

Université de Montréal

**ApoB et résistance à l'insuline : association avec
l'activation du système IL-1 β**

par

Nathalie Saint-Pierre

Département de nutrition

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Sciences (M.Sc.)
en Nutrition

Décembre 2013

© Nathalie Saint-Pierre, 2013

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

ApoB et résistance à l'insuline: association avec l'activation du système IL-1 β

Présenté par :
Nathalie Saint-Pierre

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Vincent Poitout, président-rapporteur

Dr May Faraj, directrice de recherche

Dr Geneviève Mailhot, membre du jury

Résumé

INTRODUCTION : Il a été démontré que le nombre de lipoprotéines apolipoprotéine B (apoB) est un prédicteur du développement du diabète de type 2 (DT2), mais le mécanisme est inconnu. La résistance à l'insuline (RI) et l'hyperinsulinémie compensatoire (HI) entraînent l'épuisement des cellules β et la progression vers le DT2. De plus, l'activation du système de l'interleukine -1 β (IL-1 β) est impliquée dans la pathophysiologie du DT2. Notre objectif était donc d'étudier si l'apoB est associé à la RI et à l'HI chez les humains et si cette corrélation est médiée par l'activation du système IL-1 β . **MÉTHODOLOGIE :** 47 femmes ménopausées, non diabétiques, obèses ou en surpoids et 28 hommes, âgés de 45 à 74 ans ont été recrutés. La sécrétion d'insuline (SI) et la sensibilité à l'insuline ont été mesurées par un clamp Botnia modifié. La 1^{ère} et 2^{ème} phase de SI furent mesurées lors d'un test de tolérance au glucose intraveineux (IVGTT) d'une heure, suivi d'un clamp hyperinsulinémique euglycémique (HEIC) de 3 heures (taux de perfusion d'insuline de 75 mU/m²/min) pour mesurer la sensibilité à l'insuline lors des 30 dernières minutes du clamp (état d'équilibre). La sensibilité à l'insuline est exprimée comme étant le taux de perfusion de glucose (GIR) seul ou divisé par le taux d'insuline à l'état d'équilibre (M/I). **RÉSULTATS :** Chez les femmes, l'apoB à jeun corrélait avec une augmentation de la 2^e phase de SI, la SI totale et la sécrétion totale de C-peptide ($r=0,202$; $r=0,168$; $r=0,204$) et avec une diminution de la sensibilité à l'insuline (GIR $r=-0,299$; M/I $r=-0,180$) indépendamment de l'adiposité. L'IL-1Ra à jeun (indicateur de l'activation du système IL-1 β) corrélait positivement avec la 2^e phase, la SI totale et la sécrétion totale de C-peptide ($r=0,217$; $r=0,154$; $r=0,198$) et négativement avec la sensibilité à l'insuline (GIR $r=-0,304$; M/I $r=-0,214$). L'IL-1Ra était également corrélée avec l'apoB ($r=0,352$). Une fois corrigé pour l'IL-1Ra, toutes les associations entre l'apoB et les indices de sensibilité à l'insuline et de SI ont été perdues. Malgré des glycémies similaires, il n'y avait pas de corrélation de l'apoB avec les indices mesurés chez les hommes. **CONCLUSION :** L'apoB est associé à l'HI et la RI chez les femmes non diabétiques obèses et en surpoids, potentiellement via l'activation du système IL-1 β . Ces différences sexuelles doivent être prises en compte dans l'exploration de la physiopathologie du DT2.

Mots-clés : Lipoprotéines- apoB, IL-1Ra, IL-1 β , sensibilité à l'insuline, sécrétion d'insuline

Abstract

INTRODUCTION: The number of plasma apolipoprotein B lipoproteins (apoB) is reported to predict the development of type 2 diabetes (T2D); however the underlying mechanism is unknown. Insulin resistance (IR) and compensatory hyperinsulinemia (HI) are believed to promote β -cell exhaustion and progression to T2D. Moreover, the activation of the interleukin-1 β (IL-1 β) system is implicated in the pathophysiology of T2D. Our aim was thus to investigate whether plasma apoB associates with IR and HI in humans and whether this is mediated through the IL-1 β system. **METHODOLOGY:** 47 non-diabetic overweight and obese postmenopausal women and 28 men, 45-74 years old were recruited. Insulin secretion (IS) and insulin sensitivity were examined by a modified Botnia clamp. 1st and 2nd phase IS were measured during a 1 hour intravenous glucose tolerance test (IVGTT), followed by a 3 hour hyperinsulinemic-euglycemic clamp (HEIC, insulin infusion rate of 75 mU/m²/min) to measure insulin sensitivity during the last 30 minutes of the clamp (steady state). Insulin sensitivity was expressed as steady state glucose infusion rate (GIR) alone or divided over steady state plasma insulin (M/I). **RESULTS:** In women, fasting plasma apoB correlated positively with increased 2nd phase and total IS and with total C-peptide secretion ($r=0.202$; $r=0.168$; $r=0.204$ respectively) and negatively with insulin sensitivity (r : GIR = -0.299 and M/I = -0.180) independent of adiposity. Similar to plasma apoB, fasting plasma IL-1Ra (indicator of activated IL-1 β system) correlated positively with 2nd phase and total IS and with total C-peptide secretion ($r=0.217$; $r=0.154$; $r=0.198$ respectively) and negatively with insulin sensitivity (GIR $r=-0.304$; M/I $r=-0.214$). Fasting plasma IL-1Ra also correlated with apoB ($r=0.352$). Once corrected for IL-1Ra, the associations between apoB and the indexes of insulin sensitivity and IS were all lost. Despite similar fasting glucose, plasma apoB did not correlate with any indices of insulin secretion or sensitivity in men. **CONCLUSION:** ApoB is associated with HI and IR in non-diabetic overweight and obese women, which may be mediated through activation of the IL-1 β system. Gender differences may need to be considered in exploring the pathophysiology of T2D in humans.

Keywords : apoB-lipoproteins, IL-1Ra, IL-1 β , insulin sensitivity, insulin secretion

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Liste des figures.....	vii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	xii
Chapitre I. Introduction.....	1
I.1 Vue d'ensemble.....	1
Chapitre II. État des connaissances.....	3
II.1 Insuline.....	3
II.1.1 Synthèse et sécrétion.....	3
II.1.2 Action de l'insuline.....	4
II.1.3 Clairance de l'insuline.....	6
II.2 Métabolisme des glucides.....	6
II.3 Métabolisme des lipides et lipoprotéines.....	8
II.3.1 Métabolisme lipidique du tissu adipeux.....	8
II.3.2 Métabolisme lipidique du foie.....	9
II.3.3. Métabolisme des lipoprotéines et des lipoprotéines-apoB.....	9
II.4 Résistance à l'insuline et hyperinsulinémie.....	11
II.4.1 Rôle de l'obésité et de la lipotoxicité.....	13
II.5.3 Rôle dans les dyslipoprotéinémies.....	15
II.5 Inflammation.....	16
II.5.1 IL-1 β	17
II.5.2 Antagoniste du récepteur à l'IL-1.....	19
Chapitre III Objectifs et hypothèses.....	21
Chapitre IV Méthodologie et population d'étude.....	23
IV.1 Population d'étude.....	23

IV.2	Protocole et méthodologie de l'étude	23
IV.2.1.	Mesures de composition corporelle	24
IV.2.3.	Mesures sanguines	27
IV.2.4.	Analyses statistiques	28
Chapitre V	Résultats	30
V.1	Caractéristiques des sujets	30
V.2	Associations de l'apoB avec les indices de sécrétion/sensibilité.....	31
V.3	Associations de l'IL-1Ra avec les indices de sécrétion/sensibilité.....	33
V.4	Prédiction des indices de sécrétion/sensibilité par l'apoB et l'IL-1Ra	34
Chapitre VIII	Discussion	35
Chapitre IX	Conclusion	46
Bibliographie	47
Chapitre VI	Tableaux.....	69
Chapitre VII	Figures.....	76
Annexe 1	82

Liste des tableaux

Tableau I	Effets de l'insuline sur les tissus cibles selon le substrat	7
Tableau II	Schéma de l'étude	24
Tableau III	Données anthropométriques, lipidiques et inflammatoires mesurées chez des femmes ménopausées et des hommes, non-diabétiques, obèses ou en surpoids.....	69
Tableau IV	Indices de sécrétion et de sensibilité à l'insuline mesurés chez des femmes ménopausées et des hommes, non-diabétiques, obèses ou en surpoids	70
Tableau V	Corrélation de Pearson entre les caractéristiques et les indices de sensibilité et sécrétion chez des femmes ménopausées, non-diabétiques, obèses ou en surpoids (N=47)	71
Tableau VI	Corrélation de Pearson entre les caractéristiques et les facteurs de risque du diabète de type 2 chez des hommes non-diabétiques, obèses ou en surpoids (N=28).....	72
Tableau VII	Corrélations de Pearson entre les valeurs anthropométriques et l'apoB et L'IL-1Ra chez des femmes ménopausées et des hommes, non-diabétiques, obèses ou en surpoids	73
Tableau VIII	Régression linéaire partielle des indices de sécrétion et de sensibilité à l'insuline avec l'apoB chez les femmes ménopausées, non-diabétiques, obèses ou en surpoids (N = 47).	74

Tableau IX	Régression linéaire partielle des indices de sécrétion et de sensibilité à l'insuline avec le $\text{Log}_{10}[\text{IL-1Ra}]$ chez les femmes ménopausées, non-diabétiques, obèses ou en surpoids (N = 47)	75
-------------------	---	----

Liste des figures

Figure 1	La relation hyperbolique de la glycémie.....	12
Figure 2	Hypothèses.....	22
Figure 3	Schématisation du clamp Botnia.....	26
Figure 4	Courbe de relation entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline totale chez la population d'étude	76
Figure 5	Corrélations de Pearson entre l'apoB et les indices de sécrétion d'insuline chez la population d'étude.....	77
Figure 6	Corrélations de Pearson entre l'apoB et les indices de sensibilité à l'insuline chez la population d'étude	78
Figure 7	Corrélations de Pearson entre le Log10[IL-1Ra] et les indices de sécrétion d'insuline chez la population d'étude	79
Figure 8	Corrélations de Pearson entre le Log10[IL-1Ra] et les indices de sensibilité à l'insuline chez la population d'étude	80
Figure 9	Corrélations de Pearson entre l'apoB et le Log10[IL-1Ra] chez la population d'étude.....	81

*à ma famille et amis... peu importe la distance
qui nous sépare*

Liste des abréviations

ADP : Adénosine diphosphate
AG : Acides gras
AGL : Acides gras libres
AGNE : Acides gras non-estérifiés
Akt : Protéine kinase B
ApoB : Apolipoprotéine B
ARNm : Acide ribonucléique messenger
ATP : Adénosine triphosphate
ChREBP : *Carbohydrate responsive element binding protein*
CETP : Protéine de transfert des esters de cholestérol
DT2 : Diabète de type 2
ELISA : *Enzyme-linked immunosorbant assay*
E-T : Écart-type
FATP1 : *Fatty acid transporter protein 1*
FSIGT : *Frequently sampled intravenous glucose tolerance test*
GIR : Perfusion de glucose à l'équilibre; indice de sensibilité
GLUT : Transporteur de glucose
GSK3 : Glycogène synthase 3 kinase
HbA₁C : Hémoglobine glyquée
HDL : Lipoprotéines de haute densité
HEIC : Clamp hyperinsulinémique euglycémique
HI : Hyperinsulinémie
HOMA-IR : *Homeostatic model assessment of insulin resistance*
HPVO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
hsCRP : Protéine C-réactive à haute sensibilité
HSL : Lipase hormono-sensible
IDL : Lipoprotéines de densité intermédiaire
IL : Interleukine

IL-6 : Interleukine 6
IL-1 β : Interleukine 1 β
IL-1Ra : Antagoniste du récepteur à l'interleukine 1 β
IL-1RI : Récepteur de l'interleukine 1 de type I
IMC : Indice de masse corporelle
IRS : *Insulin receptor substrate*
IVGTT : Test de tolérance au glucose intraveineux
K_{ATP} : Canaux potassique ATP dépendant
LDL : Lipoprotéines de basse densité
LDLR : Récepteur des protéines de basse densité
LPL : Lipoprotéine lipase
M/I : Rapport du GIR sur le taux d'insuline à l'équilibre; indice de sensibilité
MAPK : Protéine kinase mitogène-activée
MCV : Maladies cardiovasculaires
MTTP: *Microsomal triglyceride transfer protein*
NF κ B: *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*
NLRP3: *Nucleotide-binding leucine-rich repeat-containing pyrin receptor 3*
OMS : L'Organisation Mondiale de la Santé
PBMC: *Lipopolysaccharide-primed human peripheral blood mononuclear cells*
PCSK9 : *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*
PDK1 : Protéine kinase-1 dépendante du phosphatidyl-inositol
PEG : Production endogène de glucose
PH : Domaine d'homologie à la pleckstrin
PI3K: Phosphatidyl-inositol 3 kinase
PPAR γ : *Peroxisome proliferator-activated receptor γ*
PTB : Domaine de liaison à la phosphotyrosine
QUICKI: *Quantitative insulin-sensitivity check index*
RI : Résistance à l'insuline
RIA : Essai radio-immunologique
RP : Bassin de réserve (*reserve pool*)
RRP : Bassin immédiatement mobilisable (*readily releasable pool*)

Ser : Sérine

SH2 : Domaine d'homologie au *src*

SOCS : Protéines de signalisation des cytokines

SREBP-1: *Sterol regulatory element-binding protein 1*

SI : Sécrétion d'insuline

SI_{10min} : Sécrétion d'insuline durant les 10 premières minutes de l'IVGTT

SI_{50min} : Sécrétion d'insuline durant les 50 dernières minutes de l'IVGTT

SI_{TOT} : Sécrétion totale d'insuline pendant les 60 minutes de l'IVGTT

TA : Tissu adipeux

TG : Triglycérides

Thr : Thréonine

VLDL : Lipoprotéines de très basse densité

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier tous les participants et participantes de l'étude, sans qui notre recherche n'aurait jamais été possible.

Je remercie **Dre May Faraj** pour son accueil, sa confiance et sa patience tout au long de ce projet.

Je remercie le **Dr Rémi Rabasa-Lhoret et son équipe** qui ont été de précieux collaborateurs lors de cette étude.

Je remercie tous les membres présents et passés du laboratoire de May Faraj qui ont été impliqués de près ou de loin dans ce projet et qui m'ont offert support technique et moral tout au long de mes études : **Dany Gauthier, Dr. Danny Gauvreau, Maître Huda Salem, Yannick Cyr, Valérie Lamantia et Dr. Hanny Wassef.**

Un merci spécial à **Maître Simon Bissonnette**, collègue de laboratoire et d'étude avec qui j'ai partagé plusieurs matins beaucoup trop tôt et qui a été d'un grand support tout au long de l'étude et de l'écriture de ce mémoire.

À **l'Ensemble Vocal Extravaganza**, ma famille musicale qui m'a permis de garder un peu de musique et de folie dans ma vie, merci d'être là tous les mercredis.

Finalement j'aimerais aussi remercier **Dr Alexis Baass, Dr Robert Dufour et Dr Pierre Larochelle** pour leur disponibilité et leur aide dans le recrutement et lors des procédures.

Chapitre I. Introduction

I.1 Vue d'ensemble

Avec une prévalence mondiale de plus de 285 millions en 2010, le diabète est devenu l'une des pandémies de la société moderne. On estime que ce nombre pourrait augmenter de 70% dans les pays en développement et de 20% dans les pays développés d'ici 2030 (1;2). Le diabète de type 2 (DT2) en est la forme prédominante et représente jusqu'à 90% des cas. Selon Statistique Canada, les taux de nouveaux cas au Canada ont augmenté de 70% dans la dernière décennie, avec la majorité de ceux-ci chez des individus de 45 à 64 ans (3).

Le diabète est une pathologie caractérisée par une hyperglycémie chronique ainsi que par des perturbations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Ces perturbations proviennent de la combinaison d'une résistance à l'insuline (RI) périphérique et hépatique et d'une dysfonction des cellules β du pancréas, responsables de la sécrétion d'insuline (SI) (4;5). Dans la plupart des cas de DT2, la RI précède la dysfonction des cellules β et la progression vers l'intolérance au glucose (6). Face à l'incapacité des cellules β à compenser pour la RI périphérique, il y aura développement d'une hyperglycémie de plus en plus importante. Toutefois, une augmentation de la SI permettra de maintenir la tolérance au glucose pendant un certain temps, mais en présence d'une hyperinsulinémie (HI) grandissante. (7). C'est lorsque le pancréas ne parvient plus à compenser pour la réduction de sensibilité à l'insuline, que le DT2 se développe.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le DT2 est diagnostiqué suite à une glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L et/ou à une glycémie $\geq 11,1$ mmol/L 2 heures suite à l'ingestion de 75 g de glucose au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HPVO) (8). Une autre technique de diagnostic plus récente est la mesure de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1C}), qui consiste en un test sanguin reflétant les glycémies moyennes des trois derniers mois. Un taux d'HbA_{1C} supérieur à 6,5% à deux reprises est un critère suffisant pour diagnostiquer le DT2 (9).

Cette maladie et ses complications représentent un lourd fardeau pour les individus et pour les systèmes de santé (10). Le DT2 augmente le risque de maladies cardiovasculaires (MCV); 50% des personnes diabétiques meurent de MCV. Le DT2 est une cause principale d'amputations non-traumatiques et entraîne des complications sévères pour les yeux et les reins (11). L'OMS prévoit qu'en 2030 le diabète sera la septième cause de décès mondialement (11).

Une multitude de facteurs de risque contribuent au développement du DT2. Ceux-ci incluent, mais ne se limitent pas à, des antécédents familiaux de DT2 (12), l'intolérance au glucose (13), un historique de diabète gestationnel (14), un excès de tissu adipeux (en particulier dans les dépôts viscéraux) (15), la sédentarité (16) et une mauvaise alimentation (17). Parmi ces facteurs, ceux qui sont liés au mode de vie sont considérés les principaux responsables de l'émergence pandémique de cette maladie. En effet, on observe une augmentation parallèle de la prévalence d'obésité, due en grande partie aux changements environnementaux et d'un mode de vie favorisant la sédentarité et l'excès nutritionnel (18).

Malgré qu'une majorité importante (près de 90%) des cas de DT2 soit attribuables à un excès de poids (19), en 2005, seul 12.4% des Canadiens obèses étaient diabétiques (20), indiquant que ce ne sont pas toutes les personnes obèses qui ont un risque égal de développer le diabète. L'objectif de ce mémoire est donc d'étudier les mécanismes expliquant la récente découverte que les sujets obèses avec un nombre élevé de lipoprotéines athérogènes (mesuré par une concentration plasmatique élevée d'apoB plasmatique élevé) sont à plus haut risque de DT2 (21).

Chapitre II. État des connaissances

II.1 Insuline

L'insuline entraîne une diminution de la glycémie en favorisant la captation du glucose par les tissus dits insulinosensibles. Ceux-ci sont principalement le foie, les muscles et le tissu adipeux (TA). Ces tissus vont alors utiliser ou entreposer le glucose. L'insuline a un rôle central dans la pathophysiologie du diabète, qui consiste en une perturbation des mécanismes de sa synthèse, de sa sécrétion ou de son action.

II.1.1 Synthèse et sécrétion

L'insuline est un peptide de 51 acides aminés composé d'une chaîne A de 21 acides aminés et d'une chaîne B de 30 acides aminés reliées entre elles par deux ponts disulfures. L'insuline est synthétisée dans la cellule β du pancréas en tant que proinsuline, une prohormone inactive provenant du clivage du peptide signal de la pré-proinsuline. La proinsuline comporte trois chaînes peptidiques, les chaînes A et B de l'insuline qui sont connectées par le peptide C. Un dernier clivage par les proprotéine-convertases PC1 et PC2 ainsi que la carboxypeptidase E produit l'insuline et le peptide C qui seront sécrétés en quantité équimolaire (22) à partir d'un même granule de sécrétion (23).

Ces granules de sécrétion sont divisés en deux bassins : le bassin de réserve (*reserve pool*, RP) et le bassin immédiatement mobilisable (*readily releasable pool*, RRP) (24). Le RRP ne représente qu'environ 10% de l'insuline contenue dans la cellule. Selon l'hypothèse la plus acceptée, le RRP serait ancré à la membrane et fusionnerait immédiatement suite à la stimulation pour permettre la sécrétion de l'insuline (modèle *old face*). Une hypothèse avancée plus récemment suggère plutôt que le RRP est situé près de la membrane et serait immédiatement recruté à la membrane suite à la stimulation, où il fusionnerait instantanément (modèle *restless newcomer*) (25).

Le RP, pour sa part, contient la majorité de l'insuline. Il serait plus éloigné de la membrane et associé avec les composantes du cytosquelette. Suite à certains signaux induits par le glucose, et après l'épuisement du RRP, il serait recruté à la membrane afin de permettre la libération de son contenu par exocytose (24).

La SI en réponse à une élévation du taux glucose est rapide et biphasique; une première phase rapide et intense suivie d'une deuxième phase plus lente mais soutenue (26). La première phase impliquerait la fusion des granules du RRP et la libération rapide d'insuline dans la circulation (27). Les granules du RP, plus éloignées de la membrane, seraient ensuite recrutées à l'aide du cytosquelette lors de la deuxième phase (28). Cette deuxième phase dépend des réserves d'insuline présentes dans la cellule et de sa synthèse (29). La première phase dure environ 10 minutes tandis que la deuxième phase peut être maintenue jusqu'à la résolution de l'hyperglycémie (30).

Lors d'une augmentation de la glycémie, le glucose pénètre à l'intérieur de la cellule β facilité par le transporteur de glucose, GLUT2. Dans la cellule, il sera rapidement converti en glucose-6-phosphate par la glucokinase (31) et métabolisé en pyruvate afin de produire de l'adénosine triphosphate (ATP) par la glycolyse et la respiration cellulaire au niveau de la mitochondrie (32). L'augmentation du ratio ATP/ADP (adénosine diphosphate) inactive les canaux potassiques ATP-dépendant (K_{ATP}), entraînant une dépolarisation de la membrane plasmique. Cette augmentation du potentiel membranaire permet l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendant et une entrée massive d'ions Ca^{2+} (33). L'entrée des ions Ca^{2+} est la stimulation nécessaire pour favoriser l'exocytose des granules de sécrétion du RRP et la libération extracellulaire de l'insuline qui y est contenue (34).

