adulthood than during childhood or adolescence. In this bivariate analysis, no significant correlation could be shown between BMD and VAT/BFM for men or women on the 3 bone sites ( $p > 0.05$ ).

**Table II** : Bivariate analysis between VAT/BFM as dependant variable versus other independent variables

<i>Men</i>					
Categorical variables	Mean (%)	p value	Continuous variables	r	p value
<b>Diabetes</b>		<10 <sup>-4</sup>	<b>Age</b>	0.52	<10 <sup>-4</sup>
▪ Yes	9.16		<b>Weight</b>	-0.002	0.98
▪ No	6.18		<b>Height</b>	-0.11	0.19
<b>Beginning of the overweight <sup>1</sup></b>		<b>0.000797</b>	<b>BMI</b>	0.04	0.61
▪ In the childhood	6.28		<b>TFM</b>	0.13	0.13
▪ In the adolescence	5.26		<b>TFM/BFM</b>	0.76	<10 <sup>-4</sup>
▪ In the adulthood	8.81		<b>AFM</b>	-0.17	<b>0.039</b>
			<b>TFM/AFM</b>	0.75	<10 <sup>-4</sup>
			<b>LM</b>	0.05	0.54
			<b>BMD total hip (T-score)</b>	0.05	0.54
			<b>BMD femoral neck (T-score)</b>	-0.10	0.24
			<b>BMD lumbar spine(T-score)</b>	0.07	0.42
<i>Women</i>					
Categorical variables	Mean (%)	p value	Continuous variables	r	p value
<b>Diabetes</b>		<10 <sup>-4</sup>	<b>Age</b>	0.39	<10 <sup>-4</sup>
▪ Yes	5.04		<b>Weight</b>	0.03	0.73
▪ No	3.17		<b>Height</b>	-0.07	0.39
<b>Beginning of the overweight <sup>1</sup></b>		<b>0.03395</b>	<b>BMI</b>	0.05	0.53
▪ In the childhood	3.22		<b>TFM</b>	0.27	<b>0.00052</b>
▪ In the adolescence	3.61		<b>TFM/BFM</b>	0.77	<10 <sup>-4</sup>
▪ In the adulthood	4.21		<b>AFM</b>	-0.28	<b>0.00032</b>
<b>Menopausal status</b>		<10 <sup>-4</sup>	<b>TFM/AFM</b>	0.78	<10 <sup>-4</sup>
▪ Yes	4.59		<b>LM</b>	0.12	0.14
▪ No	3.36		<b>BMD total hip (T-score)</b>	0.05	0.53
			<b>BMD femoral neck (T-score)</b>	-0.10	0.22
			<b>BMD lumbar spine(T-score)</b>	-0.13	0.1

BMI: body mass index; VAT: Visceral fat mass; BFM: body fat mass; TFM: trunk fat mass; Appendicular fat mass; LM: lean mass; BMD: bone mineral density, r :Correlation coefficient

<sup>1</sup> Data available for 160 subjects

### BMD characteristics

The bivariate analysis showed that all body composition variables were positively and significantly associated with the total hip BMD ( $p < 0.05$ ) except for the height and TFM/BFM in the women group, and VAT/BFM or TFM/AFM in both gender groups ( $p > 0.05$ ) (Table 4). For femoral neck BMD, the bivariate analysis results were quite similar. One difference was that the correlation with VAT/BFM had become negative, but still not significant ( $p < 0.05$ ). Moreover, in the women group, the height parameter became significant ( $r = 0.19$ ,  $p = 0.019$ ) and VAT became non-significant. For lumbar spine BMD, the results were different in the women group: the correlation with BMI, VAT, BFM/weight, TFM and AFM were not significant ( $p > 0.05$ ). In the men group, all body composition parameters were positively correlated to lumbar spine BMD, included TFM/BFM ( $r = 0.21$ ,  $p < 0.05$ ) and TFM/AFM ( $r = 0.20$ ,  $p < 0.05$ ) but still not VAT/BFM ( $p > 0.05$ ).

The age was negatively correlated to the three BMD sites ( $p < 0.05$ ) except for lumbar spine BMD in the men group. The diabetes status was not significantly correlated to BMD in all BMD sites. The beginning of the overweight was not significantly associated with BMD in men. The correlation between the beginning of the overweight and the two femoral BMD sites (femoral neck and total hip) was significant in the women group ( $p < 0.05$ ), with a lower density if being overweight began during adulthood rather than during in the adolescence or childhood. BMD in the three bone sites was significantly lower in the postmenopausal women group than in the premenopausal group ( $p < 0.05$ ).

### Multivariate analysis

In the case that many variables were collinear (assessed by VIF) in the multivariate analysis, only one of them was entered in the model. Thus, the retained variables were age, diabetes, height, BMI, lean mass, menopausal status (only for women). Then, a stepwise analysis was conducted to select the variables to be used in the model. A notable observation was that the variables which were not selected did not exhibit a significant correlation with each other, such as the lumbar spine BMD in the men group or the menopausal status in the women group. In the multivariate analysis, a significant and positive association between VAT/BFM and the total hip BMD was observable in both gender groups ( $E = 0.98$  in men,  $E = 0.65$  in women,  $p < 0.05$ ). Moreover, a significant negative correlation between VAT/BFM and the

femoral neck BMD was noticed for the men group ( $E = -0.95$ ,  $p = 0.02253$ ) but not for the women group ( $p = 0.1185$ ). A negative and significant association was shown between VAT/BFM and the lumbar spine BMD for the women group ( $E = -0.28$ ,  $p = 0.01427$ ) (Table 5). The estimation coefficient ( $E$ ) indicates the augmentation of the VAT/BFM ratio when the variable is increased by one unit. For example, in the men group, the VAT/BFM ratio was reduced of 0.95 % as the femoral neck BMD was increased by 1 standard deviation T-score. Inversely, the femoral neck BMD was reduced by 1.05 Standard deviation T-score as the VAT/BFM ratio was increased by 1%. Similarly, in the women group, the lumbar spine BMD was reduced by 3.53 Standard deviation T-score as the VAT/BFM ratio was increased of 1%.