II.1.2 Action de l'insuline

Le rôle le mieux décrit de l'insuline est au niveau du maintien de l'homéostasie du glucose. Étant l'agent hypoglycémiant principal de l'organisme, l'insuline agit sur plusieurs tissus afin de maintenir la régulation du glucose sanguin. L'insuline active le transport et l'entreposage de glucose dans la majorité des tissus et inhibe sa production et sa libération. De façon plus large, l'insuline est aussi impliquée dans le métabolisme des lipides et des protéines, ainsi qu'au niveau de la croissance et de la différenciation cellulaire. Outre son rôle

anabolique dans le métabolisme du glucose, l'insuline stimule aussi le transport des acides gras (AG) et des acides aminés. De plus, l'insuline active l'expression et/ou l'activité d'enzymes responsables de la synthèse du glycogène, des lipides et des protéines tout en inhibant leur dégradation. Ceci a pour effet de favoriser le stockage des substrats énergétiques et de réduire leur libération (35).

II.1.2.1 Récepteur à l'insuline

L'insuline exerce ses effets en se liant et en activant son récepteur, un membre de la famille des récepteurs tyrosine kinase. Le récepteur à l'insuline est composé de 2 chaînes α extracellulaires ayant un site de liaison à l'insuline et de 2 chaînes β transmembranaires ayant un domaine catalytique tyrosine kinase (36). Lors de la liaison de l'insuline, les chaînes β s'autophosphorylent sur des résidus tyrosine sous l'action de la tyrosine kinase et se retrouvent complètement activées (37). Ceci permet la phosphorylation et l'activation des protéines substrats, dont les IRS (*insulin receptor substrate*) et la propagation du signal de l'insuline (38).

II.1.2.2 Substrat du récepteur à l'insuline (IRS)

L'activation des protéines IRS via la phosphorylation de résidus tyrosine est une étape critique dans la cascade de signalisation de l'insuline, particulièrement IRS1 et IRS2. Les IRS contiennent un domaine d'homologie à la pleckstrine (PH) permettant la localisation à la membrane, un domaine de liaison à la phosphotyrosine (PTB) pour la liaison au récepteur à l'insuline ainsi qu'un motif de reconnaissance au domaine d'homologie au *src* (SH2) pour l'ancrage de molécules de signalisation en aval (39).

Le contrôle de la phosphorylation des tyrosines, de la dégradation ou des liaisons du récepteur et des protéines IRS module directement les deux sentiers principaux de signalisation de l'insuline; le sentier phosphatidyl-inositol 3 kinase (PI3K)-Akt et le sentier protéine kinase mitogène-activée (MAPK) (40). Le sentier des MAPK est surtout responsable de la régulation de l'expression génique et de la croissance cellulaire, mais ne sera pas discuté dans le cadre de ce mémoire.

Les IRS phosphorylés peuvent induire séquentiellement l'activation de PI3K, de la protéine kinase-1 dépendante du phosphatidyl-inositol (PKB) et de la protéine kinase B (Akt) (41). La signalisation par Akt est essentielle à plusieurs réponses biologiques dont la translocation insulino-stimulée des transporteurs de glucose GLUT4 (42), la synthèse du glycogène (43) et la synthèse protéique (44). La voie Akt est aussi impliquée dans l'inhibition de la néoglucogenèse (45) et favorise la lipogenèse au niveau du TA (46).

La réponse cellulaire à l'insuline peut être modulée par des mécanismes de désensibilisation de la voie signalétique ainsi qu'en réduisant la disponibilité de l'insuline par son retrait (clairance) de la circulation. Les principaux mécanismes de désensibilisation de l'action de l'insuline impliquent la déphosphorylation des résidus tyrosine par des phosphotyrosine phosphatases ou par la phosphorylation de résidus sérine/thréonine sur les IRS et/ou le récepteur à l'insuline (47-49).

II.1.3 Clairance de l'insuline

La clairance de l'insuline implique plusieurs tissus et organes. La première étape de son catabolisme implique la fixation à son récepteur, elle est ensuite internalisée et dégradée (50). La plus grande clairance de l'insuline se fait au niveau du foie, qui retire environ 50% de l'insuline en circulation lors de son premier passage dans la veine porte (51). Les reins sont aussi un site important de clairance, retirant environ 50% de l'insuline périphérique par la filtration glomérulaire (52). Tous les tissus insulinosensibles sont ensuite impliqués dans la clairance de l'insuline n'ayant pas été retirée par le foie ou les reins, le muscle squelettique étant l'acteur principal.

II.2 Métabolisme des glucides

On retrouve à la surface des cellules divers transporteurs de glucose nommés GLUT (53). Chacun des isoformes des GLUT se retrouve dans différents tissus et possède une affinité variable pour le glucose. GLUT1 se retrouve dans tous les types de cellules, il est responsable du transport basal du glucose. GLUT2, tel que mentionné plus haut est exprimé principalement dans les cellules- β du pancréas, mais aussi dans le foie et les reins. Le GLUT4

est le responsable principal du transport de glucose insulino-stimulé et est exprimé au niveau des muscles squelettiques, du cœur et du TA.

Les transporteurs GLUT4 sont localisés principalement dans des vésicules intracellulaires avec un faible pourcentage à la membrane. La translocation des GLUT4 vers la membrane est induite par l'insuline via la signalisation par l'Akt (décrit plus haut). C'est le principal mécanisme d'augmentation du transport de glucose par l'insuline. Selon le type cellulaire, le glucose servira pour la production d'énergie via la glycolyse et la respiration cellulaire ou sera converti et entreposé sous forme de glycogène dans les muscles, le foie, ou sous forme de triglycérides (TG) dans le TA. L'action de l'insuline retire l'inhibition de la glycogène synthase induite par la glycogène synthase 3 kinase (GSK3), favorisant la synthèse de glycogène (43).

Tableau I : Effets de l'insuline sur les tissus cibles selon le substrat

	Glucides	Lipides	Protéines
Foie	(+) transport (+) glycogénogenèse (-) glycogénolyse (-) néoglucogenèse	(+) synthèse AG/TG (-) oxydation AGL (-) production VLDL/LDL	(+) synthèse de protéines
Muscle	(+) transport (+) stockage (+) oxydation	(-) transport AGL (-) oxydation AGL (-) activité LPL	(+) transport acides aminés dans muscle et tissu adipeux
Tissu adipeux	(+) transport (+) production glycérol (lipogenèse)	(+) activité LPL (+) transport AGL (+) lipogenèse (-) lipolyse endogène (-) relâche AGL	(-) protéolyse
Résultat systémique	(-) glycémie (+) stockage glycogène	(-) TG/AG sanguins (+) stockage TG	(+) masse musculaire

AG : acides gras; AGL : acides gras libres; TG : triglycérides; LPL : lipoprotéine lipase; VLDL : lipoprotéines de très basse densité; LDL : lipoprotéines de basse densité

La production endogène de glucose (PEG) permet de maintenir la glycémie lors des états de jeûne. Le glucose provient d'une dégradation du glycogène hépatique (glycogénolyse) et de la synthèse *de novo* de glucose à partir de substrats non glucidiques tels le glycérol et certains acides aminés (néoglucogenèse) (54;55). L'insuline renverse la fonction du foie du mode production vers le mode entreposage. Dans un premier temps, la présence d'insuline inhibe la sécrétion du glucagon, le principal activateur de la PEG. Deuxièmement, l'insuline réduit la néoglucogenèse en réduisant la disponibilité des substrats non glucidiques (produits de la lipolyse et de la protéolyse) (56) et en inhibant l'expression des principales enzymes de la néoglucogenèse (54).

II.3 Métabolisme des lipides et lipoprotéines

II.3.1 Métabolisme lipidique du tissu adipeux

En plus de son rôle dans le métabolisme des glucides, l'insuline est aussi impliquée dans le métabolisme des TG. Dans le TA, l'insuline stimule l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), la lipase responsable de l'hydrolyse de la composante TG des lipoprotéines athérogènes circulantes en AG (discuté plus bas) (57). L'activation de la LPL augmente la production et la captation des AG par les adipocytes (58). L'activation de la translocation du GLUT4 à la membrane entraîne aussi une augmentation du transport de glucose dans les adipocytes (58). Le transport de glucose est une étape critique du transport et de l'entreposage des AG et des TG. Le glucose est le précurseur du glycérol, la molécule qui forme le squelette des TG. Le glucose est converti en glycérol-3-phosphate à l'intérieur de l'adipocyte. Le glycérol et les AG sont ensuite convertis et entreposés sous forme de TG. L'insuline augmente aussi la lipogenèse en activant des facteurs de transcription PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*) et SREBP-1 (*sterol regulatory element-binding protein 1*) nécessaires pour l'activation d'enzymes lipogéniques (59;60). La lipase hormono-sensible (HSL) est une lipase intracellulaire responsable de l'hydrolyse des TG en glycérol et AG (61). En réduisant l'activité de la HSL, l'insuline inhibe la lipolyse du TA ce qui contribue aussi à l'accumulation des TG plutôt qu'à leur libération dans la circulation (62).

II.3.2 Métabolisme lipidique du foie

L'insuline augmente l'expression des enzymes hépatiques de la glycolyse et de la synthèse d'AG en stimulant l'expression des facteurs de transcription ChREBP (*Carbohydrate Responsive Element Binding Protein*) et SREBP-1 (63). La translocation de transporteurs d'AG, tels FATP1 (*fatty acid transporter protein 1*), à la membrane des hépatocytes est augmentée par l'effet de l'insuline (64). Les substrats énergétiques glucidiques et non glucidiques captés par les hépatocytes sont dirigés vers l'entreposage de gras et la lipogenèse *de novo*. La lipogenèse est la voie métabolique qui permet de convertir le surplus glucidique en AG, qui pourront ultimement être synthétisés en TG. Malgré l'effet lipogénique de l'insuline au niveau du foie, celle-ci a un effet fortement inhibiteur sur la sécrétion des lipoprotéines de basse densité (VLDL) qui sera discuté plus bas (65).

II.3.3. Métabolisme des lipoprotéines et des lipoprotéines-apoB

Les lipoprotéines permettent le transport des lipides hydrophobes dans le plasma. Elles sont des micelles composées d'un noyau de TG et d'esters de cholestérol entouré d'une couche externe de phospholipides, de cholestérol non estérifié et d'apoprotéines (66). Les apoprotéines sont nécessaires afin de solubiliser les lipides non polaires dans la circulation et permettent la reconnaissance des récepteurs. Les lipoprotéines sont réparties en deux groupes : celles qui sont antiathérogènes, nommées lipoprotéines de haute densité (HDL), et les lipoprotéines athérogènes, contenant l'apoB, qui seront le sujet de ce mémoire.

Les lipoprotéines apoB contiennent à leur surface un seul exemplaire d'apoprotéine B. Ces lipoprotéines comportent 2 groupes. Le premier groupe de lipoprotéines apoB est constitué des chylomicrons, composés d'une molécule d'apoB48, qui représentent qu'une petite fraction (<1%) du total des lipoprotéines-apoB chez des sujets normo-lipidémiques à jeun (67). Le deuxième groupe consiste en des lipoprotéines composées d'apoB100 : les VLDL, les lipoprotéines de densité intermédiaires (IDL) et les lipoprotéines de basse densité (LDL). Les VLDL sont des lipoprotéines riches en TG et servent au transport des TG du foie vers le TA. L'hydrolyse d'une partie de leur contenu en TG par la LPL entraîne la formation de lipoprotéines plus denses et moins riches en TG, les IDL. Les IDL peuvent ensuite être

recapturées par le foie ou subir une hydrolyse supplémentaire afin de former les LDL. Les LDL, pour leur part, sont riches en cholestérol et sont responsables du transport de cholestérol vers les tissus périphériques (68).

L'apoB100 est nécessaire dans l'assemblage des VLDL. Elle est synthétisée au niveau du réticulum endoplasmique des hépatocytes. La composition des lipoprotéines provient en grande majorité des AG du TA. À jeun, ces AG représentent 77% des TG du VLDL (69). Combinés aux lipides provenant des résidus de lipoprotéines et de la synthèse *de novo*, les TG sont assemblés avec une molécule d'apoB100 par la *microsomal triglyceride transfer protein* (MTTP)(70). Cette étape est nécessaire pour prévenir la dégradation de l'apoB (71). Une fois le VLDL assemblé, il est ensuite relâché dans la circulation par exocytose. L'apoB est aussi impliquée dans le catabolisme puisqu'elle contient un domaine de liaison au récepteur de LDL (LDLR) permettant le captage des lipoprotéines apoB par les tissus périphériques (72).

L'apoB100 est une apoprotéine non-échangeable, c'est-à-dire qu'elle demeure en circulation sur la même molécule jusqu'à son retrait de la circulation. Les lipoprotéines-apoB ne contenant qu'un seul apoB par particule, la mesure de la concentration d'apoB est donc une mesure du nombre de VLDL, d'IDL et de LDL en circulation. Puisque la demi-vie des LDL est plus longue, elles demeurent en circulation environ 9 fois plus longtemps que les VLDL et les IDL (68). La mesure de l'apoB plasmatique reflète donc surtout le nombre de LDL circulants (73); puisque plus de 95% de l'apoB plasmatique total circule sous la forme d'apoB100 sur les LDL, même à l'état postprandial (67).

Le nombre de LDL en circulation (et donc la concentration d'apoB) dépend de la quantité de VLDL sécrétés, la conversion des IDL en LDL ainsi que du catabolisme des LDL principalement via les LDLR. La production d'apoB au niveau du foie est constante, mais sa dégradation intracellulaire est modulée par la disponibilité des lipides ainsi que par l'insuline. En l'absence de substrats lipidiques, l'apoB est dirigée vers la voie de dégradation (74). L'insulinémie est corrélée avec une augmentation de la dégradation de l'apoB (75). L'insuline, via la PI3K, inhiberait la MTTP, et donc le transfert des lipides vers l'apoB ce qui favoriserait

sa dégradation (76). L'insuline aurait aussi un effet indirect sur la production des LDL en inhibant le flux d'AG en provenance du TA, ce qui module la dégradation de l'apoB (77).

II.4 Résistance à l'insuline et hyperinsulinémie

La RI peut être définie comme étant une désensibilisation des tissus périphériques et hépatiques à l'action de l'insuline. La RI implique une réduction des effets métaboliques de l'insuline dont l'inhibition de la PEG par le foie, la stimulation du transport et de la captation du glucose par les tissus périphériques et l'inhibition de la lipolyse au niveau du TA (35;78;79).

Afin de prévenir une hyperglycémie suite à l'augmentation de la PEG et la diminution du transport de glucose, les cellules β vont augmenter la production d'insuline et la SI. Cette relation entre la sensibilité à l'insuline et la SI est décrite comme étant hyperbolique et permet de maintenir l'homéostasie du glucose (80). Tant que la relation demeure hyperbolique, il y a compensation adéquate (figure 1), mais au moment où les cellules β ne seront plus capables de sécréter suffisamment d'insuline, il y aura développement d'une intolérance au glucose et éventuellement du DT2 (41;81). Cette augmentation de la SI en réponse à la RI entraîne ultimement un état d'HI chronique (82;83). L'élévation des concentrations périphériques d'insuline peut être le résultat d'une augmentation de la sécrétion, d'une diminution de la clairance ou d'une combinaison des deux phénomènes. Chez des patients DT2 diagnostiqués tôt dans l'évolution de la maladie, les niveaux d'insuline sont souvent élevés ou normaux, mais la quantité demeure insuffisante pour maintenir la glycémie à des niveaux normaux à jeun (4.5 – 5.5 mM). La présence d'une HI ne signifie donc pas une absence de dysfonction des cellules β (29).

L'HI a été identifiée comme prédicteur du risque de DT2 chez les indiens Pima, indépendamment de la RI (84). Par contre, les deux conditions sont généralement présentes de façon simultanée. L'HI est tellement fortement associée avec la présence de RI, qu'elle est communément utilisée comme une mesure indirecte de celle-ci (85).

La présence d'une HI chronique peut aggraver la RI en entraînant une désensibilisation accrue des voies signalétiques de l'insuline, agissant comme une boucle de rétroaction négative (86). Des études *in vitro* et animales démontrent que l'exposition à des concentrations élevées d'insuline diminue son action. Des adipocytes humains ayant subi une exposition prolongée à l'insuline démontrent une dysfonction de la translocation des GLUT4 ainsi qu'une altération de la voie signalétique de l'insuline au niveau IRS/Akt (87). Tandis que des rats implantés avec des mini-pompes à insuline deviennent rapidement résistants à l'insuline (88). La présence combinée de RI et d'HI est l'un des principaux prédictors du risque de développement du DT2 (78;82).

Figure 1 : La relation hyperbolique de la glycémie

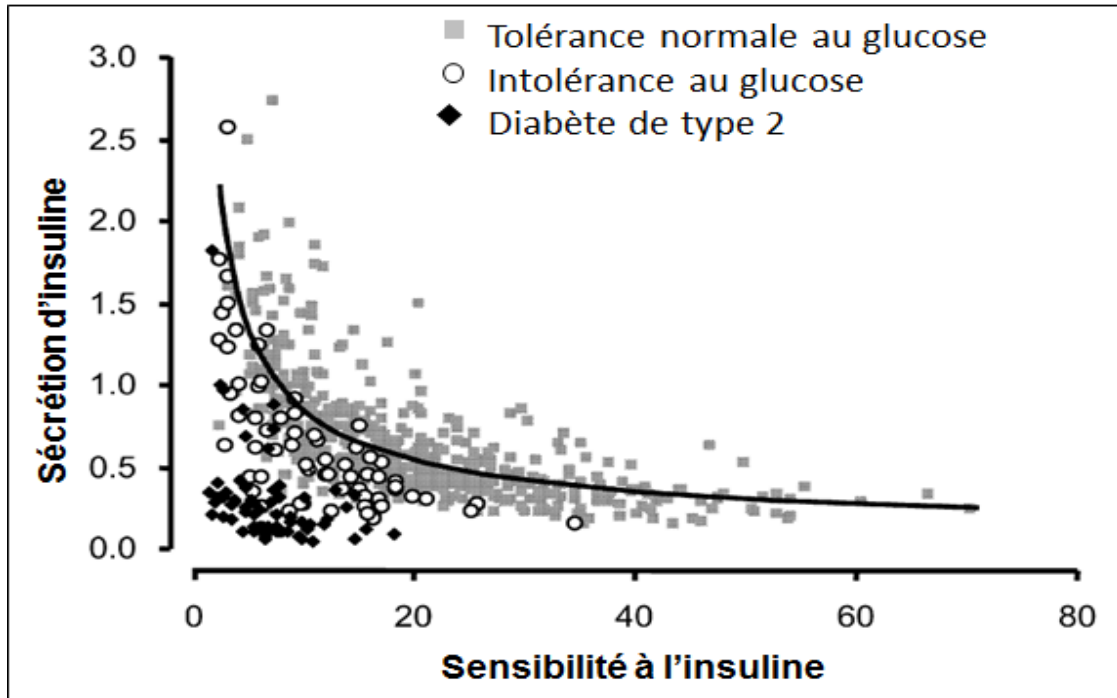


Figure 1 : Chez des sujets normoglycémiques, une relation hyperbolique existe entre la SI et la sensibilité à l'insuline (estimée d'un HPVO). Suite à la détérioration de la tolérance à l'insuline (intolérance au glucose et DT2), il y a une déviation de la courbe. Tant qu'une réduction de la sensibilité est associée à une augmentation de la sécrétion, la tolérance au glucose sera maintenue. En l'absence d'une augmentation suffisante de la sécrétion, il y aura une détérioration de la tolérance au glucose. Carrés gris, tolérance normale (n=483); cercles vides, intolérance au glucose (n=71); losanges noirs, diabète de type 2 (n=65). Modifié de (80)

La RI est aussi impliquée dans l'évolution et le développement de plusieurs désordres et pathologies métaboliques dont l'obésité, l'hypertension, les MCV et même le cancer (89-92). Par contre, la RI n'est pas exclusive à l'obésité ou aux états pathologiques, des études démontrent que la prévalence de la RI varierait de 10 à 25% chez des gens sains non obèses et normoglycémiques (93;94). La RI augmenterait avec l'âge (95) et semblerait être plus prévalente chez les hommes en général et chez les femmes après la ménopause (96).

Plusieurs facteurs de risque de la RI et de la HI ont été étudiés. Le rôle de la prédisposition génétique, de l'environnement et des habitudes de vie (activité physique et diète) dans le développement de la RI sont bien documentés (97-100). Plus particulièrement, en lien avec ce mémoire, il sera question de l'obésité, des dyslipoprotéïnémies et de l'inflammation. Ces facteurs de risques ont des rôles d'une si grande importance qu'il est quelque fois difficile de déterminer s'ils sont la cause ou une conséquence de la RI et de l'HI.

II.4.1 Rôle de l'obésité et de la lipotoxicité

La prévalence de l'obésité a augmenté de façon dramatique durant les 30 dernières années, de sorte qu'elle est maintenant considérée une épidémie (101). À l'échelle mondiale, plus de 1.1 milliard d'adultes sont en surpoids et 312 millions sont obèses (19). L'OMS définit l'obésité comme une accumulation excessive ou anormale de TA (102). Le surpoids est défini comme un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 25 kg/m² et l'obésité comme un IMC supérieur à 30 kg/m² (103). L'obésité est un facteur de risque important des MCV, des dyslipidémies et du DT2 (104), en grande partie dû à la RI généralement associée à cette condition (105). L'embonpoint et l'obésité sont fortement associés à la RI (106), même en l'absence d'autres désordres métaboliques (93). L'obésité peut aussi être associée à une HI basale et une réponse insulinémique exagérée face à une stimulation glucidique (107;108). L'HI chez les obèses insulino-résistants est due à une sécrétion accrue combinée à une diminution de la clairance d'insuline (50;109).

Le TA n'a pas comme seul rôle d'entreposer les lipides, il s'agit aussi d'un organe endocrinien, responsable de la synthèse et de la sécrétion de plusieurs composés actifs (110). En situation d'obésité, particulièrement en présence d'obésité viscérale, l'expansion de la masse adipeuse peut entraîner une surcharge ou une dysfonction des adipocytes qui vont alors

libérer des AG, des cytokines pro-inflammatoires et d'autres protéines impliquées dans le développement de la RI (111-113). L'augmentation du flux d'AG provenant du TA dysfonctionnel vers les organes et les tissus périphériques, dont les muscles, le foie et le pancréas, mène à une déposition ectopique de lipides. L'accumulation de métabolites des AG tels les céramides et de diacylglycérol induit une lipotoxicité, entraînant la RI. (114)

Dans le muscle, il a été démontré qu'une augmentation aiguë des acides gras libres (AGL) par infusion d'émulsion lipidique réduit le transport de glucose insulino-stimulé de façon dose-dépendante (115). Des études illustrent aussi que des élévations physiologiques d'AGL augmentent la PEG en inhibant la suppression de celle-ci par l'insuline (116). À court terme, cette augmentation de la PEG serait due à une interférence de la suppression de la glycogénolyse par l'insuline (117) tandis que des élévations chroniques d'AGL entraîneraient aussi une augmentation de la néoglucogénèse. Les AGL agiraient en bloquant l'activation des IRS par l'insuline et la voie de signalisation de l'Akt (118). Il a aussi été démontré *in vitro* que les AGL peuvent diminuer la fixation et la dégradation de l'insuline dans des hépatocytes de rats. Des études chez les humains démontrent que les AGL réduisent la clairance hépatique de l'insuline lors de son premier passage dans la veine porte (119). Finalement, plusieurs études démontrent une diminution de l'expression génique de l'insuline dans des cellules β lorsqu'elles sont exposées à des AGL *in vitro*, particulièrement en présence de concentrations élevées de glucose (120;121). Ces données suggèrent un rôle des AGL dans la réduction de la clairance de l'insuline, ainsi que dans l'augmentation de sa sécrétion, les deux facteurs principaux dans le développement de l'HI (122).

L'accumulation de lipides ectopiques au niveau des îlots pancréatiques est impliquée dans la modulation de la SI. Des augmentations modérées de lipides pancréatiques (5 à 10 fois plus) seraient une des causes de l'hyperplasie des cellules β et de l'HI compensatoire présente en situation de RI. Une augmentation de 50 fois la normale renverserait cet effet compensatoire et entraînerait une dysfonction des cellules β et une réduction de leur nombre (123;124). Les effets néfastes des AGL sur la SI peuvent être dus à plusieurs mécanismes dont la réduction du transport de glucose par GLUT2 (125), une diminution de la synthèse d'insuline (120) et l'induction de l'apoptose des cellules β (126).

II.5.3 Rôle dans les dyslipoprotéinémies

La RI a un impact important sur le métabolisme des lipoprotéines. La dyslipoprotéinémie qui caractérise le mieux les sujets ayant de la RI et/ou le DT2 sont une élévation des TG, une diminution du HDL-cholestérol avec une augmentation du taux d'apoB (hyperapoB) et de LDL petites et denses, malgré un LDL-cholestérol normal ou légèrement élevé (127;128). Cette dyslipoprotéinémie est considérée athérogénique puisqu'elle est associée à des risques accrus de MCV (129). Il y a plusieurs indications que l'effet de la RI sur l'assemblage, la sécrétion et la clairance des lipoprotéines riches en TG (VLDL et chylomicrons) soit au centre du mécanisme (130).

II.5.3.1 Hyperapobetalipoprotéinémie

Des études cinétiques *in vivo* ont démontrées une augmentation de la synthèse de la composante TG des VLDL et de l'apoB chez des patients atteints du DT2 ou de RI (131;132). Tel que mentionné plus haut, la disponibilité des substrats lipidiques, particulièrement les TG, est l'un des facteurs importants dans la sécrétion de l'apoB sous forme de VLDL. En situation de RI, il y a augmentation des trois sources de TG pour l'assemblage des VLDL: le flux hépatique d'AGL provenant du TA, le flux hépatique de résidus de lipoprotéines riches en TG et la lipogénèse hépatique *de novo*.

L'augmentation du flux hépatique d'AGL est induite par une RI au niveau des adipocytes. Il y a réduction de la captation des AGL au niveau des adipocytes dû en partie à la diminution du transport de glucose, ce qui limite le glycérol disponible pour la synthèse de TG. De plus, l'activité de la HSL n'étant pas inhibée par l'insuline, il y aura augmentation de la lipolyse des TG intracellulaires et de la libération d'AG (62). L'augmentation du flux hépatique de résidus de lipoprotéines riches en TG provient surtout d'une diminution de l'activité de la LPL au niveau du TA. Il a été démontré chez l'humain, que la RI est inversement corrélée avec l'activité de la LPL du TA et le niveau d'acide ribonucléique messenger (ARNm) de la LPL (133). Cette diminution de l'activité de la LPL est aussi un facteur d'augmentation du taux d'apoB, puisque les LDL demeurent plus longtemps en circulation (131). La lipogénèse *de novo* n'est pas inhibée par la RI, et la présence d'HI favorise l'expression génique du facteur de transcription lipogénique SREBP-1 ce qui favorise

la synthèse hépatique de TG (60). L'accumulation de TG hépatique peut entraîner le développement d'une stéatose, un autre facteur dans la surproduction des VLDL (134).

Tel que décrit, l'insuline joue un rôle important dans l'équilibre entre la sécrétion et la dégradation de l'apoB. En présence de RI, cet équilibre est perdu en faveur de la sécrétion (65). Le rôle de l'HI dans l'hyperapoB n'est pas bien définie. Une HI aiguë induit une diminution de la production de VLDL-apoB (135), mais cette inhibition est perdue lors d'une HI chronique (136;137). Par contre, une hypothèse plus récente indique que la RI serait plutôt la raison de la perte de cette inhibition. Une étude auprès de gens avec des insulinomes démontre qu'en l'absence de RI, la production de VLDL en présence de HI est inchangée (138).

En présence d'un surplus de VLDL en circulation, la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) permet l'échange des TG des VLDL avec le cholestérol du LDL et du HDL. Cet échange produit des gros LDL enrichies de TG, les rendant les substrats préférentiels pour les lipases. Suite à leur hydrolyse, ils deviennent des LDL petites et denses (139). Ces LDL petites et denses sont plus athérogènes puisqu'elles sont plus sensibles à l'oxydation (formation de LDL oxydés) et peuvent pénétrer plus facilement dans l'espace subendothélial induisant l'inflammation (140-142)

II.5 Inflammation

Il est connu depuis longtemps que l'obésité et le DT2 sont associés à une activation systémique chronique du système immunitaire inné, caractérisée par une production anormale de cytokines pro-inflammatoires, une synthèse accrue de protéines de phase aiguë, et l'activation de voies de signalisation pro-inflammatoires (111;143;144). De plus, l'inflammation locale au niveau du tissu périphérique est de plus en plus reconnue dans la pathologie de la RI et de la dysfonction des cellules- β dans le DT2 (111;113;144;145). Des niveaux élevés de marqueurs inflammatoires sont des prédicteurs du risque de DT2. Plusieurs études ont démontré que des marqueurs inflammatoires, dont l'interleukine 1 and 6 (IL-1 & IL-6) et la protéine C-réactive à haute sensibilité (hsCRP) ainsi que des protéines plasmatiques

sensibles à l'inflammation (orosomucoïde, haptoglobine et α 1-antitrypsine) sont des prédicteurs indépendants du développement du DT2 et des MCV (146-152).

L'inflammation aiguë peut avoir des effets bénéfiques tels la prévention de la propagation des infections ou la promotion de la régénération des tissus. Par contre, lorsqu'elle devient chronique, elle peut devenir délétère pour la fonction des organes. L'état d'inflammation chronique retrouvé lors du DT2 est reflété par la présence d'un nombre élevé de cytokines pro-inflammatoires en circulation.

II.5.1 IL-1 β

Les interleukines sont des médiateurs importants de la réponse inflammatoire systémique. Les membres de la famille des cytokines IL-1, comprenant l'interleukine-1 β (IL-1 β), sont de puissants inducteurs d'inflammation (153-155). L'IL-1 β est une des cytokines pro-inflammatoires clés puisqu'elle régule de nombreuses autres cytokines et chimiokines (156;157).

L'IL-1 β est produite initialement sous forme d'un précurseur sans activité biologique, la pro-IL-1 β . Un complexe de protéines intracellulaires, connu sous le nom d'inflammasome "*nucleotide-binding leucine-rich repeat-containing pyrin receptor 3*" (NLRP3), active la caspase-1, la protéase qui clive la pro-IL-1 β afin de produire l'IL-1 β actif (158). L'IL-1 β exerce sa fonction biologique en liant le récepteur de l'IL-1 de type I (IL-1RI) (159). De faibles concentrations d'IL-1 β sont nécessaires pour la SI et favorisent la fonction et la survie des cellules β (160) mais, en excès, l'IL-1 β serait impliquée dans la détérioration de la fonction des cellules β , ainsi que dans le développement de la RI généralisée.

L'IL-1 β a tout d'abord été impliquée dans la pathologie du diabète de type I (145), mais des études plus récentes indiquent maintenant qu'elle pourrait aussi jouer un rôle important dans le développement du DT2. En effet, dans des îlots pancréatiques de gerbilles et d'humains souffrant de DT2, l'IL-1 β a été associée à une SI défectueuse (161;162) et l'IL-1 β est surexprimée dans les îlots de patients atteints de DT2 (161;163). De plus, plusieurs études démontrent que l'IL-1 β altère la SI gluco-stimulée dans des îlots de souris, de rats et

d'humains (164;165). Il y a aussi de l'évidence que l'IL-1 β a un effet néfaste sur la réplication des cellules β , entraînant une dysfonction pancréatique et de l'hyperglycémie (166). Dans une étude cas/témoins, les personnes ayant des taux circulants détectables d'IL-1 β et des niveaux élevés d'IL-6 avaient un risque accru de développer un DT2, par rapport aux personnes avec une augmentation des concentrations d'IL-6, mais des niveaux indétectables d'IL-1 β (147). Des études effectuées avec des anticorps anti-IL-1 β (Canakinumab, Gevokizumab) ont démontré une amélioration de la glycémie et de l'inflammation chez des diabétique de type II (167;168). De plus, la concentration IL-1 β est élevée chez les descendants sains d'individus diabétiques (169).

En plus des cellules β , le TA sécrète aussi de l'IL-1 β (111). L'obésité peut entraîner une augmentation de la sécrétion de l'IL-1 β et aussi stimuler sa production hépatique (170). Les AGL induisent aussi l'expression d'IL-1 β (171). Finalement, L'IL-1 β peut s'induire elle-même, ce qui engendre un cercle vicieux (163).

Quelques études ont démontré un lien direct entre l'IL-1 β et le développement d'une RI. Chez des souris, l'inhibition de la caspase-1 (nécessaire pour la production d'IL-1 β active) améliore la signalisation de l'insuline ainsi que la sensibilité à l'insuline (172). L'IL-1 β entraîne une RI dans des hépatocytes murins et des adipocytes 3T3-L1 en réduisant l'expression de GLUT4 et d'IRS ainsi qu'en inhibant la voie PI3K/Akt (35;36). Une exposition prolongée à l'IL-1 β réduit le transport de glucose et la lipogenèse insulino-stimulée via une forte inhibition de la translocation des GLUT4 à la membrane (173).

L'activation des voies intracellulaires de l'inflammation mène à la phosphorylation des résidus sérine (Ser) ou thréonine (Thr) d'IRS, qui ont un effet inactivateur (174;175). En plus des voies impliquant les Ser/Thr kinases, l'IL-1 β peut induire l'expression des suppresseurs de protéines de signalisation de cytokines (SOCS) (176;177) qui inhibent la transmission du signal insulinique (178;179), soit en interférant avec la phosphorylation des résidus tyrosine d'IRS ou en augmentant la dégradation protéosomale d'IRS (178;180).

Puisque les concentrations physiologiques d'IL-1 β chez des individus sans maladies inflammatoires sévères sont si basses qu'elles sont presque non-détectables par les méthodes

disponibles (181), il est habituellement nécessaire d'utiliser des mesures indirectes d'activation du système IL-1 β . Le plus communément utilisé est la mesure de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 (IL-1Ra).

II.5.2 Antagoniste du récepteur à l'IL-1

La batterie de gènes IL-1 contient les gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoires IL-1 α et IL-1 β et la cytokine anti-inflammatoire IL-1Ra. Ainsi, l'IL-1 β induit l'expression d'IL-1Ra (154); donc des niveaux plasmatiques élevés d'IL-1Ra sont considérés comme reflétant une signalisation accrue d'IL-1 β (155). De plus, contrairement aux niveaux d'IL-1 β , les concentrations d'IL-1Ra sont mesurables dans le plasma de sujets humains sains (154). La mesure d'IL-1Ra est donc un outil permettant la mesure indirecte de l'activation du système IL-1 β .

L'IL-1Ra est considérée anti-inflammatoire puisqu'elle lie compétitivement l'IL-1R1, sans l'induction de signaux intracellulaires. Lorsque le récepteur est occupé par l'IL-1Ra, l'IL-1 β ne peut se lier et induire son effet biologique (182;183). L'IL-1Ra est identifiée comme étant une protéine de phase aiguë, étant produite en situations d'inflammation (184). Une étude chez des descendants de sujets atteints de DT2 démontre que le taux d'IL-1Ra était le meilleur marqueur de la réponse des cytokines dans l'état pré-diabétique (185).

Plusieurs types de cellules produisent de l'IL-1Ra dont les cellules immunitaires (186), les hépatocytes (187) et les adipocytes (188). Le TA est l'une des sources les plus importantes d'IL-1Ra (15). Le taux d'IL-1Ra sérique est plus élevé chez les humains obèses, mais corrèle plus fortement avec la RI qu'avec l'IMC (189;190). Dans l'étude de Whitehall II, des taux élevés d'IL-1Ra étaient associés à un risque accru de développement du DT2 indépendamment de la glycémie ou de l'insulinémie à jeun (191). La hausse rapide d'IL-1Ra débutait 6 ans précédant le diagnostic (192).

L'inhibition du signal de l'IL-1 β chez des humains atteints de DT2 par l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) diminue l'inflammation des îlots pancréatiques et améliore la fonction des cellules β et la glycémie (157;193). Dans une étude récente avec des sujets pré-diabétiques, l'antagonisme de l'IL-1 β par l'IL-1Ra a amélioré la SI (194).

Un excès molaire important d'IL-1Ra par rapport à l'IL-1 β semble être nécessaire pour prévenir la toxicité cellulaire médiée par l'IL-1 β (195). Il est suggéré qu'une dérégulation de l'équilibre entre l'IL-1 β et l'IL-1Ra serait important dans la pathogénèse du DT2 (196) et on retrouve des concentrations plus basses d'IL-1Ra chez les sujets DT2 (197). Afin de rééquilibrer le rapport IL-1 β /IL-1Ra, l'utilisation d'un recombinant humain non-glycosylé d'IL-1Ra (Anakinra) a été testé dans plusieurs syndromes auto-inflammatoires, avec une bonne efficacité (198). Plus récemment, des études ont démontré que l'injection quotidienne d'Anakinra pendant 13 semaines entraînait une diminution importante de l'HbA_{1c} et une amélioration de la SI chez des sujets DT2 (193).

Chapitre III Objectifs et hypothèses

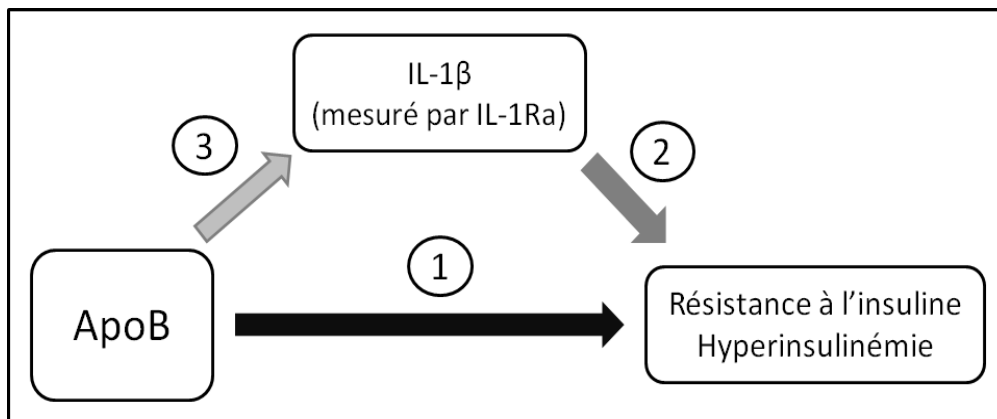
Dans la population canadienne, plus de 40 000 décès sont attribués au diabète, dont 80% seraient secondaire aux MCV (199). Le nombre de particules apoB est un fort prédicteur indépendant du risque de MCV (200;201). La mesure de l'apoB a été récemment ajoutée aux lignes directrices canadiennes pour le traitement des dyslipidémies et la prévention des MCV (202).

L'hyperapoB est l'une des dyslipoprotéïnémies les plus communes chez les sujets souffrant de DT2. Des études provenant de notre laboratoire et d'autres suggèrent que l'hyperapoB pourrait non seulement être une conséquence du DT2 mais pourrait aussi jouer un rôle actif dans l'étiologie de cette maladie. Tout d'abord, en 2006, notre laboratoire démontrait, lors d'une analyse post-hoc chez des femmes ménopausées et en surpoids, que le niveau d'apoB plasmatique était indépendamment associé à l'inflammation chronique sub-clinique, (mesurée par la hsCRP, l' α -antitrypsine, l'orosomucoïde et l'haptoglobine) et à la RI (N=77) (203). Nous avons donc émis l'hypothèse qu'une élévation de l'apoB plasmatique pourrait prédire le développement du DT2 chez les humains. Par la suite, nous avons démontré qu'une diminution du taux d'apoB, suite à une perte de poids, était associée à une diminution de l'inflammation et à une amélioration de la sensibilité à l'insuline indépendamment du poids perdu (204). En 2007, une équipe turque rapportait que des taux élevés d'apoB plasmatiques étaient prédicteurs de l'incidence de DT2 chez une population féminine sur une période de 5 ans, indépendamment des marqueurs d'obésité centrale, d'inflammation et d'activité physique (205). Cette observation a ensuite été corroborée chez les deux sexes par des études longitudinales chez des populations canadiennes aborigènes (21) et finlandaises (206).

Les mécanismes liant les lipoprotéines-apoB au développement du DT2 sont peu étudiés et demeurent donc mal compris. Compte tenu de la relation de l'HI, de la RI et de l'activation du système IL-1 β au développement du DT2, l'objectif de cette étude était d'étudier les associations sexe-spécifiques de l'apoB avec ces facteurs de risque du DT2. Les hypothèses principales de ce mémoire étudiées chez une population de sujets en surplus pondéral étaient (tel qu'illustré à la figure 2):

1. Il y aurait une corrélation positive entre le taux d'apoB plasmatique et la sécrétion ainsi que la résistance à l'insuline, indépendamment du taux d'adiposité,
2. Il y aurait une corrélation positive entre le taux d'IL-Ra plasmatique (indicateur de l'activation du système IL-1 β) et la sécrétion ainsi que la résistance à l'insuline, indépendamment du taux d'adiposité, et
3. L'association entre les lipoprotéines-apoB, la sécrétion d'insuline et la résistance à l'insuline sera dépendante de l'activation du système IL-1 β .

Figure 2 : Hypothèses



Chapitre IV Méthodologie et population d'étude

IV.1 Population d'étude

Les sujets ont été recrutés par notre unité de recherche de 2011 à 2013 l'aide d'annonces dans les journaux et de publicités affichées dans la région de Montréal (Montréal, Canada), pour une étude de perte poids de six mois par diète hypocalorique (Formulaire de consentement à l'annexe 1). Les volontaires ont été inclus dans l'étude s'ils 1) étaient ménopausées (femmes) et âgés de 45 à 74 ans sans remplacement hormonal; 2) avaient un IMC ≥ 27 kg/m² avec un poids stable (± 2 kg au cours des trois derniers mois); 3) étaient sédentaires (< 2 heures d'exercice structuré par semaine), 4) avaient une consommation faible à modérée d'alcool (moins de 2 verres par jour). Les critères d'exclusion étaient les suivants: (1) diabète (glycémie à jeun > 7,1 mmol/L ou glucose plasmatique de > 11,1 mmol/L 2 heures après une consommation orale de 75 g de glucose), (2) maladies cardiovasculaires, (3) utilisation d'hypolipémiants, d'antihypertenseurs ou de tout autre médicament affectant le métabolisme des lipides, (4) risque de Framingham calculé $\geq 20\%$, (5) hypertension nécessitant une intervention médicale immédiate (pression artérielle systolique > 160 mmHg ou diastolique > 100 mmHg), (6) antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie, (7) valeurs sanguines anormales (hématocrite < 32 ou > 48%; créatinine > 130 mmol/L), (8) prise de médicaments pour stimuler la perte de poids, (9) historique de maladies inflammatoires ou de cancer.

Tous les sujets ont donné leur consentement par écrit avant le début de l'étude. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique en recherche de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM).

IV.2 Protocole et méthodologie de l'étude

Le tableau II décrit brièvement chacune des visites et les tests effectués à l'état basal. Dans le mois précédant le début de l'étude, la stabilité de poids a été vérifiée par une pesée hebdomadaire.