**Table III : Bivariate analysis of the relationship between BMD from the 3 bone sites and body composition and clinical variables**

	Femoral neck BMD				Total hip BMD				Lumbar spine BMD			
	Men		Women		Men		Women		Men		Women	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Age</b>	-0.32	<b>0.00012</b>	-0.47	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	-0.22	<b>0.0086</b>	-0.38	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	-0.06	0.52	-0.22	<b>0.0059</b>
<b>Weight</b>	0.42	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.46	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.45	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.48	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.30	<b>0.00028</b>	0.23	<b>0.0038</b>
<b>Height</b>	0.25	<b>0.0028</b>	0.19	<b>0.019</b>	0.22	<b>0.01</b>	0.10	0.23	0.24	<b>0.0034</b>	0.21	<b>0.0089</b>
<b>BMI</b>	0.37	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.37	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.42	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.44	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.25	<b>0.003</b>	0.15	0.067
<b>VAT</b>	0.21	<b>0.01</b>	0.11	0.15	0.34	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.26	<b>0.00096</b>	0.22	<b>0.0075</b>	0.004	0.96
<b>BFM</b>	0.35	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.41	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.39	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.43	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.24	<b>0.0043</b>	0.16	<b>0.045</b>
<b>VAT/BFM</b>	-0.10	0.24	-0.10	0.22	0.05	0.54	0.05	0.53	0.07	0.42	-0.13	0.1
<b>BFM/weight</b>	0.25	<b>0.0032</b>	0.27	<b>0.00072</b>	0.27	<b>0.0011</b>	0.28	<b>0.00036</b>	0.16	0.066	0.03	0.73
<b>TFM</b>	0.34	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.36	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.41	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.45	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.26	<b>0.002</b>	0.14	0.073
<b>AFM</b>	0.34	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.37	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.34	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.32	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.19	<b>0.024</b>	0.13	0.098
<b>TFM/BFM</b>	0.07	0.38	-0.06	0.49	0.20	<b>0.02</b>	0.11	0.16	0.21	<b>0.012</b>	-0.07	0.41
<b>TFM/AFM</b>	0.04	0.6	-0.04	0.58	0.15	0.067	0.12	0.12	0.20	<b>0.019</b>	-0.05	0.53
<b>LM</b>	0.44	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.40	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.47	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.45	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.32	<b>0.00012</b>	0.28	<b>0.00041</b>
	Mean	p	Mean	p	Mean	p	Mean	p	Mean	p	Mean	p
<b>Diabetes</b>		0.3607		0.1927		0.8752		0.8114		0.7534		0.4893
▪ Yes	0.14		0.43		0.70		0.98		0.53		0.54	
▪ No	0.32		0.73		0.69		1.01		0.40		0.69	
<b>Beginning of the overweight</b>		0.1328		<b>0.002043</b>		0.2325		<b>0.02621</b>		0.938		0.08809
▪ In the childhood	0.94		1.36		1.43		1.61		0.68		1.04	
▪ In the adolescence	0.85		0.93		1.10		1.36		0.48		0.87	
▪ In the adulthood	0.21		0.43		0.72		0.97		0.67		0.37	
<b>Menopausal status</b>				<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>				<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>				<b>0.01915</b>
▪ Yes			0.08				0.59				0.39	
▪ No			1.07				1.36				0.84	

BMI: body mass index; VAT: Visceral adipose tissue; BFM: body fat mass; TFM: trunk fat mass; Appendicular fat mass; LM: lean mass; BMD: bone mineral density; r: Correlation coefficient.

**Table IV :** Multiple linear regression analysis showing the relationship between femoral neck, total hip and lumbar spine BMD and VAT/BFM.

	VAT/BFM (%)					
	<i>Men</i>			<i>Women</i>		
	E	SE	p	E	SE	p
<b>Femoral neck BMD (T-score)</b>	-0.95	0.41	<b>0.02253</b>	-0.33	0.21	0.1185
<b>Total hip BMD (T-score)</b>	0.98	0.39	<b>0.01338</b>	0.65	0.23	<b>0.005247</b>
<b>Lumbar spine BMD (T-score)</b>	NS	NS	NS	-0.28	0.11	<b>0.01427</b>

The model was adjusted for age, diabetes, lean mass, body mass index and height for men and age, diabetes, lean mass, body mass index for women. E= estimation coefficient, SE= standard error, BMD= bone mineral density, VAT= visceral adipose tissue, BFM= body fat mass, NS: non significant.

## Discussion

In this cross-sectional study of 300 patients, the VAT/BFM ratio and the femoral neck BMD were inversely correlated in the men group, as well as the VAT/BFM ratio and the lumbar spine BMD in the women group. As in the men group, a negative correlation between the femoral neck BMD and the VAT/BFM ratio was observed in the women group, but the correlation was not significant. In the men group, no correlation could be found between the lumbar spine BMD and the VAT/BFM ratio, but a positive correlation was observed between the total hip BMD and the VAT/BFM ratio. Generally, this study revealed a negative fat-bone relationship.

The results of the present investigation match with other studies that used anthropometric measurements or computed tomography and magnetic resonance imaging. The first study which clearly showed the association between an excessive visceral fat deposition and a low bone density was published by Huang and al. (75). They analyzed a cohort of 59 men, including HIV positive patients suffering or not from lipodystrophy, and HIV negative controls. With 100 healthy women, Gilsanz and al. (84) found a negative correlation between the VAT assessed by CT and the femoral structure and strength. Russel and al. (85) showed, in a group of a few obese adolescent girls, that visceral fat, but not subcutaneous fat, is associated with a lower BMD in all sites. Moreover, the girls with the highest VAT and the lowest subcutaneous fat exhibited the lowest bone density values. Using DXA for the BMD measurements, Bhupathiraju and al. (73) could conclude to similar results as in this study: an inverse association could be found between all BMD measurements and the weight-adjusted abdominal adiposity in the women group. Additionally, an inverse association between the femoral neck BMD and the weight-adjusted abdominal adiposity was shown in the men group.