Tableau II Schéma de l'étude

Visites	Description	Durée	Temps (semaine)
A. Dépistage			
1	Formulaire de consentement Pesée Taille Tension artérielle Bilan sanguin	1h30 – 2h00	0
B. Stabilisation du poids			
2	Pesée, examen médical	1h30	1
3	Pesée	10 min	2
4	Pesée, diète pré-clamp	15 min	3
C. Mesure de sensibilité et sécrétion d'insuline (clamp Botnia)			
5	Pesée Circonférence de taille et de hanches Composition corporelle par DEXA Bilan sanguin Clamp Botnia	6h00	4

IV.2.1. Mesures de composition corporelle

Le poids corporel a été mesuré à l'aide d'une balance électronique (Balances Industrielles, Montréal, QC, Canada). La taille debout a été prise à l'aide d'une toise (Perspective Enterprises, Portage, MI, USA). L'obésité abdominale a été évaluée par la mesure de la circonférence de taille et du gras androïde. La circonférence de taille et de hanche a été obtenue à l'aide d'un ruban à mesurer, chacune des mesures est prise trois fois et la moyenne est utilisée. La circonférence de taille est prise 2 cm au-dessus de la crête iliaque. La circonférence de hanches est mesurée au point le plus large des hanches. La masse maigre et la masse grasse ont été obtenues par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA, General Electric Lunar Corporation, version 6.10.019, Madison, WI, USA). Les masses grasses androïde et gynoïde sont calculées automatiquement par le DEXA et le rapport a été calculé sous la forme masse grasse androïde (g)/masse grasse gynoïde (g).

IV.2.2. Mesures de la sensibilité et la sécrétion de l'insuline

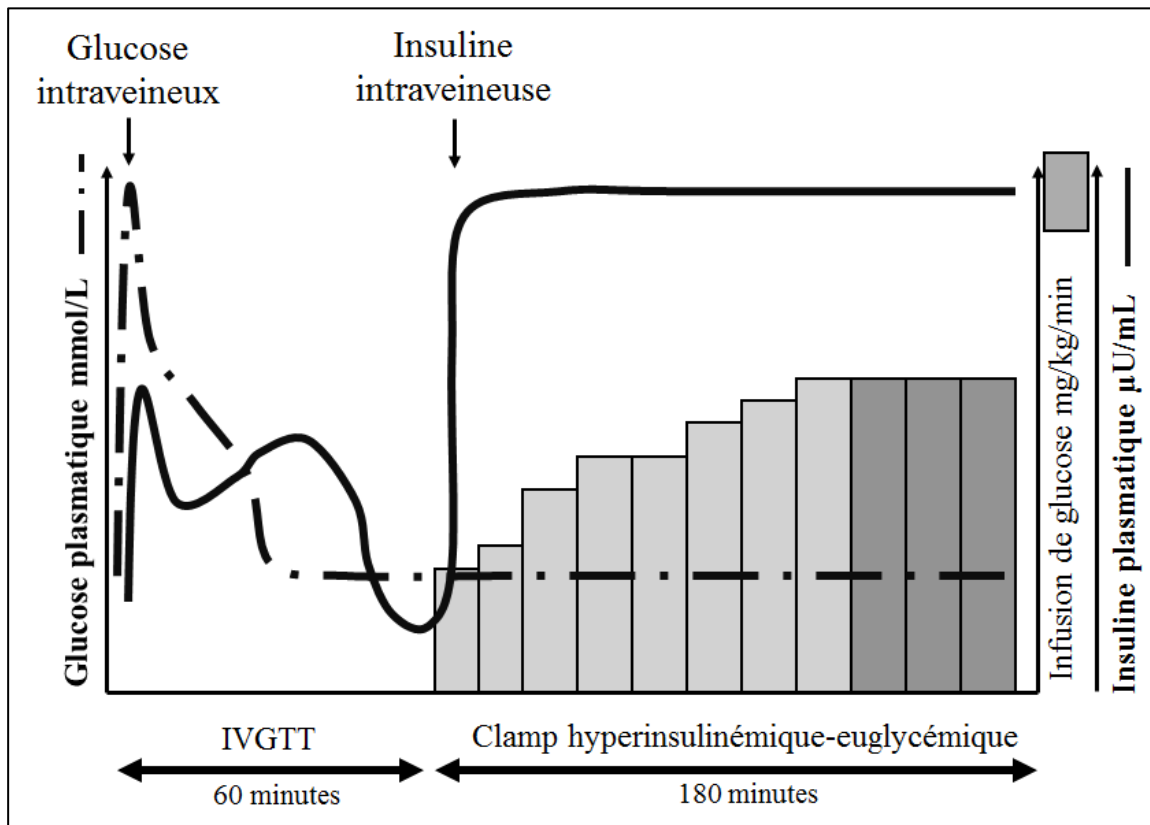
Les mesures indépendantes de la sensibilité à l'insuline et de la SI ont été obtenues par clamp Botnia modifié (207). Le clamp Botnia est une combinaison d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (IVGTT) d'une heure suivi par un clamp hyperinsulinémique euglycémique (HEIC) de 3 heures. Tous les sujets ont été soumis à un régime à haute teneur en glucides (300 g / jour pour les hommes et 225 g / jour pour les femmes) pendant les 3 jours précédant le clamp. L'objectif de cette diète haute en glucides est de maximiser les stores de glycogène afin de s'assurer que le glucose serve à l'oxydation plutôt qu'à l'entreposage.

Les patients arrivent le matin du test après un jeûne de 12 heures. Des cathéters intraveineux sont insérés aux deux bras. Un dans la veine du pli du coude pour la perfusion de glucose et d'insuline, et le deuxième au bras opposé pour les prélèvements sanguins. La perméabilité de la veine d'échantillonnage est maintenue à l'aide une perfusion lente de solution saline 0.9% (Baxter, Mississauga, ON, Canada). Un coussin chauffant est appliqué au bras d'échantillonnage afin d'aider à maintenir la perméabilité de la veine.

Au temps 0 minute, un bolus de glucose (0.3 g glucose / kg de poids corporel) provenant d'une solution de glucose de 20% (Baxter, Mississauga, ON, Canada) est infusé en ≤ 2 minutes. Des échantillons sanguins sont prélevés au temps -10 et 0 pour toutes les mesures à jeun et aux temps 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 220, 230 et 240 pour obtenir la glycémie et les mesures d'insuline. Au temps 60 minutes, une dose d'amorçage d'insuline humaine à action rapide (Humulin R; Lilly USA, Indianapolis, IN, ÉU) est débutée, suivie d'une perfusion constante (75 mU/m²) d'insuline via un pousse seringue durant 180 minutes. Une perfusion variable de 20% de glucose est également débutée à 60 minutes via une pompe afin de maintenir la glycémie au cours du HEIC (feuille de calcul en annexe). La perfusion de glucose est additionné de chlorure de potassium (5 mEQ KCL/500 ml de glucose) (Hospira, Montréal, QC, Canada) afin de prévenir l'hypokaliémie résultant de l'HI et de l'augmentation du transport de glucose. Des échantillons de sang ont été prélevés toutes les 10 minutes au cours du HEIC. Les échantillons sont prélevés à l'aide d'une seringue de 3 mL ayant été préalablement rincées à l'héparine (1000 USP unités/mL, Pharmaceutical Partners of Canada

Inc, ON, Canada) et sont centrifugés durant une minute afin d'obtenir le plasma pour la mesure de glycémie. Le taux d'infusion de glucose (GIR) est ajusté aux 10 minutes en fonction de la glycémie, sauf durant les dernières 30 minutes où l'on tente de maintenir un état d'équilibre. La glycémie à l'état d'équilibre devrait être maintenue entre 4.5 et 5.5 mmol/L avec un GIR constant. Les sujets doivent demeurer couchés tout au long du test, ils ne peuvent pas manger, mais ont le droit à l'eau. À la fin du test, le sujet demeure au lit pendant une heure afin de s'assurer que l'insuline exogène a cessé son effet, un repas est donné. Avant de quitter, la glycémie capillaire est faite afin de s'assurer que le sujet est stable. Une schématisation du clamp Botnia est illustrée à la figure 3.

Figure 3 : Schématisation du clamp Botnia



Glucose sanguin (ligne hachurée); insulinémie plasmatique (ligne pleine); infusion de glucose (rectangles gris). IVGTT : test de tolérance au glucose intraveineux.

IV.2.3. Mesures sanguines

Une première analyse des lipides sanguins est faite lors de la première visite de sélection et en accord avec les critères d'inclusion, et une deuxième analyse est effectuée le jour du clamp. Sur le plasma obtenu à jeun, le cholestérol total, les TG, le HDL-cholestérol, les acides gras non-estérifiés (AGNE) et l'apoB sont mesurés par notre analyseur automatisé (Cobas Integra 400 plus, Roche Diagnostics Ltd, Switzerland). Le LDL-cholestérol a été calculé à l'aide de l'équation de Friedwald (208) (à l'exception d'un homme dont les valeurs de TG étaient trop élevées > 4.45 mM et pour lequel le LDL-cholestérol a dû être fait par mesure directe). Le pourcentage de risque de Framingham a été calculé à partir de l'âge, du cholestérol total et HDL, de la tension artérielle systolique et du statut de non-fumeur (209).

Des échantillons de 3 mL de sang veineux sont prélevés à toutes les 2 minutes pendant les 10 premières minutes de l'IVGTT et à toutes les 10 minutes pour le reste de l'IVGTT (60 minutes). Par la suite, des échantillons de 1 mL de sang veineux sont prélevés à toutes les 10 minutes au cours de l'HEIC. Une portion du plasma sert immédiatement pour la mesure de la glycémie par analyseur automatisé (YSI 2300 Stat Plus, Interscience, Yellow Springs, Ohio, EU). Le reste du plasma est aliquoté et congelé à -80 °C afin de servir pour les mesures d'insuline plasmatique et de C-peptide.

Les concentrations plasmatiques d'insuline et de C-peptide ont été mesurées par des essais radio-immunologiques (RIA) commerciaux pour insuline et C-peptide humain (Millipore Corporation, Billerica, MA, EU). Les concentrations plasmatiques d'IL-1 β et d'IL-1Ra sont mesurées dans les échantillons de plasma à jeun par ELISA (*enzyme-linked immunosorbant assay*) commercial (R&D Systems Inc, Minneapolis, MN, ÉU), de haute sensibilité dans le cas de l'IL-1 β . Le diamètre des particules de LDL (représentant plus de 90% des lipoprotéines apoB) a été mesuré dans le plasma frais par notre système automatisé d'électrophorèse sur gel de polyacrylamide (Lipoprint system, Quantimetrix, Redondo Beach, CA, ÉU).

La SI totale (SI_{TOT}), ainsi que la sécrétion de la première phase (SI_{10min}) et de la deuxième phase (SI_{50min}) ont été calculées comme étant l'aire sous la courbe des

concentrations d'insuline durant tout l'IVGTT (60 minutes), les premières 10 minutes et les dernières 50 minutes de l'IVGTT respectivement. La sécrétion de C-peptide a été calculée comme étant l'aire sous la courbe de la concentration de C-peptide des temps 0, 2, 4, 6, 8, 10, 40 et 60 minutes. Les indices de sensibilité à l'insuline à jeun ont été mesurés à l'aide du *quantitative insulin-sensitivity check index* (QUICKI), calculé comme étant $1/[\log(\text{insulinémie à jeun } (\mu\text{U/ml})) + \log(\text{glycémie à jeun (mg/dl)})]$ (210), et lors du clamp comme étant le taux d'infusion de glucose (GIR) durant les dernières 30 minutes du clamp (état d'équilibre) et le rapport du GIR sur la moyenne des concentrations d'insuline durant l'état d'équilibre (M/I).

IV.2.4. Analyses statistiques

L'estimation de la taille de l'échantillonnage se base sur l'hypothèse primaire pour laquelle des données étaient disponibles. Les sujets hyperapoB ont une sensibilité à l'insuline (mesurée par GIR) plus faible que les sujets normoapoB. En se basant sur nos données préliminaires chez des femmes ménopausées en surpoids (203). Le GIR moyen pour 24 femmes hyperapoB était de 5.45 ± 1.34 mg/kg/min et de 6.73 ± 1.56 mg/kg/min pour 14 femmes normoapoB ($p = 0.02$). En établissant la puissance à 80%, la valeur α à 0.05, l'écart-type (E-T) à 1,56 (un E-T plus élevé afin d'être conservateur) et en utilisant un test de t de Student bilatéral, la taille de chaque groupe était de 24. Afin d'examiner les différences de sexe dans les objectifs primaires et secondaires, et puisque le GIR d'hommes hyperapoB n'est pas rapporté dans la littérature, nous avons utilisé la même taille d'échantillon pour les deux sexes. Donc la taille de la population échantillon fut établi à $N=48/\text{groupe}$ ($N \text{ total} = 96$, avec 50% d'hommes). Vu les difficultés à recruter des sujets hyperapoB qui cadraient dans les critères d'inclusion, chaque sexe a été regroupé en un seul groupe afin d'augmenter la puissance de l'analyse statistique par corrélation et régression. Le projet complet se déroule sur huit mois et implique une intervention nutritionnelle visant à induire une perte de poids et une réduction du taux d'apoB chez les participants. Seules les données obtenues lors des mesures pré-intervention sont présentées dans ce mémoire.

Les données sont présentées sous forme de moyenne \pm E-T. Le test de t pour échantillons non-appariés a été utilisé pour évaluer les différences entre les sexes. La corrélation de Pearson a été utilisée afin d'examiner les associations, et celles qui ont été trouvées ont été confirmées par corrélation de Spearman. Une analyse de régression linéaire partielle a été utilisée afin d'examiner les prédicteurs indépendants des indices de sensibilité/sécrétion d'insuline. N'ayant pas passé les tests de variances et/ou de normalités égales lors des analyses de régression, les valeurs de SI_{50min} , SI_{TOT} , M/I et IL-1Ra ont toutes dû être transformées en Log_{10} pour permettre les analyses de corrélation de régression. Les calculs statistiques ont été faits à l'aide du programme SigmaStat (Jandel, San Rafael, CA, USA) avec une significativité établie à $p \leq 0.05$.

Chapitre V Résultats

V.1 Caractéristiques des sujets

À ce jour, 110 volontaires ont signé le formulaire de consentement. De ceux-ci, 29 personnes ont été exclues suite aux examens médicaux ou aux bilans sanguins. Un nombre total de 81 sujets a donc été recruté (48 femmes et 33 hommes). Ce mémoire présente les données préliminaires obtenues chez 47 femmes ménopausées et 28 hommes séparés en deux groupes selon le sexe. Il est à noter que 3 femmes et 1 homme ont seulement des valeurs d'IVGTT dû à un inconfort ou une intolérance au début du HEIC qui ont requis un arrêt du test. Les caractéristiques anthropométriques, lipidiques et inflammatoires à jeun des sujets sont présentées au Tableau III. Les hommes et les femmes étaient d'âge similaire. Il n'y avait pas de différences significatives du taux d'adiposité (IMC, masse grasse totale) entre les sexes. Par contre, on note que les hommes avaient un poids et une masse maigre plus importante et une distribution adipeuse plutôt centrale (circonférence de taille et masse grasse androïde supérieurs) tandis que la distribution adipeuse chez les femmes était plutôt périphérique (circonférence de hanche et gras gynoïde significativement plus grands). Cette variation dans la distribution adipeuse est aussi illustrée par le rapport androïde/gynoïde plus élevé chez les hommes. Toutes les valeurs de cholestérol ainsi que les concentrations d'acides gras non-estérifiés (AGNE) étaient plus élevées chez les femmes, tandis que les concentrations de TG étaient supérieures chez les hommes. On note une tendance vers une plus petite taille des LDL chez les hommes ($p = 0.058$), qui pourrait être dû à des TG plus élevés et donc une activité plus importante de la CETP. Il n'y avait pas de différence du nombre de lipoprotéines-apoB entre les sexes.

Il est à noter que la mesure de l'IL-1 β a été faite dans un échantillon pilote de notre population (N = 8 femmes, 12 hommes), mais les concentrations obtenues étaient à la limite ou sous la limite de détection de l'ELISA de haute sensibilité. Les données provenant de cette analyse n'ont donc pas été présentées dans ce mémoire. Les concentrations d'IL-1Ra ont donc

été utilisées comme mesure indirecte de l'activité du système IL-1 β . Il n'y avait pas de différences dans les concentrations d'IL-1Ra entre les hommes et les femmes.

En comparant les indices de sensibilité/sécrétion d'insuline au tableau IV, des différences entre les sexes étaient présentes à jeun et lors du clamp Botnia. Malgré des taux d'HbA₁C et une glycémie à jeun similaires, les femmes étaient plus sensibles à l'insuline, illustrée par un QUICKI plus élevé ($p \leq 0.001$). Les hommes semblent compenser en sécrétant davantage d'insuline [insulinémie ($p \leq 0.001$), C-peptide ($p = 0.009$)]. Lors de l'IVGTT, les deux sexes avaient des excursions glycémiques similaires, mais la SI [SI_{10min} ($p = 0.035$), SI_{50min} ($p \leq 0.001$) et SI_{TOT} ($p \leq 0.001$)] ainsi que la sécrétion de C-peptide ($p = 0.037$) étaient augmentées chez les hommes. Parallèlement, les indices de sensibilité lors du clamp étaient plus faibles chez les hommes lorsque mesurés par le GIR ($p = 0.003$) ou normalisés pour l'insuline circulante [M/I ($p = 0.010$)]. La relation entre la SI et la sensibilité à l'insuline pour les deux sexes est une relation hyperbolique, tel qu'illustrée à la figure 4.

V.2 Associations de l'apoB avec les indices de sécrétion/sensibilité

Les corrélations de Pearson entre les indices de sécrétion/sensibilité à l'insuline lors du clamp et les caractéristiques anthropométriques, lipidiques et inflammatoires sont présentées aux tableaux V (femmes) et VI (hommes) et aux figures 5 et 6. Chez les femmes, il y avait peu de corrélations entre les indices de sécrétion et les valeurs anthropométriques, à l'exception du C-peptide qui corrélait positivement avec les mesures d'adiposité [IMC ($r = 0.308$), gras total ($r = 0.362$)] et plus fortement avec les mesures d'obésité abdominale [circonférence de taille ($r = 0.415$), gras androïde ($r = 0.437$)] et du SI_{50min} qui corrélait positivement avec le gras androïde ($r = 0.402$) et le rapport androïde/gynoïde ($r = 0.445$). Le GIR corrélait fortement avec la majorité des valeurs anthropométriques, à l'exception de la masse maigre et du gras gynoïde, tandis que le M/I ne corrélait qu'avec le gras androïde ($r = -0.434$) et le rapport androïde/gynoïde ($r = -0.520$).

À l'inverse, chez les hommes, les indices de sécrétion corrélaient positivement avec toutes les variables anthropométriques à l'exception de la masse maigre et du rapport

androïde/gynoïde, tandis que les indices de sensibilité corrélaient négativement avec les mesures d'adiposité et d'obésité abdominale ainsi qu'avec la circonférence de hanches.

De façon générale, il y avait peu de corrélations des indices de sécrétion/sensibilité avec les valeurs lipidiques chez les deux sexes. Les exceptions sont l'apoB avec les indices de sécrétion [SI_{50min} ($r = 0.296$), SI_{TOT} ($r = 0.286$), C-peptide ($r = 0.312$)] et le HDL-C pour les indices de sensibilité [GIR ($r = 0.363$), M/I ($r = 0.355$)] chez les femmes. Malgré une absence de différence du nombre d'apoB entre les sexes, l'apoB corrélait positivement avec les indices de sécrétion, à l'exception de SI_{10min} , chez les femmes seulement, il y avait aussi une tendance pour une corrélation négative avec les indices de sensibilité [GIR ($p = 0.056$), M/I ($p = 0.067$)] (Tableau V, Figure 5). En fait, lorsque que l'on retire les deux points extrêmes de l'apoB, les corrélations devenaient significatives pour les deux indices de sensibilité [GIR ($r = -0.332$; $p = 0.032$), M/I ($r = -0.315$; $p = 0.042$)].

Vu la différence de distribution adipeuse entre les sexes, nous avons examiné les associations entre l'apoB et les variables anthropométriques (Tableau VII). Il n'y avait aucune corrélation présente chez les deux sexes. Malgré l'absence de corrélation entre l'apoB et les valeurs anthropométriques, il était important de corriger pour l'adiposité puisque la population étudiée était en surpoids ou obèse. Pour ce faire, les valeurs d'apoB ont été ajustées par les valeurs d'IMC. L'IMC a été utilisée puisqu'il corrèle fortement avec les indices de sécrétion/sensibilité chez les deux sexes et qu'il s'agit de la mesure d'adiposité la plus communément utilisée en pratique clinique, avec la circonférence de taille. Une régression linéaire partielle a été faite pour chacun des indices de sécrétion et de sensibilité en utilisant l'IMC et l'apoB chez les femmes (Tableau VIII). En accord avec notre hypothèse, suite à la correction par l'IMC, l'apoB était associée avec tous les indices de sensibilité [GIR ($R^2 = 0.299$), M/I ($R^2 = 0.180$)], et de sécrétion [SI_{50min} ($R^2 = 0.202$), SI_{TOT} ($R^2 = 0.168$), C-peptide ($R^2 = 0.204$)], à l'exception du SI_{10min} . Remplacer l'IMC par la circonférence de taille produisait des résultats similaires, à l'exception d'une perte de la corrélation entre le $\text{Log}_{10}[\text{M/I}]$ et l'apoB (résultats non présentés). Par contre, chez les hommes, l'utilisation de facteurs de correction anthropométriques ne produisait aucune corrélation avec l'apoB.

V.3 Associations de l'IL-1Ra avec les indices de sécrétion/sensibilité

Comme présenté aux Tableaux V et VI ainsi qu'aux Figures 7 et 8, l'IL-1Ra corrélait positivement avec tous les indices de sécrétion à l'exception de SI_{10min} , et négativement avec les indices de sensibilité chez les femmes [SI_{50min} ($r = 0.435$); SI_{TOT} ($r = 0.364$); C-peptide ($r = 0.416$); GIR ($r = -0.474$); M/I ($r = -0.436$)] et chez les hommes [SI_{50min} ($r = 0.393$); C-peptide ($r = 0.385$); GIR ($r = -0.437$); M/I ($r = -0.473$)] .

Les associations entre l'IL-1Ra et les variables anthropométriques ont été mesurées par corrélation de Pearson (Tableau VII). Il y avait une forte corrélation positive entre le $\text{Log}_{10}[\text{IL-1Ra}]$ et toutes les variables anthropométriques, à l'exception du gras gynoïde chez les femmes, et du rapport androïde/gynoïde chez les hommes. Les associations étaient particulièrement puissantes pour le gras androïde chez les deux sexes [femmes ($r = 0.607$); hommes ($r = 0.617$)], ainsi que pour le rapport androïde/gynoïde chez les femmes ($r = 0.603$) et la masse grasse chez les hommes ($r = 0.633$). On note aussi une corrélation positive entre l'apoB et le $\text{Log}_{10}[\text{IL-1Ra}]$ chez les femmes ($r = 0.352$, Figure 9).