Traditionally, an excessive fat mass is known to be a protective factor for bone tissue. For example, a higher body mass index is associated with a lower 10-years risk of fracture according to the WHO fracture risk assessment tool (FRAX). The positive relationship between obesity and bone mass was explained by the additional load supported by the skeleton, stimulating bone formation. Moreover, peripheral sex steroids produced by fat tissue is known to be bone protective (28) and to reduce the formation of bone resorption markers. The estrogen produced by aromatase activity



inhibits in fact the osteoclasts activity as a result of apoptosis (30). In case of obesity, the excessive fat mass produces more estrogen, which results in a larger bone mass (29). The former paradigm of a positive fat-bone relationship was challenged by two large-scale studies (32,33) which reported, by adjusting for weight, an inverse phenotypic correlation between fat mass and bone mass by considering the positive mechanical load on the skeleton. These observations suggest that the positive influence of body fat on bone tissue might be the only consequence of additional mechanical loads on the skeleton.

A hypothesis for the unfavorable effect of fat mass on bones is its repartition on the body, which negatively impacts the bone tissue to different degree. VAT is particularly health pejorative because it is metabolically active, and thus, a major cardiovascular risk factor (86). The mechanisms proposed to explain the negative effects of visceral adiposity on metabolic diseases include the portal free fatty acid theory. According to this theory, VAT might alter the lipoprotein metabolism by inducing an overproduction of large triglyceride-rich very low density lipoproteins (87). Moreover, the flux of free fatty acids to the liver via the portal vein is greater in individuals with excess visceral fat. An increase in the delivery of free fatty acid to the liver indicates an augmentation of the production of glucose by the liver, which eventually leads to an insulin-resistant state (13). The role of insulin is not totally explained. In fact, hyperinsulinemia, such as in type 2 diabetes is known to stimulate the osteoblastic activity. However, it has also been shown that it increases the risk of fractures (34).

Another evocated mechanism to explain the negative association between VAT and BMD is the production of pro-inflammatory molecules which may have a damaging effect on the skeleton. Many studies have established that VAT releases a greater amount of cytokines than the subcutaneous tissue (36) and results in higher circulating concentrations of pro-inflammatory cytokines, such as Interleukin-6 (12,77,78,88), C-reactive protein (37,74) or Tumor necrosis factor  $\alpha$ . Those molecules are associated with a lower BMD and a greater fracture risk due to the stimulation of the osteoclastic activity.

In addition, it has been suggested that adiponectin, an adipose-derived hormone, acts as a protective factor on bone. In fact, high adiponectin level, which is inversely associated to visceral fat and metabolic syndrome (42), resulted in vitro in an activating action of the osteoblastogenesis and an inhibition of the osteoclastogenesis

is due to an inactivation of the RANKL pathway (45,46). This contributed potentially to an increase of bone mass. Furthermore, AdipoR1 and AdipoR2, the adiponectin receptors, are expressed in bone-forming cells (44). However, clinical studies failed to prove this protective relationship between adiponectin and bone (47). Additionally, contradictory results have been published for leptin, another adipose hormone: any studies showed a negative effect of leptin on BMD (89) whereas other studies could not establish a correlation (47,90). This suggests that the relationship between leptin or adiponectin and bone is complex and poorly understood.

Then, the GH/IGF1 axis is an important regulator of bone strength, which is deregulated in the case of abdominal obesity. Besides, the excessive VAT is a strong negative factor of GH secretion. Bredella and al. (49) measured the lumbar spine trabecular BMD and the abdominal fat with CT, finding that IGF1 was the strongest predictive factor for BMD and was inversely determined by VAT. IGF1 controls osteoblast activity by decreasing collagen degradation and increasing osteoblast differentiation (48). The authors have also demonstrated a negative correlation between the vertebral bone marrow fat and IGF1, an important regulator of the fat and bone lineage (51). Osteoblasts and adipocytes, in fact, derive from a common mesenchymal precursor. The action of IGF1 and the *Runx2* signaling pathway induce an osteoblast differentiation, while the action of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) is responsible for the differentiation of the adipose tissue. This reciprocal inhibitory mechanism between the transcription factors could explain the inverse relationship between bone mass and fat mass (53). Thiazolidinediones, a PPAR- $\gamma$  agonist, have been widely used for the treatment of type 2 diabetes and have demonstrated a pejorative impact on bone health. Studies have shown that PPAR- $\gamma$  reduced osteoblast production by increasing the bone marrow fat accumulation (54).

Our study has several limitations. First of all, the cross-sectional study design limits the ability to prove a causal or a temporal relationship. Then, the participants of this study were subjects who visited the Endocrinology department, Diabetology and Nutrition service in Nancy University Hospital, which is a tertiary center where patients generally have a high state of obesity and often suffer from diabetes. For example, in this study, only a few participants have abnormal BMI (6.3%) and the majority of them have diabetes (55%). There are also limitations in using the DXA technique to assess BMD among obese individuals: fat mass and fat distribution

around the waist and in the hip region can artificially increase the BMD values (91). This artifact could explain the positive correlation observed in this study between the total hip BMD and the VAT/BFM ratio, or the negative, non-significant correlation between the femoral neck BMD and the VAT/BFM ratio in women. Moreover, total hip BMD or lumbar spine BMD are easily disrupted in the case of arthritis, a frequent pathology in overweighted populations. Finally, the femoral neck BMD, which is a part of the total hip BMD, is correlated to bone fractures (92,93) at a greater extent than to the total hip BMD. Moreover, this bone site is usually used for anti-osteoporotic drugs monitoring. The femoral neck BMD appears to be a more relevant clinical index in clinical routine than the total hip BMD. Another limitation of this study is related to its retrospective design. Any cofounders were, in fact, not considered in the multivariate analysis, such as physical activity, dietary intake or socioeconomic status which could modify both VAT and BMD. Plus, the overweight duration was not considered because the lack of data for this variable would have weakened the model.

Another weakness is the use of an estimation of VAT with the software CoreScan®, in order to assess the correlation between visceral fat and BMD. To our knowledge, this study is the first to use this technique to assess the links between VAT and BMD. Although this estimation is a validated and reliable technique (21,81), CT and MRI imaging are still the gold standards for the measurement of visceral fat. However, DXA is a quicker, less irradiant and less expensive technique than CT. In addition, DXA is more easily available and more appropriate for very obese patients than MRI. So the iDXA CoreScan® could be a perfect alternative for VAT estimation in routine examinations.

Next, it was not possible to determine any correlation between VAT/BFM and lumbar spine BMD in men without risking weakening the multivariate model. Furthermore, the negative non-significant correlation between femoral neck and VAT/BFM shown in women, may be caused by a lack of statistical power.

A strength of this study is, however, the use of the parameter VAT/BFM to find an association between visceral fat and BMD. No correlation was found between VAT/BFM and weight. Thus, multivariate analysis was less confusing for the possible collinearity between parameters and removes the effect of mechanical loads of the body weight.

In conclusion, there is a significant and negative correlation between VAT reported to body fat mass and femoral neck BMD for men, and between VAT reported to body fat

mass and lumbar spine for women, when measured by iDXA CoreScan®. Those associations are weak or conflicting, so it could be interesting to analyze those correlations in a more general population, by performing, for example, a prospective study. Moreover, obesity is sometimes combined with sarcopenia, which is defined as sarcopenic obesity. Sarcopenia, which is characterized by the loss of skeletal muscle mass and function, is associated with higher risk of fracture, loss of autonomy and cardio metabolic diseases. The interrelationship between obesity, sarcopenia and bone are complex and implicates the pro-inflammatory cytokines produced by fat depots, including fat infiltrations into muscle. Thus, considering sarcopenic obesity and several relevant confounders such as physical activity, recent weight loss, and trajectory of overweight, which are known to strongly modify the body composition and particularly the VAT, may be of high interest for future research.

## Données complémentaires

**Tableau II** : Données complémentaires concernant les analyses multivariées : rapport VAT/BFM et les autres variables

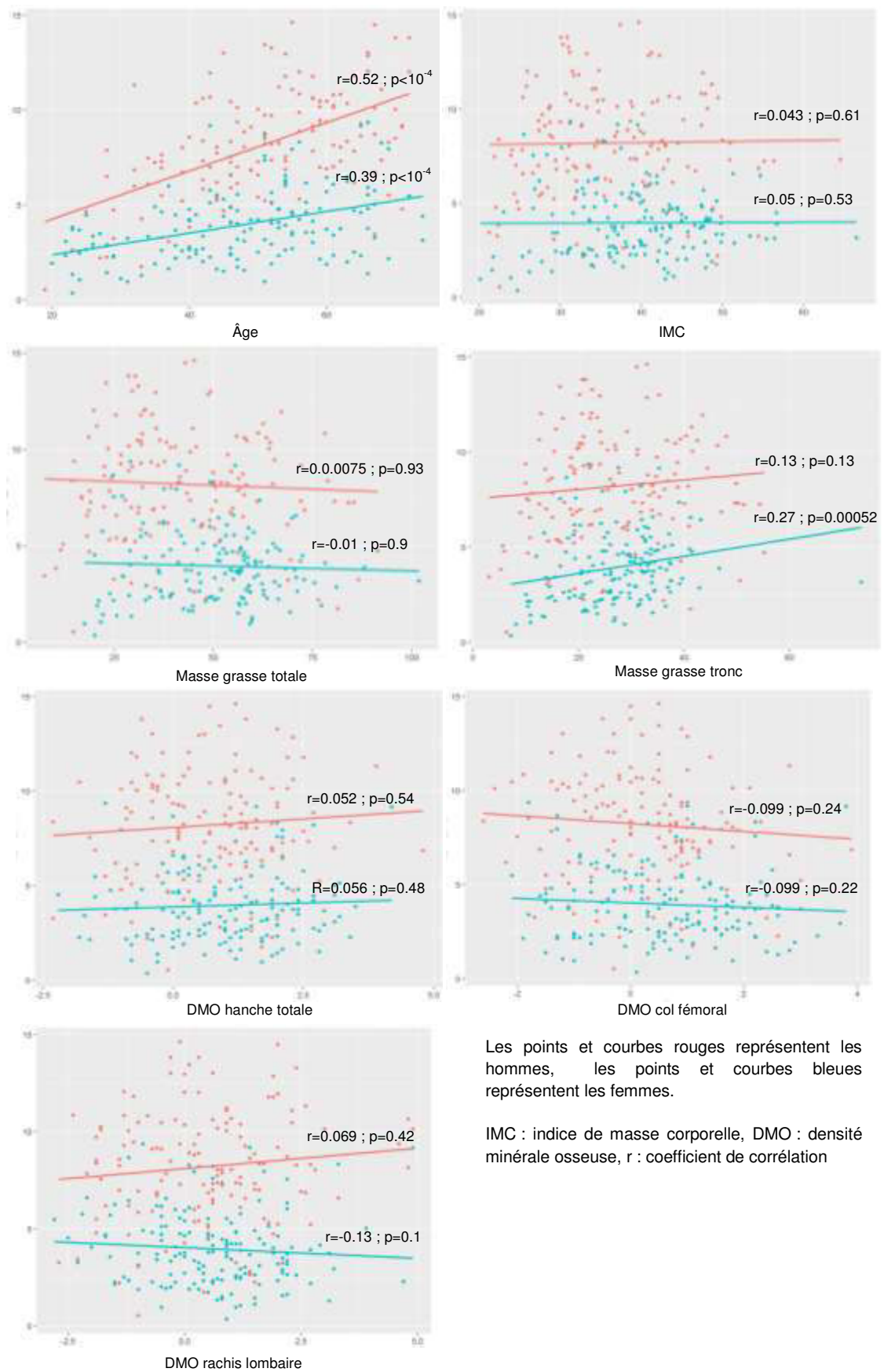
	VAT/BFM (%)					
	<i>Men</i>			<i>Women</i>		
	E	SE	p	E	SE	p
<b>Age (y)</b>	0.10	0.02	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	0.05	0.01	<b>0.0001608</b>
<b>Diabetes</b>	1.25	0.48	<b>0.009505</b>	1.29	0.28	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0.06	0.04	0.1423	-0.04	0.02	0.103
<b>Height (cm)</b>	-0.10	0.04	<b>0.01108</b>	NS	NS	NS
<b>LM (kg)</b>	0.12	0.04	<b>0.003581</b>	0.08	0.02	<b>0.001435</b>
<b>Femoral neck BMD (T-score)</b>	-0.95	0.41	<b>0.02253</b>	-0.33	0.21	0.1185
<b>Total hip BMD (T-score)</b>	0.98	0.39	<b>0.01338</b>	0.65	0.23	<b>0.005247</b>
<b>Lumbar spine BMD (T-score)</b>	NS	NS	NS	-0.28	0.11	<b>0.01427</b>

E= estimation coefficient, SE= standard error, BMD= Bone mineral density, BFM= Body fat mass, BMI= body mass index, LM= Lean mass, NS: non significant.