Comme pour l'apoB, afin de corriger pour l'effet de l'adiposité, les valeurs du $\text{Log}_{10}[\text{IL-1Ra}]$ ont été ajustées pour la valeur d'IMC dans la régression linéaire partielle (Tableau IX). Suite à la correction par l'IMC, chez les femmes, le $\text{Log}_{10}[\text{IL-1Ra}]$ était un prédicteur de tous les indices de sensibilité, [GIR ($R^2 = 0.304$); M/I ($R^2 = 0.214$)], et de sécrétion [SI_{50min} ($R^2 = 0.217$); SI_{TOT} ($R^2 = 0.154$); C-peptide ($R^2 = 0.198$)], à l'exception du SI_{10min} . Les résultats étaient similaires en utilisant la circonférence de taille comme facteur de correction (résultats non présentés). Par contre, la correction par l'IMC ou la circonférence de taille chez les hommes éliminait l'association entre le $\text{Log}_{10}[\text{IL-1Ra}]$ et tous les indices de sécrétion/sensibilité.

V.4 Prédiction des indices de sécrétion/sensibilité par l'apoB et l'IL-1Ra

Compte tenu de la relation connue du système IL-1 β avec la promotion de la RI, nous avons voulu examiner si l'association de l'apoB avec la sécrétion et la sensibilité à l'insuline pouvait être médiée par l'activation du système IL-1 β . Pour ce faire, nous avons corrigé le $\text{Log}_{10}[\text{IL-1Ra}]$ dans un modèle de corrélation linéaire partielle entre l'apoB et les indices de sécrétion/sensibilité. Suite à ce, toutes les associations entre l'apoB et les indices de sécrétion/sensibilité ont été perdues, ce qui suggère que l'association entre l'apoB, la SI et la RI est effectivement médiée par l'activité du système IL-1 β . Inversement, les corrélations entre l'IL-1Ra et les indices de SI et de sensibilité à l'insuline demeurent significatives suite à l'insertion de l'apoB dans le modèle.

Chapitre VIII Discussion

Cette étude démontre pour la première fois chez des femmes ménopausées, non-diabétiques en surplus pondéral que : (1) le nombre de lipoprotéines athérogènes est associé positivement à la sécrétion d'insuline et à la résistance à l'insuline indépendamment de l'adiposité; (2) l'activation du système IL-1 β est associé positivement à la SI et à la RI indépendamment de l'adiposité; et (3) l'association entre l'apoB, la SI et la RI pourrait être dépendante de l'activation du système IL-1 β . Une autre observation intéressante est que ces associations semblent être dépendantes du sexe puisqu'elles n'ont pas été observées chez des hommes d'âge et d'IMC similaires. Plusieurs recherches se sont penchées sur la RI chez cette population en lien avec le taux d'apoB en tant que facteur de risque pour le développement des MCV, mais notre étude est la première à porter sur les deux sexes, à y inclure une mesure de la SI ainsi qu'à étudier l'association entre l'apoB et l'activation du système IL-1 β .

Avant de pousser l'analyse, il est important de souligner les forces et les faiblesses de cette étude. Puisqu'il s'agit d'une étude d'association, la relation de l'apoB avec la RI, la SI et l'IL-1Ra ne représente pas un lien causal, mais permet plutôt de confirmer la présence de ces relations chez l'humain afin d'élaborer des hypothèses et des mécanismes probables. Des études plus approfondies sont présentement en cours afin de mesurer les effets directs de l'apoB sur ces résultats.

La taille de l'échantillon chez les hommes, ainsi que leur distribution plus restreinte de concentrations d'apoB, limite l'interprétation, ayant pu limiter les associations qui auraient pu être présentes. Finalement, les critères d'inclusion servaient à recruter des sujets sains en surpoids ou obèses avant le développement du DT2. Il y avait exclusion de certains facteurs confondants tels le tabagisme, l'hypertension et les dyslipidémies sévères, ce qui peut avoir créé un biais de sélection pouvant limiter la généralisation des données à la population générale et peut avoir réduit le nombre de sujets ayant pu être recrutés.

Cette étude comporte aussi plusieurs forces. Malgré un nombre plus restreint d'hommes, l'inclusion des deux sexes séparément dans l'étude permet d'observer des différences qui pourraient être perdues si les hommes et les femmes étaient combinés dans un

même échantillon. L'utilisation du clamp Botnia est une grande force de l'étude, permettant la mesure de la SI et de la sensibilité d'insuline de façon concomitante, mais indépendante. La sensibilité à l'insuline et la SI sont des processus fortement associés. Les études démontrent que des changements dans l'une des fonctions entraînent une adaptation de la seconde (211). Il est donc important de mesurer les deux fonctions simultanément afin de tirer les bonnes conclusions. La SI étant inversement associée à la sensibilité à l'insuline, il est aussi important que la mesure de ces deux fonctions soient indépendantes afin d'éviter un biais dans l'analyse. L'IVGTT permet la stimulation directe de la SI biphasique par le glucose sans être modifiée par la vitesse d'absorption du glucose ou par l'effet des incrétines (207). Cette technique n'est pas standardisée pour l'utilisation comme test diagnostique en raison de l'expertise technique nécessaire, mais peut être très utile afin de permettre la comparaison à l'intérieur d'une population. Son utilisation devient particulièrement intéressante lorsqu'elle est combinée au HEIC lors du même test. Le HEIC est la technique de référence pour la mesure de la sensibilité à l'insuline chez l'humain (212), et permet la mesure directe de l'utilisation du glucose à l'équilibre à un taux d'insulinémie donné. Il est toutefois important de souligner que le HEIC comporte certaines limites puisqu'il implique l'utilisation de niveaux supra-physiologiques d'insuline à l'état d'équilibre, et requiert de l'équipement et du personnel spécialisé pour effectuer le test (213).

Les mesures de SI et de sensibilité à l'insuline auraient pu être obtenues à l'aide d'autres techniques. L'HPVO est un test simple impliquant l'ingestion d'une boisson contenant 75g de sucre; la glycémie et l'insulinémie sont mesurées au basal puis aux 30 minutes pendant 2 heures. Ce test mime mieux la dynamique physiologique du glucose et de l'insuline que le clamp Botnia. Par contre, dû aux effets des incrétines et d'autres facteurs, tel la vitesse d'absorption du glucose, l'HPVO mesure la tolérance au glucose, plutôt que la sensibilité à l'insuline. La SI et la RI ne peuvent donc qu'être estimées à partir d'indices provenant des valeurs de glycémie et d'insulinémie obtenues lors du test. Le "*frequently sampled intravenous glucose tolerance test*" (FSIGT) analysé par le "*minimal model*" est une technique plus simple et moins invasive que le HEIC. La sensibilité à l'insuline est calculée à l'aide d'un programme informatique suite à un IVGTT combinée à un bolus d'insuline. Ce test requiert tout de même du personnel spécialisé et un programme informatique dispendieux, et,

encore une fois, il ne s'agit pas d'une mesure directe de la sensibilité à l'insuline. Le test de référence pour la SI est le clamp hyperglycémique (214). Il implique l'induction d'une hyperglycémie par un bolus de glucose intraveineux qui stimule la sécrétion biphasique d'insuline. Après 2 à 3 heures, un état d'équilibre est atteint où les niveaux d'insuline varient selon la réponse des cellules- β du sujet. Par contre, ce clamp ne permet qu'une mesure indirecte de la sensibilité à l'insuline et ne peut être combiné à un autre test qui permettrait une mesure directe. Les indices de sensibilité provenant des valeurs à jeun, tels HOMA-IR (*homeostatic model assessment of insulin resistance*) et QUICKI, sont des tests simples et peu dispendieux, et peuvent être particulièrement utiles dans des études épidémiologiques (215). L'état à jeun représente un état d'équilibre basal où l'homéostasie du glucose est maintenue dans des niveaux normaux de sorte que les taux d'insuline ne varient pas beaucoup et la PEG est constante. Ces indices sont donc assez représentatifs de la RI hépatique, mais ne sont que des mesures indirectes et donc ne sont pas les meilleurs outils lorsque la mesure de la sensibilité est d'intérêt principal (213).

Les études de progression de la tolérance normale au glucose vers le DT2 favorisent un modèle à deux étapes. La première étape implique le passage de la normo-tolérance au glucose vers l'intolérance au glucose où une augmentation progressive de la RI entraîne graduellement l'HI. Dans la deuxième étape, l'intolérance au glucose évolue au DT2 suite à la perte progressive de la fonction des cellules β et l'éventuel déclin de la SI (216). Cette étude a examiné les différences sexuelles chez des sujets en surplus pondéral qui maintenaient des glycémies normales à l'aide de sensibilités et de sécrétions d'insuline variables (étape 1).

La première phase de SI implique un petit bassin de granules (RRP) permettant une libération rapide de l'insuline (13). La 2^{ème} phase représente un plus grand bassin de granules (RP) qui seront mobilisées en réponse au glucose, produisant une sécrétion substantielle et prolongée. Quantitativement, la 2^{ème} phase est plus importante, et dans cette étude représentait ~ 78% de la sécrétion totale d'insuline lors de l'IVGTT. Ceci suggère que la 2^{ème} phase de SI pourrait avoir un impact plus important sur l'épuisement des cellules β chez des sujets obèses en bonne santé présentant une glycémie normale. C'est l'augmentation de cette seconde phase de sécrétion qui est associée aux niveaux élevés d'apoB et d'IL-1Ra prédictifs du DT2 chez

les femmes. Chez les hommes, la 2^{ème} phase de sécrétion est de 1.6 fois supérieure à celle des femmes, malgré un IMC et un taux de gras similaires et malgré la présence d'une association avec des niveaux élevés d'IL-1Ra, celle-ci était perdue suite à une correction pour le taux d'adiposité.

D'intérêt particulier, les résultats de cette étude démontrent pour la première fois la présence d'une différence sexe-spécifique de sensibilité et de SI et leur relation avec le nombre de lipoprotéines athérogènes apoB. Dans un premier temps, nous avons pu reproduire la relation hyperbolique entre la sensibilité à l'insuline et la RI. Cette relation n'avait été illustrée précédemment qu'à partir de données provenant d'HPVO et en ne séparant pas les deux sexes (Figure 1). En se référant à la Figure 4, on peut noter que les deux sexes semblent maintenir l'homéostasie du glucose différemment; les hommes à l'aide d'une sécrétion plus importante, tandis que les femmes auraient une plus grande sensibilité.

Nous avons démontré que la corrélation positive entre l'apoB et les indices de sécrétion/sensibilité n'existait que chez les femmes. De plus, les hommes avaient une RI et une SI supérieure à celle des femmes. Cette RI chez les hommes, est présente à jeun, reflétant la présence d'une RI hépatique, et durant le HEIC, indiquant une RI périphérique. Cette RI est compensée par l'augmentation de toutes les phases de SI, y compris l'insulinémie à jeun, permettant le maintien de la glycémie. Les taux élevés de C-peptide indiquent que cette augmentation s'explique plutôt par une SI plus importante, que par une diminution de la clairance, vu la concentration d'insuline à l'équilibre similaire chez les deux sexes. Peu d'études ont examiné la différence de sécrétion d'insuline entre les sexes. La présence d'une sécrétion plus importante chez les mâles est rapportée dans des études animales, en particulier chez des rats où les mâles avaient une SI supérieure à des femelles du même âge. Par contre, les mécanismes expliquant cette différence semblent être contradictoires. Lors de la perfusion de pancréas provenant de rats Sprague-Dawley, la deuxième phase de SI était plus importante chez les femelles que chez les mâles lorsqu'on corrigeait pour la masse du pancréas (217). Des expériences menées avec des îlots pancréatiques de rat Fischer 344 *ex vivo* ont démontré une SI gluco-stimulée plus importante dans ceux provenant de souris mâles (218). Ces expériences peuvent suggérer la présence de différences liées au sexe au niveau de la structure et de la

fonction du pancréas endocrine. Finalement, il est difficile de séparer SI et sensibilité à l'insuline, la présence d'une RI plus important chez les hommes dans cette étude pourrait aussi être une explication de la SI plus élevée chez les hommes.

Des preuves existent d'une différence de sensibilité à l'insuline entre les hommes et les femmes (219). Les femmes pré-ménopausées ont une tolérance au glucose et une sensibilité à l'insuline généralement meilleure que celle des hommes du même groupe d'âge. Par contre, les études comparant les hommes et les femmes plus âgées sont moins concluantes. Certaines études observent une plus grande sensibilité chez les hommes, mesurée par l'HPVO (220), d'autre chez les femmes, mesurée par les indices à jeun et le HEIC (221;222), et certaines n'observent pas de différences entre les deux sexes après la ménopause en utilisant le FSIGT (223). Il est possible que malgré la perte de l'effet bénéfique des hormones suite à la ménopause, des effets persistants des hormones permettent aux femmes de maintenir une meilleure sensibilité à l'insuline que les hommes, possiblement via l'effet sur la distribution du TA.

À première abord, les résultats de cette étude chez les hommes semblent être en contradiction avec les études préalables démontrant une association entre l'apoB et le DT2 chez les deux sexes (21;206). Notre étude ne démontre pas d'associations de l'apoB avec les indices de sécrétion/sensibilité chez les sujets masculins. Le nombre d'hommes dans notre échantillonnage est moindre que celui des femmes; il convient donc d'être prudent lors de l'interprétation de ces résultats. Outre ce fait, l'association entre l'apoB et le DT2 chez les hommes pourrait s'effectuer par un autre mécanisme que la RI et l'augmentation de la SI, tel l'inflammation ou la dysfonction du TA (67). Finalement, d'autres facteurs dans le développement de la RI pourraient être plus importants que l'apoB chez les hommes, telle la composition corporelle et la distribution du TA comme démontré au Tableau VI.

L'accumulation régionale de TA présente un dimorphisme sexuel. Les hommes accumulent plus de gras viscéral, tandis que les femmes accumulent plus de gras sous cutané, particulièrement au niveau des hanches, et ont généralement un pourcentage de gras plus élevé. Cette tendance est bien démontrée chez nos sujets. La distribution régionale de TA est plus fortement associée à la RI que l'adiposité totale. Les données récentes suggèrent que

l'accumulation de TA sous cutané aurait un effet protecteur contre les troubles métaboliques (224). Tandis que l'accumulation de TA viscéral entraîne un plus grand risque de désordres métabolique (225;226). L'augmentation de la circonférence de hanches a été associée à une réduction du risque cardio-métabolique chez plusieurs groupes ethniques indépendamment de la circonférence de taille ou du TA abdominal (227). La circonférence de taille a été corrélée avec la SI (surtout chez les hommes), et la RI (106). Il est intéressant d'observer que les associations entre les indices de sécrétion/sensibilité et la composition corporelle ne sont pas les mêmes chez les deux sexes. Chez les femmes, la RI est associée avec le gras androïde ainsi qu'avec le rapport androïde/gynoïde, illustrant que lorsque le gras est déposé au niveau des hanches et des fesses au dépend de la région abdominale, la sensibilité à l'insuline est meilleure. Parallèlement, le gras androïde est aussi associé avec une plus grande SI chez les femmes. Chez les hommes, la distribution adipeuse ne semble pas jouer le même rôle. C'est plutôt l'adiposité sous toute ses formes (IMC, gras total, gras androïde et gras gynoïde) qui est associée à la RI et à l'HI. La forte association avec le rapport androïde/gynoïde chez les femmes, est absente chez les hommes. Il semble donc qu'un excès de TA, peu importe sa distribution, soit un facteur important dans la pathophysiologie de la RI chez les hommes.

Les mécanismes liant les niveaux d'apoB à l'augmentation de la RI et du risque de DT2 ne sont pas élucidés, mais les résultats des études précédentes, cumulés à ceux du présent mémoire, supportent l'hypothèse selon laquelle les lipoprotéines-apoB pourraient être impliquées dans l'activation du système IL-1 β . Le rôle de l'IL-1 β dans la pathologie de la RI et du DT2 a été discuté plus haut, mais certaines études démontrent que les lipides et les lipoprotéines-apoB pourraient avoir un rôle dans l'activation du système IL-1 β . L'incubation en présence de VLDL induit l'expression de l'IL-1 β par les macrophages (228). Un chargement lipidique de TG, mais pas de cholestérol, stimule la sécrétion basale d'IL-1 β dans des macrophages humains (229). Par contre, dans des PBMC (*lipopolysaccharide-primed human peripheral blood mononuclear cells*), l'incubation en présence de cristaux de cholestérol induisait une sécrétion d'IL-1 β de façon dose-dépendante (230). Finalement les LDL oxydés produisent des médiateurs pro-inflammatoires qui induisent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL-1 β (231;232).

Il y a aussi des indications que l'IL-1 β pourrait avoir un effet sur l'apoB. Des expériences faites avec des hépatocytes murins démontrent que l'IL-1 β stimule la sécrétion de VLDL-apoB en augmentant de façon transitoire l'expression de son ARNm (233). Par contre, des résultats contradictoires ont été rapportés dans des cellules HepG2 où l'IL-1 β réduisait la sécrétion d'apoB100 avec des changements (234) ou non (235) de niveaux d'ARMm. Il y aurait des indications que l'IL-1 β pourrait inhiber l'activité de la LPL du TA (236), augmentant le flux de substrats lipidiques vers le foie et la formation de lipoprotéines-apoB. Il serait donc possible que les lipoprotéines-apoB et l'IL-1 β soient impliqués dans un système de rétroaction positive qui favoriserait l'HI, la RI et, éventuellement, le DT2.

Cette étude n'est pas la première où nous avons observé un lien entre l'apoB et l'inflammation. Dans un premier temps, en 2006, il a été démontré que l'apoB était le premier prédicteur des marqueurs d'inflammation (CRP, IL-6, orosomucoïde, haptoglobine, anti-tyrpsine) chez des femmes ménopausées et obèses, indépendamment de l'adiposité, du cholestérol et des triglycérides (203). De plus, la diminution du taux d'apoB suite à une perte de poids était associée à la réduction de l'inflammation et à une amélioration de la sensibilité à l'insuline, indépendamment du poids perdu (204). À noter que dans cette étude, la correction pour les divers marqueurs d'inflammation n'éliminait pas l'association entre l'apoB et la RI, suggérant que ces marqueurs d'inflammation n'avaient pas la même capacité à activer la RI que le système IL-1 β . L'IL-1 β joue un rôle important dans l'activation de l'immunité systémique (237). Suite à son activation, l'IL-1 β entraîne une cascade de signaux résultant en l'activation du NF κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) et la production et la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires, incluant les IL-1, le TNF- α et l'IL-6 (238). Il s'agit de la première illustration d'une association positive entre l'IL-1Ra et l'apoB chez des sujets en santé. Par contre, une association similaire a été démontré en 2007 chez des patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, une maladie hautement inflammatoire ayant des niveaux très élevés d'IL-1Ra (239).

Tous les tissus périphérique possèdent des LDLR à leur surface et expriment le complexe de l'inflammasome. L'effet de l'apoB sur l'activation de l'HI, de la RI et du système IL-1 β pourrait donc agir sur tous les tissus périphériques, et plus particulièrement le

TA, les muscles et le pancréas. En lien avec le TA, nous avons rapporté en 2012 que les femmes ménopausées ayant un taux élevé d'apoB avaient une diminution de la clairance des lipides alimentaires *in vivo*. Un nombre élevé de lipoprotéines-apoB inhibait la fonction du TA *ex vivo* en réduisant l'hydrolyse des TG par la LPL ainsi que l'entreposage des AG sous forme de TG. De plus, la présence d'une quantité physiologique de lipoprotéines-apoB augmentait la prolifération des adipocytes murins en culture et inhibait leur différenciation en adipocytes matures (67). Ces effets démontrent un rôle de l'apoB dans le développement d'un TA dysfonctionnel, pouvant entraîner, entre autres, une augmentation de la production d'AGL, le stockage ectopique de lipides causant la lipotoxicité et la RI périphérique. Les adipocytes dysfonctionnels produisent aussi des quantités excessives de cytokines qui induisent l'inflammation et la RI; dont l'IL-1 β (240). Le développement d'un TA dysfonctionnel pourrait être un autre mécanisme d'activation du système IL-1 β chez les femmes hyperapoB.

En lien avec les cellules pancréatiques, la capacité des cellules β d'internaliser le VLDL et le LDL, a été illustrée dans des îlots et des lignées cellulaires pancréatiques (241;242). Ce qui s'explique par la présence de LDLR à la surface des cellules β (242;243). La présence de LDL entraîne une diminution de la SI gluco-stimulée dans des îlots pancréatiques humains et murins (244). Certaines études démontrent que l'ajout de concentrations physiologiques de LDL ou de VLDL natif à des îlots en culture induit, de façon dose dépendante, l'apoptose des cellules β et une réduction de la synthèse d'insuline (241;242). D'autres études indiquent que seul le LDL oxydé, et non le LDL natif, a des effets néfastes sur la synthèse d'insuline (245;246). Le LDL oxydé entrainerait l'inhibition de la signalisation d'insuline en réduisant la phosphorylation d'Akt (247). Il a aussi été démontré *in vitro* que les AGL pouvaient potentialiser l'effet toxique de l'IL-1 β sur les cellules β (248), donc l'excès d'AGL provenant d'un TA dysfonctionnel pourrait être un lien entre l'hyperapoB et la SI via l'effet de l'IL-1 β .

Au niveau musculaire, l'hyperapoB peut induire un excès de lipides intramyocellulaires. Cette accumulation de lipides dans le muscle est fortement associée à la RI périphérique (249). Les intermédiaires lipidiques tels les céramides peuvent activer les sérine/thréonine kinases qui inhibent la signalisation de l'insuline (118;250). Les céramides

sont aussi impliquées dans la régulation positive de l'IL-1 β . De plus, la stimulation par des LDL oxydées induit l'expression et la sécrétion d'IL-1 β de façon dose dépendante dans des cellules humaines de muscle lisse aortique en culture. L'expression de l'IL-1Ra était présente dans les cellules non-stimulée et n'était pas augmentée par les LDL oxydées (251), ce qui crée un rapport en faveur de l'IL-1 β .

Nous avons pu démontrer une association positive de l'apoB plasmatique avec la SI. Nous devons tout de même garder en tête, que malgré leur excès pondéral, les sujets recrutés pour cette étude étaient sains et non-diabétiques. Il est donc possible qu'une exposition plus prolongée à l'apoB puisse induire une dysfonction des cellules β et une réduction de la SI. Cet effet pourrait être indirect via la promotion de la RI par l'apoB ou direct par une induction de l'apoptose des cellules β . Il reste à démontrer si cet effet chronique de l'apoB sur la détérioration de la fonction des cellules β et la progression vers le DT2 peut être mesuré *in vivo* dans une population humaine.

Perspectives futures

Ces résultats sont d'intérêt clinique puisqu'ils pourraient permettre d'identifier les individus normoglycémiques ayant une HI et une RI. Ceci est d'une grande importance puisque les interventions contre le diabète seront certainement plus efficaces si elles sont mises en place avant le développement de l'intolérance au glucose. Vu la difficulté à mesurer l'IL-1 β , et même l'IL-1Ra, dans un contexte clinique, la mesure de l'apoB pourrait devenir une mesure indirecte de l'activation du système IL-1 β . Puisque l'obésité est déjà un facteur de risque du DT2, une augmentation des lipoprotéines-apoB pourrait être un indicateur de la présence d'HI et de RI, ainsi que de la présence de l'activation du système IL-1 β , permettant de mieux cibler les gens les plus à risque de façon plus précoce.

Notre laboratoire a pu démontrer en 2010 qu'une réduction du nombre de lipoprotéines-apoB, suite à une perte de poids par intervention nutritionnelle, était associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline et du profil inflammatoire chez des femmes ménopausées en surplus pondéral (204). Ce résultat est une première indication que des

traitements qui ciblent des sujet hyperapoB afin de réduire les taux d'apoB pourraient être des outils intéressants dans la prévention du DT2 chez les populations à plus haut risque.

Les interventions agissant sur le mode de vie, telles les interventions nutritionnelles et l'exercice peuvent être des traitements efficaces pour la réduction de l'apoB. Leurs effets peuvent passer par la perte de poids. Chez les hommes, une étude a démontré une diminution de l'apoB, mais pas du LDL-C, suite à une perte de poids par l'exercice (252). La diminution du TA viscéral est associée à une réduction de la sécrétion hépatique de lipoprotéines-apoB (253). Par contre, l'exercice et les changements nutritionnels peuvent aussi avoir des impacts directement sur le taux d'apoB. En améliorant la sensibilité à l'insuline et l'utilisation des substrats par les muscles, l'exercice réduit le flux hépatique d'AGL ce qui diminue les substrats pour la production des lipoprotéines-apoB (254). Par contre les bénéfices diminuent rapidement puisque l'effet sur la sensibilité à l'insuline s'estompe de 48 à 72 heures après la dernière séance d'exercice (255).

Jusqu'à présent, une des meilleures méthodes pour réduire les taux d'apoB est l'administration de statines. Les statines sont une classe de médicaments inhibiteurs de la *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase*. Il s'agit de la classe de médicament la plus communément prescrit pour le traitement des niveaux élevés de LDL-C. Leur effet est dû à une inhibition de la synthèse endogène du cholestérol et à l'augmentation du nombre de LDLR à la surface cellulaire, qui résulte en une diminution du LDL-C en circulation (256). Cet effet entraîne aussi une réduction moins importante du nombre de lipoprotéines-apoB. Des essais randomisés contrôlés indiquent que la diminution d'apoB peut être de 19 à 42% (257). En plus de leur effet hypolipémiant, les statines ont aussi un effet anti-inflammatoire (258;259). Chez des sujets souffrant de maladies coronariennes, la prise de statines pendant 6 mois induisait une diminution significative de l'ARNm d'IL-1 β et une amélioration du rapport IL-1 β /IL-1Ra (260). Les statines sembleraient donc être une option de traitement intéressante pour la prévention du DT2 via son effet sur l'apoB ainsi que sur l'IL-1 β .

Par contre, certaines études suggèrent un lien entre la prise de statines et une augmentation du risque de DT2. Dans une étude, le groupe traité par statines avait développé le DT2 27% de plus que le groupe recevant un placebo (261), ce risque est plus marqué chez les

gens âgés de plus de 65 ans (262). À première abord, on pourrait croire que cette association contredit les résultats de ce mémoire puisqu'elle semble indiquer qu'une diminution du LDL-C et de l'apoB serait associée à une augmentation du risque de DT2. Ceci pourrait être expliqué par les deux rationnels suivants.

De un, l'hyperapoB et les statines ont tous les deux l'effet d'augmenter la quantité de cholestérol transporté dans les tissus périphériques. Normalement, la majorité de l'incorporation du cholestérol dans les muscles et dans le TA est médiée par l'action de la LPL qui hydrolyse les LDL en AG. Mais la prise de statines induit une augmentation des LDLR en surface ce qui se traduit par une augmentation de l'incorporation des LDL dans les tissus (263). Cette surcharge lipidique peut entraîner la lipotoxicité et la RI.

De deux, les statines sont aussi associées à une augmentation de la concentration de PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin kexin type 9*), impliquée dans la régulation des niveaux de LDLR (264). Cette association entre l'utilisation de statines et l'augmentation de la PCSK9 pourrait illustrer un mécanisme de défense possible de l'organisme contre l'accumulation excessive de cholestérol dans les tissus. Le PCSK9 se lie directement au LDLR et favorise sa dégradation. La dégradation accrue du LDLR entraîne une diminution de l'élimination du LDL-C et, par conséquent, l'augmentation des taux circulants de LDL-C (265). Chez l'humain, des mutations entraînant une perte de fonction du PCSK9 sont associées à des concentrations réduites de LDL-C (266). La concentration plasmatique de PCSK9 est positivement corrélée avec le HOMA-IR (267), et inversement corrélée avec la sensibilité à l'insuline hépatique et périphérique (268). Plusieurs composés anti-PCSK9 sont présentement en phase III et IV d'étude clinique, et selon les résultats préliminaires, les réductions d'apoB vont de 20 à 50% (269). Il pourrait potentiellement s'agir d'un outil intéressant pour la diminution du taux d'apoB. Par contre, puisque les anti-PCSK9 impliquent un mécanisme d'action similaire à celui des statines (augmentation de l'incorporation de cholestérol dans les tissus), il demeure à voir quel sera son effet sur le risque de DT2 à moyen et long terme.

Chapitre IX Conclusion

Les travaux de ce mémoire démontrent que les lipoprotéines-apoB et l'IL-1Ra sont associés à une augmentation de la SI et de la RI chez des femmes ménopausées, non-diabétiques et en surpoids et que cette association n'était pas présente chez des hommes d'âge et d'IMC équivalents. Les résultats suggèrent que l'association de l'apoB avec les indices de sensibilité et de sécrétion pourrait passer par l'activation du système d'inflammation IL-1 β . Cette augmentation des facteurs de risque du DT2 en présence de concentrations grandissantes d'apoB peut commencer à expliquer le lien observé entre l'apoB et le DT2

L'absence d'association chez les hommes semble indiquer la présence d'un processus pathologique différent entre les sexes pour le développement du DT2. Des recherches plus ciblées seraient peut-être nécessaires afin de mieux comprendre des variantes sexuelles pouvant expliquer cette différence.

Ces résultats permettent de suggérer que la réduction des niveaux de lipoprotéines-apoB pourrait permettre une meilleure prévention du DT2 chez les femmes ménopausées, en surpoids.

Bibliographie

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2010; 87(1):4-14.
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 94(3):311-321.
3. Statistique Canada. Diabète. 1-11-2010. 1-6-2013.
Ref Type: Online Source
4. DeFronzo RA. The Triumvirate: Beta-Cell, Muscle, Liver: A Collusion Responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37(6):667-687.
5. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 1999; 104(6):787-794.
6. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow Glucose Removal Rate and Hyperinsulinemia Precede the Development of Type II Diabetes in the Offspring of Diabetic Parents. *Annals of Internal Medicine* 1990; 113(12):909-915.
7. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340(8825):925-929.
8. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia - Report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization. 2006.
Ref Type: Report
9. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus - Abbreviated Report of a WHO Consultation. World Health Organization, editor. 2011.
Ref Type: Report
10. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414(6865):782-787.
11. Organisation Mondiale de la Santé. Diabète - Aide-mémoire N.312. 2013. 1-6-2013.
Ref Type: Online Source
12. Morris RD, Rimm DL, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Rimm AA. Obesity and Heredity in the Etiology of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in 32,662 Adult White Women. *American Journal of Epidemiology* 1989; 130(1):112-121.

13. Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP et al. Predictors of Progression From Impaired Glucose Tolerance to NIDDM: An Analysis of Six Prospective Studies. *Diabetes* 1997; 46(4):701-710.
14. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes: A systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25(10):1862-1868.
15. Bray GA, Jablonski KA, Fujimoto WY et al. Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 87(5):1212-1218.
16. Burchfiel CM, Sharp DS, Curb JD et al. Physical Activity and Incidence of Diabetes: The Honolulu Heart Program. *American Journal of Epidemiology* 1995; 141(4):360-368.
17. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 2001; 44(7):805-817.
18. Diamond J. The double puzzle of diabetes. *Nature* 2003; 423(6940):599-602.
19. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and Diabetes in the Developing World - A Growing Challenge. *N Engl J Med* 2007; 356(3):213-215.
20. Lee DS, Chiu M, Manuel DG et al. Trends in risk factors for cardiovascular disease in Canada: temporal, socio-demographic and geographic factors. *Canadian Medical Association Journal* 2009; 181(3-4):E55-E66.
21. Ley SH, Harris SB, Connelly PW et al. Association of Apolipoprotein B with Incident Type 2 Diabetes in an Aboriginal Canadian Population. *Clinical Chemistry* 2010; 56(4):666-670.
22. Rubenstein AH, Clark JL, Melani F, Steiner DF. Secretion of Proinsulin C-Peptide by Pancreatic [beta] Cells and its Circulation in Blood. *Nature* 1969; 224(5220):697-699.
23. Steiner DF. Proinsulin and the Biosynthesis of Insulin. *N Engl J Med* 1969; 280(20):1106-1113.
24. Barg S, Eliasson L, Renström E, Rorsman P. A Subset of 50 Secretory Granules in Close Contact With l-Type Ca²⁺ Channels Accounts for First-Phase Insulin Secretion in Mouse Beta-Cells. *Diabetes* 2002; 51(suppl 1):S74-S82.
25. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest* 2011; 121(6):2118-2125.
26. Curry D, Bennett L, Grodsky GM. Dynamics of Insulin Secretion by the Perfused Rat Pancreas. *Endocrinology* 1968; 83(3):572-584.

27. Duman JG, Forte JG. What is the role of SNARE proteins in membrane fusion? *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 2003; 285(2):C237-C249.
28. Rorsman P, Renström E. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2003; 46(8):1029-1045.
29. Scheen AJ. Pathophysiology of insulin secretion. *Annales d'Endocrinologie* 2004; 65(1):29-36.
30. Straub SG, Sharp GWG. Hypothesis: one rate-limiting step controls the magnitude of both phases of glucose-stimulated insulin secretion. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 2004; 287(3):C565-C571.
31. Malaisse WJ, Malaisse-Lage F, Hellerström C. Participation of endogenous fatty acids in the secretory activity of the pancreatic B-cell. *The Biochemical Journal* 1985; 227(3):995-1002.
32. Matschinsky FM. A Lesson in Metabolic Regulation Inspired by the Glucokinase Glucose Sensor Paradigm. *Diabetes* 1996; 45(2):223-241.
33. Ashcroft FM, Harrison DE, Ashcroft SJ. Glucose induces closure of single potassium channels in isolated rat pancreatic beta-cells. *Nature* 2003; 423(6953):446-448.
34. Gembal M, Gilon P, Henquin JC. Evidence that glucose can control insulin release independently from its action on ATP-sensitive K⁺ channels in mouse B cells. *J Clin Invest* 1992; 89(4):1288-1295.
35. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414(6865):799-806.
36. De Meyts P, Whittaker J. Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1(10):769-783.
37. Kido Y, Nakae J, Accili D. The Insulin Receptor and Its Cellular Targets. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(3):972-979.
38. Sun XJ, Crimmins DL, Myers MG, Miralpeix M, White MF. Pleiotropic insulin signals are engaged by multisite phosphorylation of IRS-1. *Molecular and Cellular Biology* 1993; 13(12):7418-7428.
39. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism* 2002; 283:E413-E422.
40. Avruch J. Insulin signal transduction through protein kinase cascades. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1998; 182(1-2):31-48.

41. Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie* 2005; 87(1):99-109.
42. Watson RT, Pessin JE. Intracellular Organization of Insulin Signaling and GLUT4 Translocation. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56(1):175-194.
43. Frame S, Cohen P. GSK3 takes centre stage more than 20 yeras after its discovery. *The Biochemical Journal* 2001; 359(Part 1):1-16.
44. Harris TE, Lawrence JC, Jr. TOR Signaling. *Sci STKE* 2003; 2003(212):15.
45. Puigserver P, Rhee J, Donovan J et al. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1[alpha] interaction. *Nature* 2003; 423(6939):550-555.
46. Rosato EF, Vemulapalli P, Lang CH, Lanza-Jacoby S. Insulin Stimulates Lipoprotein Lipase Activity and Synthesis in Adipocytes from Septic Rats. *Journal of Surgical Research* 1997; 73(1):73-79.
47. Sykiotis GP, Papavassiliou AG. Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1: A Novel Target for the Reversal of Insulin Resistance. *Molecular Endocrinology* 2001; 15(11):1864-1869.
48. Draznin B. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 and Increased Expression of p85+ γ : The Two Sides of a Coin. *Diabetes* 2006; 55(8):2392-2397.
49. Tang S, Le-Tien H, Goldstein BJ, Shin P, Lai R, Fantus IG. Decreased In Situ Insulin Receptor Dephosphorylation in Hyperglycemia-Induced Insulin Resistance in Rat Adipocytes. *Diabetes* 2001; 50(1):83-90.
50. Valera Mora ME, Scarfone A, Calvani M, Greco AV, Mingrone G. Insulin Clearance in Obesity. *Journal of the American College of Nutrition* 2003; 22(6):487-493.
51. Duckworth WC, Hamel FG, Peavy DE. Hepatic metabolism of insulin. *The American Journal of Medicine* 1988; 85(5, Supplement 1):71-76.
52. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. Renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984; 27:351-357.
53. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose Transporters and Insulin Action : Implications for Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341(4):248-257.
54. Barthel A, Schmol D. Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism* 2003; 285(4):E685-E692.

55. Petersen KF, Price T, Cline GW, Rothman DL, Shulman GI. Contribution of net hepatic glycogenolysis to glucose production during the early postprandial period. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism* 1996; 270(1):E186-E191.
56. Girard J. The Inhibitory Effects of Insulin on Hepatic Glucose Production Are Both Direct and Indirect. *Diabetes* 2006; 55(Supplement 2):S65-S69.
57. Mead J, Irvine S, Ramji D. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med* 2002; 80(12):753-769.
58. Stahl A, Evans JG, Pattel S, Hirsch D, Lodish HF. Insulin Causes Fatty Acid Transport Protein Translocation and Enhanced Fatty Acid Uptake in Adipocytes. *Developmental Cell* 2002; 2(4):477-488.
59. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. *Annual Review of Biochemistry* 2008; 77:289-312.
60. Shimano H. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): transcriptional regulators of lipid synthetic genes. *Progression in Lipid Research* 2001; 40(439):452.
61. Kraemer FB, Shen WJ. Hormone-sensitive lipase: control of intracellular tri-(di-)acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. *Journal of Lipid Research* 2002; 43(10):1585-1594.
62. Botton LM, Green A. Long-term regulation of lipolysis and hormone-sensitive lipase by insulin and glucose. *Diabetes* 1999; 48(9):1691-1697.
63. Dentin R, Girard J, Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie* 2005; 87(1):81-86.
64. Wu Q, Ortegon AM, Tsang B, Doege H, Feingold KR, Stahl A. FATP1 Is an Insulin-Sensitive Fatty Acid Transporter Involved in Diet-Induced Obesity. *Molecular and Cellular Biology* 2006; 26(9):3455-3467.
65. Sparks JD, Sparks CE. Insulin regulation of triacylglycerol-rich lipoprotein synthesis and secretion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism* 1994; 1215(1-2):9-32.
66. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *Journal of Lipid Research* 1984; 25(12):1277-1294.

67. Bissonnette S, Salem H, Wassef H et al. Low density lipoprotein delays clearance of triglyceride-rich lipoprotein by human subcutaneous adipose tissue. *Journal of Lipid Research* 2013; 54(5):1466-1476.
68. Sniderman A, Vu H, Cianflone K. Effect of moderate hypertriglyceridemia on the relation of plasma total and LDL apo B levels. *Atherosclerosis* 1991; 89(2):109-116.
69. Blasiolo DA, Davis RA, Attie AD. The physiological and molecular regulation of lipoprotein assembly and secretion. *Mol BioSyst* 2007; 3(9):608-619.
70. Fisher EA, Zhou M, Mitchell DM et al. The Degradation of Apolipoprotein B100 Is Mediated by the Ubiquitin-proteasome Pathway and Involves Heat Shock Protein 70. *Journal of Biological Chemistry* 1997; 272(33):20427-20434.
71. Benoist F, Grand-Perret T. Co-translational Degradation of Apolipoprotein B100 by the Proteasome Is Prevented by Microsomal Triglyceride Transfer Protein. *Journal of Biological Chemistry* 1997; 272(33):20435-20442.
72. Rutledge AC, Su Q, Adeli K. Apolipoprotein B100 biogenesis: a complex array of intracellular mechanisms regulating folding, stability, and lipoprotein assembly. *Biochemistry and Cell Biology* 2010; 88(2):251-267.
73. Sacks FM. The apolipoprotein story. *Atherosclerosis Supplements* 2006; 7(4):23-27.
74. Arrol S, Mackness MI, Durrington PN. The effects of fatty acids on apolipoprotein B secretion by human hepatoma cells (HEP G2). *Atherosclerosis* 2000; 150(2):255-264.
75. Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clinica Chimica Acta* 2006; 368(1):1-19.
76. Brown AM, Gibbons GF. Insulin Inhibits the Maturation Phase of VLDL Assembly via a Phosphoinositide 3-Kinase-Mediated Event. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2001; 21(10):1656-1661.
77. Fisher EA, Ginsberg HN. Complexity in the Secretory Pathway: The Assembly and Secretion of Apolipoprotein B-containing Lipoproteins. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(20):17377-17380.
78. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: A Balanced Overview. *Diabetes Care* 1992; 15(3):318-368.
79. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444(7121):840-846.
80. Stumvoll M. Control of glycaemia: from molecules to men. *Minkowski Lecture* 2003. *Diabetologia* 2004; 47:770-781.

81. Kashyap SR, DeFronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2007; 4:13-19.
82. Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes* 2001; 50(suppl 1):S154.
83. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *American Journal of Medicine* 2006; 119:S10-S16.
84. Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes* 2000; 49(12):2094-2101.
85. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000; 23(2):171-175.
86. Destefano MB, Stern JS, Castonguay TW. Effect of chronic insulin administration on food intake and body weight in rats. *Physiology & Behavior* 1991; 50(4):801-806.
87. Fernandez-Veledo S, Nieto-Vazquez I, de Castro J et al. Hyperinsulinemia Induces Insulin Resistance on Glucose and Lipid Metabolism in a Human Adipocytic Cell Line: Paracrine Interaction with Myocytes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93:2866-2876.
88. Juan CC, Fang VS, Kowk CF, Pernq JC, Chou YC, Ho LT. Exogenous hyperinsulinemia causes insulin resistance, hyperendothelinemia, and subsequent hypertension in rats. *Metabolism* 1999; 48(4):465-471.
89. Lillioja S, Bogardus C. Obesity and insulin resistance: lessons learned from the Pima Indians. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4(5):517-540.
90. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 2004; 286(5):H1597-H1602.
91. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106(4):453-458.
92. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A et al. Insulin resistance and cancer risk: An overview of the pathogenic mechanisms. *Experimental Diabetes Research* 2012; 2012:1-12.
93. Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47(10):1643-1649.

94. Diamond MP, Thornton K, Connolly-Diamond M, Sherwin RS, DeFronzo RA. Reciprocal variations in insulin-stimulated glucose uptake and pancreatic insulin secretion in women with normal glucose tolerance. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 1995; 2(5):708-715.
95. Reaven G. Age and Glucose Intolerance: Effect of fitness and fatness. *Diabetes Care* 2003; 26(2):539-540.
96. Lindheim SR, Presser SC, Dittkoff >EC, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertility and sterility* 1993; 60(4):664-667.
97. Pedersen O. Genetics of insulin resistance. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes* 1999; 107(2):113-118.
98. Hamburg NM, McMackin CJ, Huang AL et al. Physical Inactivity Rapidly Induces Insulin Resistance and Microvascular Dysfunction in Healthy Volunteers. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2007; 27(12):2650-2656.
99. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PWF, Jacques PF. Carbohydrate Nutrition, Insulin Resistance, and the Prevalence of the Metabolic Syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27(2):538-546.
100. Carpenter DO. Environmental contaminants as risk factors for developing diabetes. *Reviews on Environmental Health* 2008; 23(1):59-74.
101. Tjepkema M. Measured Obesity, Adult obesity in Canada: Measured height and weight from Nutrition: Findings from the Canadian Community Health Survey. Component of Statistics Canada Catalogue no 82-620-MWE2005001 2005.
102. WHO. Obesity and overweight - World Health Organization Fact Sheet. 1-3-2013. 7-5-2013.
Ref Type: Online Source
103. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric Obesity* 2012; 7(4):284-294.
104. Burke JP WK. Rapid rise in the incidence of type 2 diabetes from 1987 to 1996: Results from the san antonio heart study. *Archives of Internal Medicine* 1999; 159(13):1450-1456.
105. Ludvik B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J. Effect of Obesity on Insulin Resistance in Normal Subjects and Patients With NIDDM. *Diabetes* 1995; 44(9):1121-1125.

106. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997; 100(5):1166-1173.
107. Polonsky KS, Given BD, Hirsch L et al. Quantitative study of insulin secretion and clearance in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988; 81(2):435-441.
108. Faber OK, Christensen K, Kehlet H, Madsbad S, Binder C. Decreased Insulin Removal Contributes to Hyperinsulinemia in Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1981; 53(3):618-621.
109. Erdmann J, Mayr M, Ooppel U, Sypchenko O, Wagenpfeil S, Schusdziarra V. Weight-dependent differential contribution of insulin secretion and clearance to hyperinsulinemia of obesity. *Regulatory Peptides* 2009; 152(1GÇô3):1-7.
110. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(6):2548-2556.
111. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *Journal of Clinical Investigation* 2005; 115:1111-1119.
112. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006; 116(7):1793-1801.
113. Xu H, Bamed GT, Yang Q et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112(12):1821-1830.
114. Kelpe C, Moore PC, Parazzoli SD, Wicksteed B, Rhodes CJ, Poitout V. Palmitate inhibition of insulin gene expression is mediated at the transcriptional level via ceramide synthesis. *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278:30015-30021.
115. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 1994; 96(6):2438-2446.
116. Boden G. Role of Fatty Acids in the Pathogenesis of Insulin Resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46(1):3-10.
117. Boden G, Cheung P, Stein TP, Kresge K, Mozzoli M. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism* 2002; 283(1):E12-E19.
118. Yu C, Chen Y, Cline GW et al. Mechanism by Which Fatty Acids Inhibit Insulin Activation of Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1)-associated Phosphatidylinositol 3-Kinase Activity in Muscle. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(52):50230-50236.

119. Wiesenthal SR, Sandhu H, McCall RH et al. Free fatty acids impair hepatic insulin extraction in vivo. *Diabetes* 1999; 48(4):766-774.
120. Poitout V, Hagman D, Stein R, Artner I, Robertson RP, Harmon JS. Regulation of the Insulin Gene by Glucose and Fatty Acids. *The Journal of Nutrition* 2006; 136(4):873-876.
121. Ritz-Laser B, Meda P, Constant I et al. Glucose-induced preproinsulin gene expression is inhibited by the free-fatty acid palmitate. *Endocrinology* 1999; 140:4005-4014.
122. Svedberg J, Björntorp P, Smith U, Lönnroth P. Free-Fatty Acid Inhibition of Insulin Binding, Degradation, and Action in Isolated Rat Hepatocytes. *Diabetes* 1990; 39(5):570-574.
123. Hirose H, Lee YH, Inman LR, Nagasawa Y, Johnson JH, Unger RH. Defective Fatty Acid-mediated β -Cell Compensation in Zucker Diabetic Fatty Rats: Pathogenic implications for obesity-dependent diabetes. *Journal of Biological Chemistry* 1996; 271(10):5633-5637.
124. Milburn JL, Hirose H, Lee YH et al. Pancreatic Beta-Cells in Obesity: Evidence for induction of functional, morphologic and metabolic abnormalities by increased long chain fatty acids. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270(3):1295-1299.
125. Gremlich S, Bonny C, Waeber G, Thorens B. Fatty Acids Decrease IDX-1 Expression in Rat Pancreatic Islets and Reduce GLUT2, Glucokinase, Insulin, and Somatostatin Levels. *Journal of Biological Chemistry* 1997; 272(48):30261-30269.
126. Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, Unger RH. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: A link between obesity and diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1998; 95(5):2498-2502.
127. Gazi I, Tsimihodimos V, Filippatos T, Bairaktari E, Tselepis AD, Elisaf M. Concentration and relative distribution of low-density lipoprotein subfractions in patients with metabolic syndrome defined according to the National Cholesterol Education Program criteria. *Metabolism* 2006; 55(7):885-891.
128. Windler E. What is the consequence of an abnormal lipid profile in patients with type 2 diabetes or the metabolic syndrome? *Atherosclerosis Supplements* 2005; 6(3):11-14.
129. Grundy SM. Small LDL, Atherogenic Dyslipidemia, and the Metabolic Syndrome. *Circulation* 1997; 95(1):1-4.
130. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Metabolic Syndrome: Focus on Dyslipidemia. *Obesity* 2006; 14(S1):41S-49S.
131. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of Plasma Triglycerides in Insulin Resistance and Diabetes. *Archives of Medical Research* 2005; 36(3):232-240.

132. Duvillard L, Pont F, Florentin E, Galland-Jos C, Gambert P, Vergès B. Metabolic abnormalities of apolipoprotein B-containing lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes: a stable isotope kinetic study. *European Journal of Clinical Investigation* 2000; 30(8):685-694.
133. Panarotto D, Rémillard P, Bouffard L, Maheux P. Insulin resistance affects the regulation of lipoprotein lipase in the postprandial period and in an adipose tissue-specific manner. *European Journal of Clinical Investigation* 2002; 32(2):84-92.
134. Taylor R. Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia* 2008; 51(10):1781-1789.
135. Lewis GF, Steiner G. Acute Effects of Insulin in the Control of VLDL Production in Humans: Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care* 1996; 19(4):390-393.
136. Malmström R, Packard CJ, Caslake M et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40(4):454-462.
137. Bartlett SM, Gibbons GF. Short- and longer-term regulation of very-low-density lipoprotein secretion by insulin, dexamethasone and lipogenic substrates in cultured hepatocytes. A biphasic effect of insulin. *Biochemistry Journal* 1988; 249(1):37-43.
138. Duvillard L, Florentin E, Pont F et al. Endogenous Chronic Hyperinsulinemia Does Not Increase the Production Rate of VLDL Apolipoprotein B: Proof from a Kinetic Study in Patients with Insulinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96(7):2163-2170.
139. Miccoli R, Bianchi C, Penno G, Del Prato S. Insulin Resistance and Lipid Disorders. *Future Lipidology* 2008; 3(6):651-664.
140. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM et al. Increased Small Low-Density Lipoprotein Particle Number: A Prominent Feature of the Metabolic Syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006; 113(1):20-29.
141. Vergès B. Lipid modification in type 2 diabetes: the role of LDL and HDL. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2009; 23(6):681-685.
142. Williams KJ, Tabas I. Lipoprotein Retention -- and Clues for Atheroma Regression. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005; 25(8):1536-1540.
143. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40(11):1286-1292.
144. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(10):772-783.

145. Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, Ellingsgaard H, Perren A, Ehses JA. Islet Inflammation in Type 2 Diabetes: From metabolic stress to therapy. *Diabetes Care* 2008; 31(Supplement 2):S161-S164.
146. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ et al. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Risk for the Development of Diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51(5):1596-1600.
147. Spranger J, Kroke A, Möhlig M et al. Inflammatory Cytokines and the Risk to Develop Type 2 Diabetes: Results of the Prospective Population-Based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003; 52(3):812-817.
148. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR et al. The Relation of Markers of Inflammation to the Development of Glucose Disorders in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001; 50(10):2384-2389.
149. Festa A, D'Agostino R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated Levels of Acute-Phase Proteins and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Predict the Development of Type 2 Diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51(4):1131-1137.
150. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS et al. Low-Grade Systemic Inflammation and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2003; 52(7):1799-1805.
151. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory Markers and Risk of Developing Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes* 2004; 53(3):693-700.
152. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *The Lancet* 1999; 353(9165):1649-1652.
153. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991; 77(8):1627-1652.
154. Hurme M, Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes. *Eur J Immunol* 1998; 28(8):2598-2602.
155. Marculescu R, Endler G, Schillinger M et al. Interleukin-1 Receptor Antagonist Genotype Is Associated With Coronary Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2002; 51(12):3582-3585.
156. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology* 2009; 27:519-550.

157. Ehses JA, Lacraz G, Giroix MH et al. IL-1 antagonism reduces hyperglycemia and tissue inflammation in the type 2 diabetic GK rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 106(33):13998-14003.
158. Stutz A, Golenbock DT, Latz E. Inflammasomes: too big to miss. *J Clin Invest* 2009; 119(12):3502-3511.
159. Martin MU, Wesche H. Summary and comparison of the signaling mechanisms of the Toll/interleukin-1 receptor family. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1592(3):265-280.
160. Schumann DM, Maedler K, Franklin I et al. The Fas pathway is involved in pancreatic beta cell secretory function. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007; 104(8):2861-2866.
161. Maedler K, Sergeev P, Ris F et al. Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* 2002; 110(6):851-860.
162. Böni-Schnetzler M, Donath MY. Increased IL-1[beta] activation, the culprit not only for defective insulin secretion but also for insulin resistance? *Cell Res* 2011; 21(7):995-997.
163. Böni-Schnetzler M, Thorne J, Parnaud G et al. Increased Interleukin (IL)-1Beta Messenger Ribonucleic Acid Expression in Beta-Cells of Individuals with Type 2 Diabetes and Regulation of IL-1Beta in Human Islets by Glucose and Autostimulation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93(10):4065-4074.
164. Eizirik DL. Interleukin-1beta Induces an Early Decrease in Insulin Release, (Pro)Insulin Biosynthesis and Insulin Mrna in Mouse Pancreatic Islets by a Mechanism Dependent on Gene Transcription and Protein Synthesis. *Autoimmunity* 1991; 10(2):107-113.
165. Sandler S, Andersson A, Hellerström C. Inhibitory Effects of Interleukin 1 on Insulin Secretion, Insulin Biosynthesis, and Oxidative Metabolism of Isolated Rat Pancreatic Islets. *Endocrinology* 1987; 121(4):1424-1431.
166. Tellez N, Montolio M, Biarnes M, Castano E, Soler J, Montanya E. Adenoviral overexpression of interleukin-1 receptor antagonist protein increases [beta]-cell replication in rat pancreatic islets. *Gene Ther* 2004; 12(2):120-128.
167. Rissanen A, Howard CP, Botha J, Thuren T, for the Global Investigators. Effect of anti-IL-1beta antibody (canakinumab) on insulin secretion rates in impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(12):1088-1096.

168. Cavelti-Weder C, Babians-Brunner A, Keller C et al. Effects of Gevokizumab on Glycemia and Inflammatory Markers in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(8):1654-1662.
169. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J et al. Multiple Abnormalities in Glucose and Energy Metabolism and Coordinated Changes in Levels of Adiponectin, Cytokines, and Adhesion Molecules in Subjects With Metabolic Syndrome. *Circulation* 2004; 110(25):3842-3848.
170. Cai D, Yuan M, Frantz DF et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kB. *Nature Medicine* 2005; 11:183-190.
171. Böni-Schnetzler M, Boller S, Debray S et al. Free Fatty Acids Induce a Proinflammatory Response in Islets via the Abundantly Expressed Interleukin-1 Receptor I. *Endocrinology* 2009; 150(12):5218-5229.
172. Stienstra R, Joosten LAB, Koenen T et al. The Inflammasome-Mediated Caspase-1 Activation Controls Adipocyte Differentiation and Insulin Sensitivity. *Cell Metabolism* 2010; 12(6):593-605.
173. Lagathu C, Yvan-Charvet L, Bastard JP et al. Long-term treatment with interleukin-1beta induces insulin resistance in murine and human adipocytes. *Diabetologia* 2006; 49(9):2162-2173.
174. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-Mediated Inhibition of Insulin Receptor Tyrosine Kinase Activity in TNF-alpha-and Obesity-Induced Insulin Resistance. *Science* 1996; 271(5249):665-668.
175. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH2-terminal Kinase Promotes Insulin Resistance during Association with Insulin Receptor Substrate-1 and Phosphorylation of Ser307. *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275(12):9047-9054.
176. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1beta-Induced Insulin Resistance in Adipocytes through Down-Regulation of Insulin Receptor Substrate-1 Expression. *Endocrinology* 2007; 148(1):241-251.
177. Emanuelli B, Glondu M, Filloux C, Peraldi P, Van Obberghen E. The Potential Role of SOCS-3 in the Interleukin-1beta-Induced Desensitization of Insulin Signaling in Pancreatic Beta-Cells. *Diabetes* 2004; 53(suppl 3):S97-S103.
178. Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF. SOCS-1 and SOCS-3 Block Insulin Signaling by Ubiquitin-mediated Degradation of IRS1 and IRS2. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(44):42394-42398.
179. Mooney RA, Senn J, Cameron S et al. Suppressors of Cytokine Signaling-1 and -6 Associate with and Inhibit the Insulin Receptor: A Potential Mechanism for Cytokine-

- Mediated Insulin Resistance. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276(28):25889-25893.
180. Ueki K, Kondo T, Kahn CR. Suppressor of Cytokine Signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 Cause Insulin Resistance through Inhibition of Tyrosine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate Proteins by Discrete Mechanisms. *Molecular and Cellular Biology* 2004; 24(12):5434-5446.
 181. Pflieger C, Mortensen HB, Hansen L et al. Association of IL-1ra and Adiponectin With C-Peptide and Remission in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2008; 57(4):929-937.
 182. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annual Review of Immunology* 1998; 16:27-55.
 183. Dinarello CA. The Role of the Interleukin-1-Receptor Antagonist in Blocking Inflammation Mediated by Interleukin-1. *N Engl J Med* 2000; 343(10):732-734.
 184. Patti G, D'Ambrosio A, Dobrina A et al. Interleukin-1 Receptor Antagonist: A Sensitive Marker of Instability in Patients with Coronary Artery Disease. *J Thromb Thrombolysis* 2002; 14(2):139-143.
 185. Ruotsalainen E, Salmenniemi U, Vauhkonen I et al. Changes in Inflammatory Cytokines Are Related to Impaired Glucose Tolerance in Offspring of Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes Care* 2006; 29(12):2714-2720.
 186. Roux-Lombard P, Modoux C, Dayer JM. Production of interleukin-1 (IL-1) and a specific IL-1 inhibitor during human monocyte-macrophage differentiation: Influence of GM-CSF. *Cytokine* 1989; 1(1):45-51.
 187. Gabay C, Smith MF, Eidlen D, Arend WP. Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) is an acute-phase protein. *J Clin Invest* 1997; 99(12):2930-2940.
 188. Juge-Aubry CE, Somm E, Chicheportiche R et al. Regulatory Effects of Interleukin (IL)-1, Interferon-beta, and IL-4 on the Production of IL-1 Receptor Antagonist by Human Adipose Tissue. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(6):2652-2658.
 189. Meier CA, Bobbioni E, Gabay C, Assimakopoulos-Jeannet F, Golay A, Dayer JM. IL-1 Receptor Antagonist Serum Levels Are Increased in Human Obesity: A Possible Link to the Resistance to Leptin? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(3):1184-1188.
 190. Somm E, Cettour-Rose P, Asensio C et al. Interleukin-1 receptor antagonist is upregulated during diet-induced obesity and regulates insulin sensitivity in rodents. *Diabetologia* 2006; 49(2):387-393.

191. Herder C, Brunner EJ, Rathmann W et al. Elevated Levels of the Anti-Inflammatory Interleukin-1 Receptor Antagonist Precede the Onset of Type 2 Diabetes: The Whitehall II Study. *Diabetes Care* 2009; 32(3):421-423.
192. Carstensen M, Herder C, Kivimäki M et al. Accelerated Increase in Serum Interleukin-1 Receptor Antagonist Starts 6 Years Before Diagnosis of Type 2 Diabetes: Whitehall II Prospective Cohort Study. *Diabetes* 2010; 59(5):1222-1227.
193. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A et al. Interleukin-1-Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356(15):1517-1526.
194. van Asseldonk EJP, Stienstra R, Koenen TB, Joosten LAB, Netea MG, Tack CJ. Treatment with Anakinra Improves Disposition Index But Not Insulin Sensitivity in Nondiabetic Subjects with the Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96(7):2119-2126.
195. Mandrup-Poulsen T, Zumsteg U, Reimers J et al. Involvement of interleukin 1 and interleukin 1 antagonist in pancreatic beta-cell destruction in insulin-dependent diabetes mellitus. *Cytokine* 1993; 5(3):185-191.
196. Lukic ML, Stosic-Grujicic S, Ostojic N, Chan WL, Liew FY. Inhibition of nitric oxide generation affects the induction of diabetes by streptozocin in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1991; 178(3):913-920.
197. Arend W, Gabay C. Physiologic role of interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Res* 2000; 2(4):1-4.
198. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011; 117(14):3720-3732.
199. Canadian Diabetic Association. Fact Sheet: The prevalence and cost of diabetes. 2013. 30-6-2013.
Ref Type: Online Source
200. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ et al. Apolipoprotein A-I and B Levels and the Risk of Ischemic Heart Disease During a Five-Year Follow-up of Men in the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1996; 94(3):273-278.
201. Ryoo J-H, Ha E-H, Kim S-G, Ryu S, Lee D-W. Apolipoprotein B is Highly Associated with the Risk of Coronary Heart Disease as Estimated by the Framingham Risk Score in Healthy Korean Men. *Journal of Korean Medical Science* 2011; 26(5):631-636.
202. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2013; 29(2):151-167.

203. Faraj M, Messier L, Bastard JP et al. Apolipoprotein B: a predictor of inflammatory status in postmenopausal overweight and obese women. *Diabetologia* 2006; 49(7):1637-1646.
204. Faraj M, Lavoie M-È, Messier L, Bastard JP, Prud'homme D. Reduction in serum apoB is associated with reduced inflammation and insulin resistance in postmenopausal women: A MONET study. *Atherosclerosis* 2010; 211(2):682-688.
205. Onat A, Can G, Hergenc G, Yazici M, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension and diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation. *Int J Obes* 2007; 31(7):1119-1125.
206. Salomaa V, Havulinna A, Saarela O et al. Thirty-One Novel Biomarkers as Predictors for Clinically Incident Diabetes. *PLoS ONE* 2010; 5(4):e10100.
207. Tripathy D, Wessman Y, Gullström M, Tuomi T, Groop L. Importance of Obtaining Independent Measures of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity During the Same Test: Results with the Botnia clamp. *Diabetes Care* 2003; 26(5):1395-1401.
208. Schectman G, Patsches M, Sasse EA. Variability in cholesterol measurements: comparison of calculated and direct LDL cholesterol determinations. *Clinical Chemistry* 1996; 42:732-737.
209. Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *Journal of the Canadian Medical Association* 2003; 169:921-924.
210. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the Predictive Accuracy of QUICKI as a Surrogate Index for Insulin Sensitivity Using a Calibration Model. *Diabetes* 2005; 54(7):1914-1925.
211. Ahrén B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:2-8.
212. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World Journal of Diabetes* 2010; 1(2):36-47.
213. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism* 2008; 294:E15-E26.
214. Uwaifo GI, Parikh SJ, Keil M, Elberg J, Chin J, Yanovski JA. Comparison of Insulin Sensitivity, Clearance, and Secretion Estimates Using Euglycemic and Hyperglycemic Clamps in Children. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(6):2899-2905.

215. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO et al. Repeatability Characteristics of Simple Indices of Insulin Resistance: Implications for Research Applications. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86(11):5457-5464.
216. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of Beta-Cell Function: The Key to Diabetes Prevention. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96(8):2354-2366.
217. Reaven EP, Curry D, Reaven GM. Effect of Age and Sex on Rat Endocrine Pancreas. *Diabetes* 1987; 36:1397-1400.
218. Ruhe RC, Curry DL, Herrmann S, McDonald RB. Age and gender effects on insulin secretion and glucose sensitivity of the endocrine pancreas. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 1992; 262(4):R671-R676.
219. Mittendorfer B. Insulin resistance: sex matters. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2005; 8(4).
220. Schianca GPC, Castello L, Rapetti R, Limoncini A, Bartoli E. Insulin sensitivity: Gender-related differences in subjects with normal glucose tolerance. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2006; 16(5):339-344.
221. Ouyang P, Sung J, Kelement MD et al. Relationships of insulin sensitivity with fatness and fitness and in older men and women. *Journal of Womens Health* 2004; 13(2):177-185.
222. Ferrara CM, Goldberg AP, Nicklas BJ, Sorkin JD, Ryan AS. Sex differences in insulin action and body fat distribution in overweight and obese middle-aged and older men and women. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* 2008; 33(4):784-790.
223. Lee CC, Glickman SG, Dengel DR, Brown MD, Supiano MA. Abdominal Adiposity Assessed by Dual Energy X-Ray Absorptiometry Provides a Sex-Independent Predictor of Insulin Sensitivity in Older Adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2005; 60(7):872-877.
224. Björntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Annals of Medicine* 1992; 24(6):465-468.
225. Wajchenberg BLo. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21(6):697-738.
226. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ et al. Adipokines, Inflammation, and Visceral Adiposity across the Menopausal Transition: A Prospective Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 94(4):1104-1110.

227. Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent Association of Hip Circumference with Metabolic Profile in Different Ethnic Groups. *Obesity Research* 2004; 12(9):1370-1374.
228. Stollenwerk MM, Lindholm MW, Pörn-Ares MI, Larsson A, Nilsson J, Ares MPS. Very low-density lipoprotein induces interleukin-1beta expression in macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 335(2):603-608.
229. Persson J, Nilsson J, Lindholm MW. Cytokine response to lipoprotein lipid loading in human monocyte-derived macrophages. *Lipids in health and disease* 2006; 26(5):17-25.
230. Duewell P, Kono H, Rayner KJ et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010; 464(7293):1357-1361.
231. Häkkinen T, Luoma JS, Hiltunen MO et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase, Is Expressed by Macrophages in Human and Rabbit Atherosclerotic Lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999; 19(12):2909-2917.
232. Thomas CE, Jackson RL, Ohlweiler DF, Ku G. Multiple lipid oxidation products in low density lipoproteins induce interleukin-1 beta release from human blood mononuclear cells. *Journal of Lipid Research* 1994; 35(3):417-427.
233. Bartolomé N, Arteta B, Martinez MJ, Chico Y, Ochoa B. Kupffer cell products and interleukin 1beta directly promote VLDL secretion and apoB mRNA up-regulation in rodent hepatocytes. *Innate Immunity* 2008; 14(4):255-266.
234. Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1994; 14(1):8-13.
235. Yokoyama K, Ishibashi T, Yi-qiang L, Nagayoshi A, Teramoto T, Maruyama Y. Interleukin-1beta and interleukin-6 increase levels of apolipoprotein B mRNA and decrease accumulation of its protein in culture medium of HepG2 cells. *Journal of Lipid Research* 1998; 39(1):103-113.
236. Feingold KR, Marshall M, Gulli R, Moser AH, Grunfeld C. The effect of endotoxins and cytokines on lipoprotein lipase activity in mice. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1994; 14:1866-1872.
237. Goldbach-Mansky R, Kastner DL. Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implications for common illnesses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2009; 124(6):1141-1149.