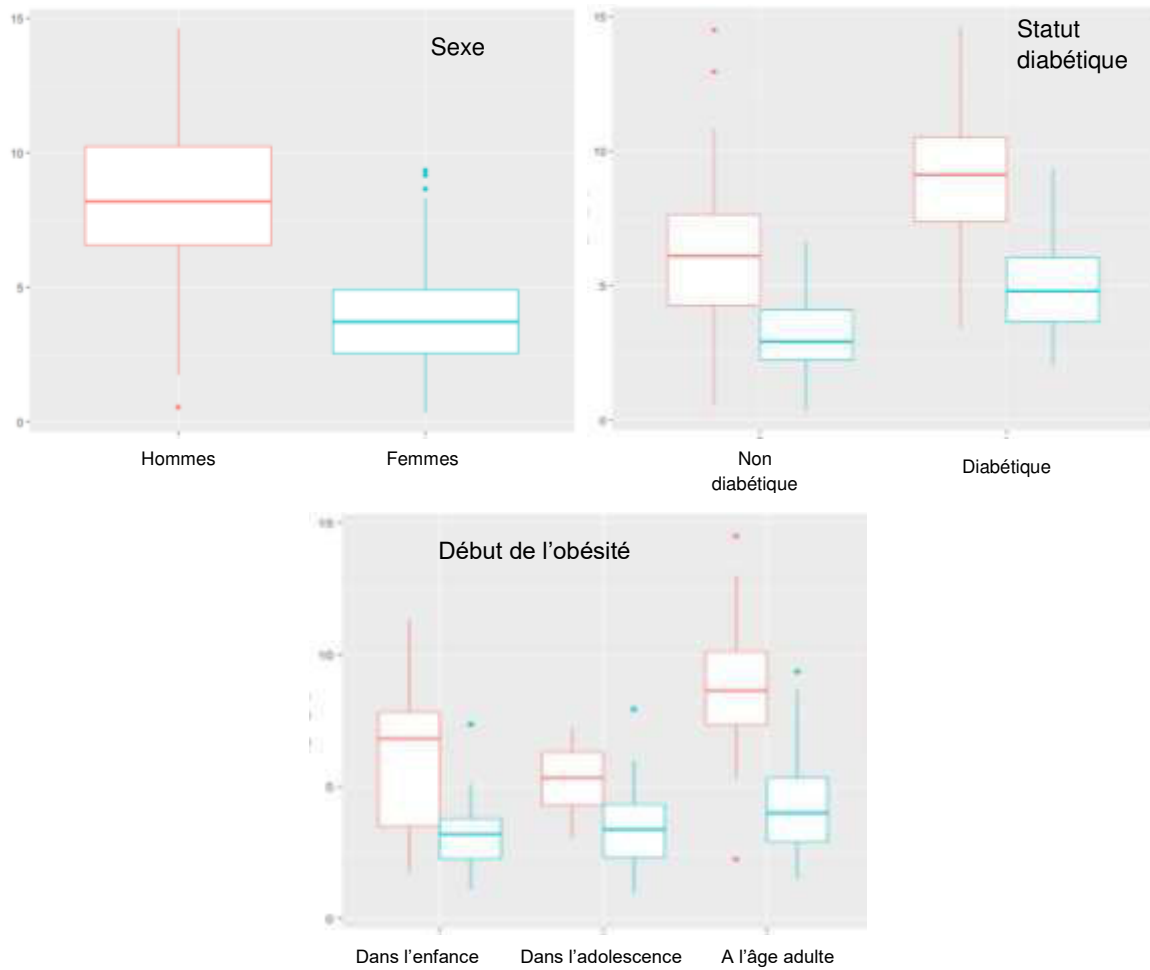
**Tableau III** : Données complémentaires concernant les analyses multivariées des DMO de la hanche totale et du col fémoral avec les autres variables

	Total hip BMD						Femoral neck BMD					
	Men			Women			Men			Women		
	E	SE	p	E	SE	p	E	SE	p	E	SE	p
<b>Age (y)</b>	-0.01	0.01	0.1314	-0.03	0.01	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	-0.03	0.01	<b>0.003463</b>	-0.04	0.01	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>
<b>Diabetes</b>	NS	NS	NS	0.58	0.18	<b>0.00173</b>	0.31	0.21	0.1576	0.37	0.18	<b>0.04559</b>
<b>Weight (kg)</b>	NS	NS	NS	0.03	0.004	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	NS	NS	NS	0.02	0.004	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>
<b>Height (cm)</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
<b>LM (kg)</b>	0.06	0.01	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	NS	NS	NS	0.05	0.01	<b>&lt;10<sup>-4</sup></b>	NS	NS	NS
<b>TFM/AFM</b>	0.47	0.19	<b>0.01635</b>	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

E= estimation coefficient, SE= standard error, BMD= Bone mineral density, TFM= Trunk fat mass, AFM= Appendicular fat mass, LM= Lean mass, NS: non significant



**Figure 8 :** Graphiques illustrant les corrélations entre le rapport VAT/BFM et différentes variables quantitatives



Les hommes sont représentés en rouge et les femmes en bleu.

**Figure 9** : Graphiques illustrant les variations du rapport VAT/BFM en fonction de différentes variables qualitatives.



## **Conclusion**

Le tissu adipeux est un organe aux multiples facettes qui ne remplit pas uniquement une fonction de stockage, mais se comporte aussi comme un véritable organe endocrine. Il joue un rôle déterminant, aussi bien dans la régulation de la balance énergétique, que dans les mécanismes physiopathologiques de nombreuses comorbidités associées à l'obésité. L'étude des différents phénotypes d'obésité a permis de mieux caractériser des différences fonctionnelles entre les localisations de tissu adipeux, certaines semblant être protectrices, et d'autres délétères pour la santé. Le tissu adipeux viscéral est le dépôt ectopique de tissu adipeux le plus fortement associé à de nombreuses complications de l'obésité, qu'elles soient cardiovasculaires, métaboliques ou néoplasiques. Il semble également avoir une influence négative sur la densité minérale osseuse, par la libération importante d'acides gras libres, de cytokines pro-inflammatoires ou encore d'une dysrégulation de l'axe GH/IGF1 ou l'augmentation de l'adiposité médullaire, expliquant ainsi l'augmentation du risque de fracture observée chez les sujets obèses. Les résultats de cette étude rétrospective utilisant des données de composition corporelle par DEXA semblent confirmer cette hypothèse, avec une corrélation négative entre la proportion de tissu adipeux viscéral et la densité minérale osseuse sur les sites de fragilité. Certains biais liés à la méthodologie de l'étude ne permettent pas de généraliser ces conclusions. Il serait donc pertinent de confirmer ces résultats par une étude prospective sur une population plus générale. Certains facteurs bien connus pour influencer le tissu adipeux viscéral ou la densité minérale osseuse pourraient alors être pris en compte comme l'activité physique, une perte de poids récente, la trajectoire pondérale ou la présence d'une sarcopénie. Ainsi, mieux connaître les liens existants entre tissu adipeux et santé osseuse permettrait de mieux cibler les sujets à risque de fracture et d'adapter nos stratégies de dépistage tout comme l'utilisation des thérapeutiques anti-ostéoporotiques.

## Références

1. Ziegler O, Böhme P, Valet P. De la dysfonction du tissu adipeux blanc aux phénotypes anatomocliniques de l'obésité. *Obésité*. 2017 Mar 1;12(1):16–41.
2. Vague J. [Sexual differentiations and distribution of fat]. *Sem Hopitaux Organe Fonde Par Assoc Enseign Med Hopitaux Paris*. 1950 Jul 2;26(49):2387–90.
3. Shea JL, Randell EW, Sun G. The Prevalence of Metabolically Healthy Obese Subjects Defined by BMI and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Obesity*. 2011 Mar 1;19(3):624–30.
4. Thomas EL, Parkinson JR, Frost GS, Goldstone AP, Doré CJ, McCarthy JP, et al. The missing risk: MRI and MRS phenotyping of abdominal adiposity and ectopic fat. *Obes Silver Spring Md*. 2012 Jan;20(1):76–87.
5. Divoux A, Tordjman J, Lacasa D, Veyrie N, Hugol D, Aissat A, et al. Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss. *Diabetes*. 2010 Nov;59(11):2817–25.
6. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998 May;47(5):699–713.
7. Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the “metabolically obese, normal-weight” phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):408–17.
8. Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):3313–25.
9. Shay CM, Carnethon MR, Church TR, Hankinson AL, Chan C, Jacobs DR, et al. Lower extremity fat mass is associated with insulin resistance in overweight and obese individuals: the CARDIA study. *Obes Silver Spring Md*. 2011 Nov;19(11):2248–53.
10. Perna S, Spadaccini D, Nichetti M, Avanzato I, Faliva MA, Rondanelli M. Osteosarcopenic Visceral Obesity and Osteosarcopenic Subcutaneous Obesity, Two New Phenotypes of Sarcopenia: Prevalence, Metabolic Profile, and Risk Factors. *J Aging Res*. 2018;2018:6147426.
11. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest*. 2004 Jun;113(11):1582–8.
12. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007 Apr;56(4):1010–3.
13. Girard J, Lafontan M. Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism and insulin resistance. Part II: Visceral adipose tissue production and liver metabolism. *Diabetes Metab*. 2008 Nov;34(5):439–45.

14. Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Nakagawa H, et al. Visceral fat accumulation is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in patients with suspected NASH. *Gut*. 2009 Jun;58(6):839–44.
15. Riondino S, Roselli M, Palmirotta R, Della-Morte D, Ferroni P, Guadagni F. Obesity and colorectal cancer: role of adipokines in tumor initiation and progression. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5177–90.
16. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Sep;11(5):566–72.
17. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007 Apr;28(7):850–6.
18. Neovius M, Hemmingsson E, Freyschuss B, Uddén J. Bioelectrical impedance underestimates total and truncal fatness in abdominally obese women. *Obes Silver Spring Md*. 2006 Oct;14(10):1731–8.
19. Hind K, Oldroyd B. In-vivo precision of the GE Lunar iDXA densitometer for the measurement of appendicular and trunk lean and fat mass. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Dec;67(12):1331–3.
20. Rothney MP, Xia Y, Wacker WK, Martin F-P, Beaumont M, Rezzi S, et al. Precision of a new tool to measure visceral adipose tissue (VAT) using dual-energy X-Ray absorptiometry (DXA). *Obes Silver Spring Md*. 2013 Jan;21(1):E134-136.
21. Reinhardt M, Piaggi P, DeMers B, Trinidad C, Krakoff J. Cross calibration of two dual-energy X-ray densitometers and comparison of visceral adipose tissue measurements by iDXA and MRI. *Obes Silver Spring Md*. 2017;25(2):332–7.
22. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2000: Geneva S. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group [Internet]. Geneva: Geneva: World Health Organization; 2003 [cited 2018 Sep 27]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/42841>
23. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2014 Jan;29(1):223–33.
24. Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone*. 2002 Nov;31(5):547–55.
25. Frost HM. Bone “mass” and the “mechanostat”: a proposal. *Anat Rec*. 1987 Sep;219(1):1–9.

26. Vico L, Collet P, Guignandon A, Lafage-Proust MH, Thomas T, Rehaillia M, et al. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet Lond Engl*. 2000 May 6;355(9215):1607–11.
27. Baiotto S, Labat B, Vico L, Zidi M. Bone remodeling regulation under unloading conditions: numerical investigations. *Comput Biol Med*. 2009 Jan;39(1):46–52.
28. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug;86(8):3555–61.
29. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest*. 2000 Dec;106(12):1553–60.
30. Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, et al. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med*. 1997 Aug 18;186(4):489–95.
31. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 2001;109 Suppl 2:S493-514.
32. Hsu Y-H, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y, Niu T, Li Z, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jan 1;83(1):146–54.
33. Zhao L-J, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2008 Jan;23(1):17–29.
34. Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2008 Aug;23(8):1334–42.
35. Wongdee K, Charoenphandhu N. Osteoporosis in diabetes mellitus: Possible cellular and molecular mechanisms. *World J Diabetes*. 2011 Mar 15;2(3):41–8.
36. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007 Sep 11;116(11):1234–41.
37. Ding C, Parameswaran V, Udayan R, Burgess J, Jones G. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1952–8.

38. Zupan J, Komadina R, Marc J. The relationship between osteoclastogenic and anti-osteoclastogenic pro-inflammatory cytokines differs in human osteoporotic and osteoarthritic bone tissues. *J Biomed Sci.* 2012 Mar 1;19:28.
39. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell.* 2000 Jan 21;100(2):197–207.
40. Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab.* 2006 Nov;4(5):341–8.
41. Chen XX, Yang T. Roles of leptin in bone metabolism and bone diseases. *J Bone Miner Metab.* 2015 Sep;33(5):474–85.
42. Zhuo Q, Wang Z-Q, Fu P, Piao J-H, Tian Y, Xu J, et al. Association between adiponectin and metabolic syndrome in older adults from major cities of China. *Biomed Environ Sci BES.* 2010 Feb;23(1):53–61.
43. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab.* 2013 Apr 19;2(3):133–41.
44. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone.* 2004 Oct;35(4):842–9.
45. Luo X-H, Guo L-J, Xie H, Yuan L-Q, Wu X-P, Zhou H-D, et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2006 Oct;21(10):1648–56.
46. Barbour KE, Zmuda JM, Boudreau R, Strotmeyer ES, Horwitz MJ, Evans RW, et al. The effects of adiponectin and leptin on changes in bone mineral density. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2012 Jun;23(6):1699–710.
47. Jürimäe J, Jürimäe T, Leppik A, Kums T. The influence of ghrelin, adiponectin, and leptin on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(6):618–23.
48. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2008 Aug;29(5):535–59.
49. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, Thomas BJ, Brick DJ, Gerweck AV, et al. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. *Bone.* 2011 Apr 1;48(4):748–54.
50. Bredella MA, Fazeli PK, Daley SM, Miller KK, Rosen CJ, Klibanski A, et al. Marrow fat composition in anorexia nervosa. *Bone.* 2014 Sep;66:199–204.

51. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, Thomas BJ, Brick DJ, Gerweck AV, et al. Vertebral bone marrow fat is positively associated with visceral fat and inversely associated with IGF-1 in obese women. *Obes Silver Spring Md*. 2011 Jan;19(1):49–53.
52. Bredella MA, Lin E, Gerweck AV, Landa MG, Thomas BJ, Torriani M, et al. Determinants of bone microarchitecture and mechanical properties in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):4115–22.
53. Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung U-I, Kubota N, et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest*. 2004 Mar;113(6):846–55.
54. Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. *Aging Cell*. 2004 Dec;3(6):379–89.
55. Paccou J, Penel G, Chauveau C, Cortet B, Hardouin P. Marrow adiposity and bone: Review of clinical implications. *Bone*. 2018 Feb 27;
56. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012 Feb 1;307(5):491–7.
57. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015 Jul;33(7):673–89.
58. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000 Dec;21(6):697–738.
59. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Postano V, et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2004 Aug;44(2):127–33.
60. van Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2009 Oct;18(10):2569–78.
61. Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2013 Jan;24(1):69–76.
62. Clark EM, Ness AR, Tobias JH. Adipose Tissue Stimulates Bone Growth in Prepubertal Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul 1;91(7):2534–41.
63. Albala C, Yáñez M, Devoto E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 1996 Nov;20(11):1027–32.

64. Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol.* 1993 Aug 1;138(3):160–9.
65. Reid IR. Relationships between fat and bone. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2008 May;19(5):595–606.
66. Wardlaw GM. Putting body weight and osteoporosis into perspective. *Am J Clin Nutr.* 1996;63(3 Suppl):433S–436S.
67. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, Cooper C, Boonen S, Greenspan S, et al. Obesity Is Not Protective against Fracture in Postmenopausal Women: GLOW. *Am J Med.* 2011 Nov 1;124(11):1043–50.
68. Zhao L-J, Liu Y-J, Liu P-Y, Hamilton J, Recker RR, Deng H-W. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 May;92(5):1640–6.
69. Nielson CM, Srikanth P, Orwoll ES. Obesity and fracture in men and women: an epidemiologic perspective. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2012 Jan;27(1):1–10.
70. Weiler HA, Janzen L, Green K, Grabowski J, Seshia MM, Yuen KC. Percent body fat and bone mass in healthy Canadian females 10 to 19 years of age. *Bone.* 2000 Aug;27(2):203–7.
71. Janicka A, Wren TAL, Sanchez MM, Dorey F, Kim PS, Mittelman SD, et al. Fat Mass Is Not Beneficial to Bone in Adolescents and Young Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan 1;92(1):143–7.
72. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, Lappe JM, Zhou H, Zwahlen A, et al. Abdominal Fat Is Associated With Lower Bone Formation and Inferior Bone Quality in Healthy Premenopausal Women: A Transiliac Bone Biopsy Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):2562–72.
73. Bhupathiraju SN, Dawson-Hughes B, Hannan MT, Lichtenstein AH, Tucker KL. Centrally located body fat is associated with lower bone mineral density in older Puerto Rican adults. *Am J Clin Nutr.* 2011 Oct 1;94(4):1063–70.
74. Kim K-C, Shin D-H, Lee S-Y, Im J-A, Lee D-C. Relation between Obesity and Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Korean Postmenopausal Women. *Yonsei Med J.* 2010 Nov 1;51(6):857–63.
75. Huang JS, Rietschel P, Hadigan CM, Rosenthal DI, Grinspoon S. Increased abdominal visceral fat is associated with reduced bone density in HIV-infected men with lipodystrophy. *AIDS Lond Engl.* 2001 May 25;15(8):975–82.
76. Choi HS, Kim KJ, Kim KM, Hur NW, Rhee Y, Han DS, et al. Relationship Between Visceral Adiposity and Bone Mineral Density in Korean Adults. *Calcif Tissue Int.* 2010 Sep 1;87(3):218–25.

77. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004 May;145(5):2273–82.
78. Cartier A, Lemieux I, Alméras N, Tremblay A, Bergeron J, Després J-P. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1931–8.
79. Pijl H, Langendonk JG, Burggraaf J, Frölich M, Cohen AF, Veldhuis JD, et al. Altered neuroregulation of GH secretion in viscerally obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Nov;86(11):5509–15.
80. Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, Kurioka S, Yamauchi M, Yano S, et al. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone*. 2009 Aug;45(2):174–9.
81. Kaul S, Rothney MP, Peters DM, Wacker WK, Davis CE, Shapiro MD, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obes Silver Spring Md*. 2012 Jun;20(6):1313–8.
82. Miazgowski T, Kucharski R, Sołtysiak M, Taszarek A, Miazgowski B, Widecka K. Visceral fat reference values derived from healthy European men and women aged 20-30 years using GE Healthcare dual-energy x-ray absorptiometry. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180614.
83. Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, Lee DC, Dorey FJ, Mittelman SD. Reciprocal Relations of Subcutaneous and Visceral Fat to Bone Structure and Strength. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3387–93.
84. Russell M, Mendes N, Miller KK, Rosen CJ, Lee H, Klibanski A, et al. Visceral Fat Is a Negative Predictor of Bone Density Measures in Obese Adolescent Girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Mar;95(3):1247–55.
85. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):39–48.
86. Björntorp P. “Portal” adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arterioscler Dallas Tex*. 1990 Aug;10(4):493–6.
87. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, et al. Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 May;86(5):2032–42.



88. Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2004 Apr;19(4):546–51.
89. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of Obesity on Estradiol Level, and Its Relationship to Leptin, Bone Maturation, and Bone Mineral Density in Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Oct 1;83(10):3469–75.
90. National Center fo Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), dual energy X-ray absorptiomtry (DXA) procedures manual. 2007.
91. Rivadeneira F, Zillikens MC, De Laet CE, Hofman A, Uitterlinden AG, Beck TJ, et al. Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2007 Nov;22(11):1781–90.
92. Bouxsein ML, Palermo L, Yeung C, Black DM. Digital X-ray radiogrammetry predicts hip, wrist and vertebral fracture risk in elderly women: a prospective analysis from the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2002 May;13(5):358–65.
93. Cheung AS, de Rooy C, Hoermann R, Gianatti EJ, Hamilton EJ, Roff G, et al. Correlation of visceral adipose tissue measured by Lunar Prodigy dual X-ray absorptiometry with MRI and CT in older men. *Int J Obes* 2005. 2016;40(8):1325–8.

VU

NANCY, le **10 septembre 2018**  
Le Président de Thèse

NANCY, le **14 septembre 2018**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Olivier ZIEGLER**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10430

NANCY, le **1<sup>er</sup> octobre 2018**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Les sujets qui présentent une obésité ont une augmentation du risque de fracture osseuse, alors même que la densité minérale osseuse (DMO) paraît plus élevée dans cette population. Le surpoids et l'obésité se caractérisent par un excès de tissu adipeux (TA) selon plusieurs dépôts comme le TA sous-cutané ou le TA péri-viscéral (TAV). Ce dernier pourrait être associé à plus de fragilité osseuse, bien que ses liens avec le TAV restent peu documentés. L'objectif de cette étude transversale est d'analyser les liens entre le TAV (et d'autres dépôts adipeux) et la DMO du col fémoral ou du rachis lombaire, tous mesurés par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA).

**Méthode :** Les mesures du TA (masse grasse totale du corps entier ou MGT, du tronc, des membres et le TAV) et de la DMO (T-score au niveau du col fémoral, de la hanche totale et du rachis lombaire) ont été réalisées par le dispositif iDXA<sup>®</sup> (avec la fonction CoreScan<sup>®</sup> pour le TAV). L'échantillon étudié comportait 300 sujets sans antécédent médico-chirurgical pouvant influencer le métabolisme osseux (141 hommes/159 femmes, 19 à 74 ans), sélectionnés dans le service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition du CHRU de Nancy dans le cadre des soins courants. Les facteurs associés à la variation du TAV et de la DMO ont été analysés.

**Résultats :** L'IMC, la MGT et le ratio TAV/MGT (%) étaient respectivement de  $39 \pm 8$  kg/m<sup>2</sup>,  $49.9 \pm 15.1$  kg et  $4 \pm 1.9\%$  chez les femmes et  $36 \pm 8.7$  kg/m<sup>2</sup>,  $41.9 \pm 18.7$  kg et  $8.2 \pm 2.9\%$  chez les hommes. Après ajustement sur l'âge, le statut diabétique, l'IMC et la masse maigre non osseuse, le TAV/MGT était inversement corrélé à la DMO du col fémoral chez l'homme : chaque pourcent de TAV/MG réduisait la DMO de 1 T-score ( $p=0.02253$ ) alors que ce lien n'est pas significatif chez les femmes ( $p=0.1185$ ). La DMO au niveau lombaire était inversement corrélée au TAV chez les femmes : chaque pourcent de TAV/MG diminuait la DMO de 3.5 T-score chez les femmes ( $p=0.01427$ ), alors qu'aucune corrélation n'est retrouvée chez les hommes. Le TAV/MG était corrélé positivement à la DMO de la hanche totale (hommes et femmes).

**Conclusion :** Bien qu'il existe des différences liées au sexe, ces données montrent que l'excès de TAV est associé à une moindre DMO au niveau du col fémoral et du rachis lombaire. La DMO du col fémoral et du rachis lombaire étant corrélées au risque de fracture, les traitements ciblant la prévention ou la réduction du TAV pourraient prévenir favorablement ce risque.

---

**TITRE EN ANGLAIS:** Links between visceral adipose tissue and bone mineral density: a retrospective study using body composition by DXA in 300 subjects.

---

**THÈSE MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES METABOLIQUES.** Année 2018

---

**MOTS CLES :** Tissu adipeux viscéral, densité minérale osseuse, DEXA, obésité.

---

**INTITULÉ ET ADRESSE :**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, Avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY

---