238. Doherty TA, Brydges SD, Hoffman HM. Autoinflammation: translating mechanism to therapy. *Journal of Leukocyte Biology* 2011; 90(1):37-47.
239. Ljung L, Olsson T, Engstrand S, Wallberg-Jonsson S, Soderberg S, Rantapaa-Dahlqvist S. Interleukin-1 receptor antagonist is associated with both lipid metabolism and inflammation in rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25:617-620.
240. DeFronzo RA. Dysfunctional fat cells, lipotoxicity and type 2 diabetes. *The International Journal of Clinical Practice* 2004; 58(S143):9-21.
241. Cnop M, Hannaert JC, Gruppig AY, Pipeleers DG. Low Density Lipoprotein Can Cause Death of Islet Beta-Cells by Its Cellular Uptake and Oxidative Modification. *Endocrinology* 2002; 143(9):3449-3453.
242. Roehrich ME, Mooser V, Lenain V et al. Insulin-secreting Beta-Cell Dysfunction Induced by Human Lipoproteins. *Journal of Biological Chemistry* 2003; 278(20):18368-18375.
243. Gruppig AY, Cnop M, Van Schravendijk CFH, Hannaert JC, Van Berkel T, Pipeleers DG. Low Density Lipoprotein Binding and Uptake by Human and Rat Islet Beta Cells. *Endocrinology* 1997; 138(10):4064-4068.
244. Rütli S, Ehses JA, Sibling RA et al. Low- and High-Density Lipoproteins Modulate Function, Apoptosis, and Proliferation of Primary Human and Murine Pancreatic Beta-Cells. *Endocrinology* 2009; 150(10):4521-4530.
245. Abderrahmani A, Niederhauser G, Favre D et al. Human high-density lipoprotein particles prevent activation of the JNK pathway induced by human oxidised low-density lipoprotein particles in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2007; 50(6):1304-1314.
246. Okajima F, Kurihara M, Ono C et al. Oxidized but not acetylated low-density lipoprotein reduces preproinsulin mRNA expression and secretion of insulin from HIT-T15 cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 2005; 1687(1-3):173-180.
247. Mazière C, Morlière P, Santus R et al. Inhibition of insulin signaling by oxidized low density lipoprotein: Protective effect of the antioxidant Vitamin E. *Atherosclerosis* 2004; 175(1):23-30.
248. Aarnes M, Schonberg S, Grill V. Fatty acids potentiate interleukin-1beta toxicity in the beta-cell line INS-1E. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002; 296(1):189-193.
249. Muoio DM. Revisiting the connection between intramyocellular lipids and insulin resistance: a long and winding road. *Diabetologia* 2012; 55:2551-2554.

250. Pickersgill L, Litherland GJ, Greenberg AS, Walker M, Yeaman SJ. Key Role for Ceramides in Mediating Insulin Resistance in Human Muscle Cells. *Journal of Biological Chemistry* 2007; 282(17):12583-12589.
251. Lin SJ, Yen HT, Chen YH, Ku HH, Lin FY, Chen YL. Expression of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist in oxLDL-treated human aortic smooth muscle cells and in the neointima of cholesterol-fed endothelia-denuded rabbits. *J Cell Biochem* 2003; 88(4):836-847.
252. Holme I, Hostmark AT, Anderssen SA. ApoB but not LDL-cholesterol is reduced by exercise training in overweight healthy men. Results from the 1-year randomized Oslo Diet and Exercise Study. *Journal of Internal Medicine* 2007; 262(2):235-243.
253. Riches FM, Watts GF, Hua J, Stewart GR, Naoumova RP, Barrett PHR. Reduction in Visceral Adipose Tissue Is Associated with Improvement in Apolipoprotein B-100 Metabolism in Obese Men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; 84(8):2854-2861.
254. Ross R. Does Exercise Without Weight Loss Improve Insulin Sensitivity? *Diabetes Care* 2003; 26(3):944-945.
255. King DS, Baldus PJ, Sharpe RL, Kesl LD, Feltmeyer TL, Riddle MS. Time course for exercise-induced alterations in insulin action and glucose tolerance in middle-aged people. *Journal of Applied Physiology* 1995; 78:17-22D.
256. Evans M, Roberts A, Davies S, Rees A. Medical lipid-regulating therapy: current evidence, ongoing trials and future developments. *Drugs* 2004; 64(11):1181-1196.
257. Jacobson TA. Opening a New Lipid Apo-theary: Incorporating Apolipoproteins as Potential Risk Factors and Treatment Targets to Reduce Cardiovascular Risk. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(8):762-780.
258. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-Term Effects of Pravastatin on Plasma Concentration of C-reactive Protein. *Circulation* 1999; 100(3):230-235.
259. Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *The Lancet* 1999; 353(9147):118-119.
260. Waehre T, Yndestad A, Smith C et al. Increased Expression of Interleukin-1 in Coronary Artery Disease With Downregulatory Effects of HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Circulation* 2004; 109(16):1966-1972.
261. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21):2195-2207.

262. Sattar N, Preiss D, Murray H, Buckley BM. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *The Lancet* 2010; 375(9716):735-742.
263. Yokoyama M, Seo T, Park T et al. Effects of lipoprotein lipase and statins on cholesterol uptake into heart and skeletal muscle. *Journal of Lipid Research* 2007; 48(3):646-655.
264. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H et al. Statins Upregulate PCSK9, the Gene Encoding the Proprotein Convertase Neural Apoptosis-Regulated Convertase-1 Implicated in Familial Hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004; 24(8):1454-1459.
265. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *Journal of Lipid Research* 2009; 50(Supplement):S172-S177.
266. Steinberg D, Witztum JL. Inhibition of PCSK9: A powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009; 106(24):9546-9547.
267. Baass A, Dubuc Gv, Tremblay M et al. Plasma PCSK9 Is Associated with Age, Sex, and Multiple Metabolic Markers in a Population-Based Sample of Children and Adolescents. *Clinical Chemistry* 2009; 55(9):1637-1645.
268. Cariou B, Langhi C, Le Bras M et al. Plasma PCSK9 concentrations during an oral fat load and after short term high-fat, high-fat high-protein and high-fructose diets. *Nutrition & Metabolism* 2013; 10(1):1-11.
269. Stein EA, Gipe D, Bergeron J et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet* 2007; 380(9836):29-36.

Chapitre VI Tableaux

Tableau III : Données anthropométriques, lipidiques et inflammatoires mesurées chez des femmes ménopausées et des hommes, non-diabétiques, obèses ou en surpoids.

Facteurs de risque	Femmes (N = 47)	Hommes (N=28)	P
Âge (années)	58.2 ± 5.8	56.3 ± 6.28	0.172
Poids (kg)	81.9 ± 12.3	100.0 ± 17.0	≤ 0.001
IMC (kg/m ²)	32.2 ± 4.1	33.0 ± 4.3	0.442
Circonférence de taille (cm)	102 ± 10	114 ± 12	≤ 0.001
Circonférence de hanches (cm)	113 ± 9	111 ± 11.3	≤ 0.001
Masse grasse (kg)	37.5 ± 8.49	35.8 ± 12.0	0.463
Masse maigre (kg)	41.4 ± 4.9	60.7 ± 7.17	≤ 0.001
Masse grasse androïde (kg)	3.50 ± 1.03	4.23 ± 1.46	0.013
Masse grasse gynoïde (kg)	6.40 ± 1.39	4.84 ± 1.81	≤ 0.001
Rapport androïde/gynoïde	0.55 ± 0.12	0.90 ± 0.19	≤ 0.001
Cholestérol total (mM)	5.64 ± 0.99	5.02 ± 0.99	0.011
LDL-cholestérol (mM)	3.38 ± 0.84	2.88 ± 0.67	0.009
HDL-cholestérol (mM)	1.53 ± 0.42	1.03 ± 0.19	≤ 0.001
TG (mM)	1.60 ± 0.97	2.44 ± 1.73	0.009
ApoB (g/L)	0.95 ± 0.27	1.00 ± 0.24	0.414
ApoA1 (g/L)	1.67 ± 0.27	1.41 ± 0.19	≤ 0.001
Acides gras non estérifiés (mEq/L)	0.511 ± 0.166	0.384 ± 0.143	0.001
Taille moyenne des LDL (A°)	268 ± 6	265 ± 7	0.058
Interleukine-1Ra (pg/mL)	330 ± 318	328 ± 202	0.969

IMC : indice de masse corporelle; LDL : lipoprotéines de basse densité; HDL : lipoprotéine de haute densité; TG : triglycérides; apo : apolipoprotéine.

Tableau IV : Indices de sécrétion et de sensibilité à l'insuline mesurés chez des femmes ménopausées et des hommes, non-diabétiques, obèses ou en surpoids

Facteurs de risque	Femmes (N = 47)	Hommes (N=28)	P
Glycémie à jeun (mM)	5.09 ± 0.51	5.32 ± 0.48	0.061
Insulinémie à jeun (μU/mL)	17.0 ± 5.7	24.5 ± 11.7	≤ 0.001
C-peptide à jeun (ng/mL)	2.04 ± 0.76	2.52 ± 0.75	0.009
HbA _{1c}	0.0568 ± 0.0035	0.0556 ± 0.0050	0.205
QUICKI	0.317 ± 0.017	0.302 ± 0.018	≤ 0.001
ASC _{60min} Glucose (mM)	655 ± 89	675 ± 70	0.319
SI _{10min} (μU.mL ⁻¹)	748 ± 468	1042 ± 722	0.035
SI _{50min} (μU.mL ⁻¹)	2446 ± 1442	4106 ± 2250	≤ 0.001
SI _{TOT} (μU.mL ⁻¹)	3194 ± 1825	5149 ± 2719	≤ 0.001
ASC _{60min} C-peptide (ng.mL ⁻¹)	287 ± 111	353 ± 160	0.037
Insuline à l'équilibre (μU/mL)	256 ± 69	287 ± 83	0.197
GIR [‡] (mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	12.6 ± 3.9	9.78 ± 3.40	0.003
M/I [‡] (mg.kg ⁻¹ .min ⁻¹ /μU.mL ⁻¹)	0.0543 ± 0.0273	0.0381 ± 0.0196	0.010

HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; QUICKI : *Quantitative insulin-sensitivity check index*; ASC_{60min} : aire sous la courbe pendant les 60 minutes du test de tolérance au glucose intraveineux, SI : sécrétion d'insuline, GIR : taux d'infusion de glucose, M/I : GIR/insuline à l'équilibre.

[‡]N = 44 femmes, 27 hommes pour valeurs manquantes due à l'intolérance du HEIC suite à l'IVGTT

Tableau V : Corrélation de Pearson entre les caractéristiques et les indices de sensibilité et sécrétion chez des femmes ménopausées, non-diabétiques, obèses ou en surpoids

	SI _{10min}	Log ₁₀ [SI _{50min}]	Log ₁₀ [SI _{TOT}]	ASC _{60min} C-peptide	GIR [§]	Log ₁₀ [M/I] [§]
<i>Anthropométrie</i>						
Poids	0.194	0.253	0.244	0.353	-0.444**	-0.300
IMC	0.114	0.321	0.275	0.308*	-0.439**	-0.304
Circ. de taille	0.217	0.364	0.323	0.415**	-0.425**	-0.347
Circ. de hanches	0.071	0.137	0.119	0.253	-0.418**	-0.206
Masse maigre	0.163	0.132	0.149	0.243	-0.282	-0.184
Masse grasse	0.173	0.289	0.263	0.362**	-0.475***	-0.334
Gras androïde	0.256	0.402**	0.359	0.437*	-0.593***	-0.434**
Gras gynoïde	0.076	0.097	0.105	0.189	-0.289	-0.093
Androïde/gynoïde	0.251	0.445**	0.375	0.389	-0.553***	-0.520***
<i>Lipides et lipoprotéines</i>						
Cholestérol	0.161	0.206	0.190	0.248	-0.068	-0.092
LDL-C	0.138	0.271	0.242	0.303*	-0.144	-0.172
HDL-C	0.012	-0.181	-0.157	-0.127	0.363*	0.355*
TG	0.088	0.119	0.116	0.100	-0.230	-0.223
AGNE	0.291	0.193	0.204	0.166	-0.363	-0.240
ApoB	0.218	0.296*	0.286*	0.312*	-0.290	-0.270
Taille des LDL	-0.052	-0.013	-0.024	-0.061	0.140	0.119
ApoA1	-0.141	-0.193	-0.202	-0.226	0.257	0.210
<i>Interleukines</i>						
Log IL-1Ra	0.177	0.435**	0.364**	0.416**	-0.474**	-0.436**

* valeur significative à $p \leq 0.05$, ** à $p \leq 0.01$, *** à $p \leq 0.001$

Toutes les valeurs significatives sont aussi significatives par corrélation de Spearman
 IMC : indice de masse corporelle; LDL-C : cholestérol LDL, HDL-C : cholestérol HDL;
 TG : triglycérides; AGNE : acides gras non-estérifiés; IL : interleukine; SI : sécrétion
 d'insuline, GIR : taux d'infusion de glucose, M/I : GIR/insuline à l'équilibre.

N = 47 sauf [§] où N= 44 pour valeurs manquantes due à l'intolérance du HEIC

Tableau VI : Corrélation de Pearson entre les caractéristiques et les facteurs de risque du diabète de type 2 chez des hommes non-diabétiques, obèses ou en surpoids

	SI _{10min}	Log ₁₀ [SI _{50min}]	Log ₁₀ [SI _{TOT}]	ASC _{60min} C-peptide	GIR [§]	Log ₁₀ [M/I] [§]
<i>Anthropométrie</i>						
Poids	0.311	0.445*	0.439*	0.389*	-0.325	-0.431
IMC	0.307	0.455*	0.444*	0.430*	-0.426*	-0.492**
Circ. de taille	0.342	0.391	0.400*	0.484**	-0.472**	-0.478**
Circ. de hanches [§]	0.329	0.499**	0.483**	0.447*	-0.361	-0.523
Masse maigre	0.137	0.223	0.219	0.074	-0.009	-0.204
Masse grasse	0.338	0.481**	0.472**	0.488**	-0.446*	-0.471**
Gras androïde	0.330	0.462**	0.454*	0.497**	-0.535**	-0.511**
Gras gynoïde	0.388	0.445*	0.450*	0.476**	-0.369*	-0.430*
Andro/gyno	-0.185	-0.051	-0.079	-0.036	-0.289	-0.062
<i>Lipides et lipoprotéines</i>						
Cholestérol	0.169	0.349	0.314	0.297	-0.227	-0.312
LDL-C	0.088	0.162	0.130	0.122	-0.110	-0.152
HDL-C	-0.253	-0.236	-0.267	-0.293	-0.016	0.171
TG	0.197	0.357	0.348	0.338	-0.187	-0.303
AGNE	-0.269	-0.061	-0.130	0.091	-0.010	-0.166
ApoB	0.024	0.231	0.176	0.130	-0.264	-0.345
Taille des LDL	-0.246	-0.325	-0.336	-0.389*	0.044	0.131
ApoA1	-0.176	-0.159	-0.187	-0.238	-0.053	0.057
<i>Interleukines</i>						
Log ₁₀ [IL-1Ra]	-0.009	0.393*	0.323	0.385*	-0.437*	-0.473**

* valeur significative à $p \leq 0.05$, ** à $p \leq 0.01$

Toutes les valeurs significatives sont aussi significatives par corrélation de Spearman
IMC : indice de masse corporelle; LDL-C : cholestérol LDL, HDL-C : cholestérol HDL;
TG : triglycérides; AGNE : acides gras non-estérifiés; IL : interleukine; SI : sécrétion
d'insuline, GIR : taux d'infusion de glucose, M/I : GIR/insuline à l'équilibre.
N = 28 sauf [§] où N= 27 pour valeurs manquantes due à l'intolérance du HEIC

Tableau VII : Corrélations de Pearson entre les valeurs anthropométriques et l'apoB et l'IL-1Ra chez des femmes ménopausées et des hommes, non-diabétiques, obèses ou en surpoids

	Femmes		Hommes	
	ApoB	Log ₁₀ [IL-1Ra]	ApoB	Log ₁₀ [IL-1Ra]
Poids	-0.001	0.404**	0.036	0.477**
IMC	-0.059	0.388**	0.045	0.561**
Circ. de taille	0.018	0.349*	-0.058	0.571**
Circ. de hanches	-0.037	0.314*	0.145	0.464**
Masse grasse	-0.003	0.480***	0.047	0.633***
Gras androïde	0.148	0.607***	0.019	0.617***
Gras gynoïde	-0.070	0.226	0.085	0.500**
Androïde/gynoïde	0.277	0.603***	-0.110	0.131

* valeur significative à $p \leq 0.05$, ** à $p \leq 0.01$, *** à $p \leq 0.001$
Toutes les valeurs significatives sont aussi significatives par corrélation de Spearman
IMC : indice de masse corporelle
N=47 femmes, 28 hommes

Tableau VIII Régression linéaire partielle des indices de sécrétion et de sensibilité à l'insuline avec l'apoB chez les femmes ménopausées, non-diabétiques, obèses ou en surpoids

Variable dépendante	Variable indépendante	Coefficient	R ²	<i>p</i>
Log ₁₀ [SI _{50min}]		2.50		
	IMC	0.02		0.016
	ApoB	0.26	0.202	0.024
Log ₁₀ [SI _{TOT}]		2.70		
	IMC	0.01		0.039
	ApoB	0.25	0.168	0.033
ASC _{60min} C-peptide		-124.50		
	IMC	8.80		0.019
	ApoB	135.26	0.204	0.018
GIR [§]		31.40		
	IMC	-0.44		0.001
	ApoB	-7.74	0.299	0.017
Log ₁₀ [M/I] [§]		-0.55		
	IMC	-0.17		0.026
	ApoB	-0.23	0.180	0.043

N = 47 sauf [§] où N= 44 pour valeurs manquantes due à l'intolérance du HEIC

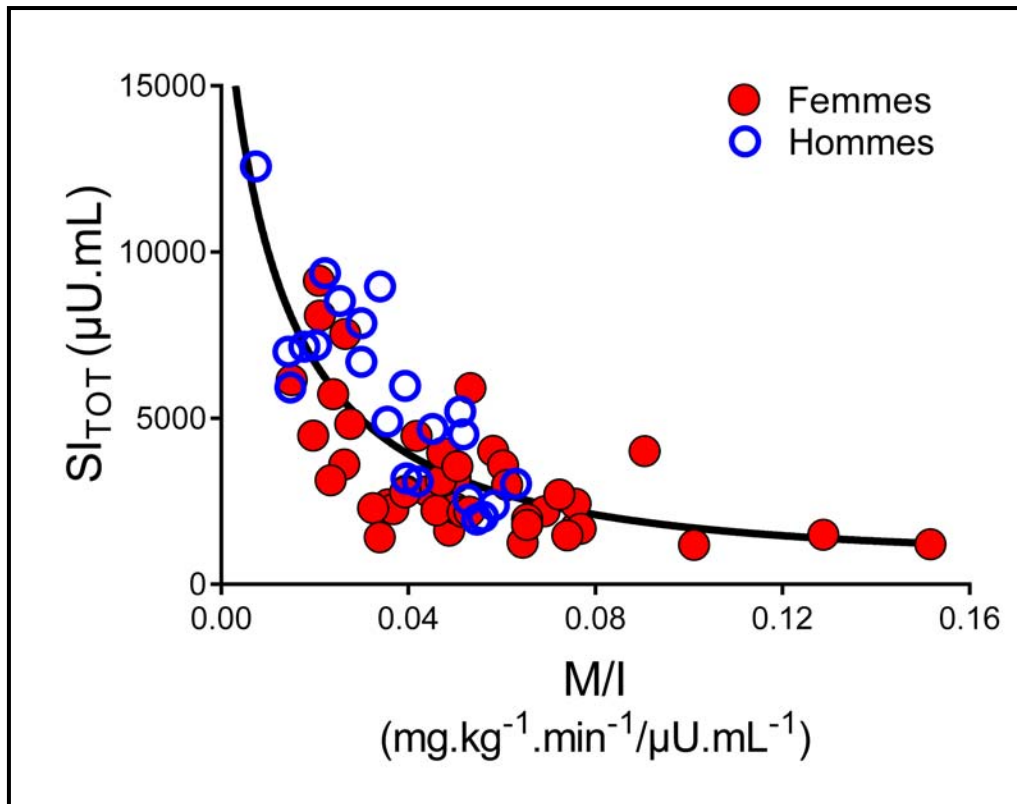
Tableau IX Régression linéaire partielle des indices de sécrétion et de sensibilité à l'insuline avec l'IL-1Ra chez les femmes ménopausées, non-diabétiques, obèses ou en surpoids

Variable dépendante	Variable indépendante	Coefficient	R ²	<i>p</i>
Log ₁₀ [SI _{50min}]	IMC	2.31	0.217	0.223
	Log ₁₀ [IL-1Ra]	0.01 0.93		0.015
Log ₁₀ [SI _{TOT}]	IMC	2.58	0.154	0.300
	Log ₁₀ [IL-1Ra]	0.01 0.25		0.050
ASC _{60min} C-peptide	IMC	-199.66	0.198	0.246
	Log ₁₀ [IL-1Ra]	4.63 139.57		0.022
GIR [§]	IMC	34.42	0.304	0.036
	Log ₁₀ [IL-1Ra]	-0.29 -5.14		0.014
Log ₁₀ [M/I] [§]	IMC	-0.34	0.214	0.276
	Log ₁₀ [IL-1Ra]	-0.01 -0.29		0.016

N = 47 sauf [§] où N= 44 pour valeurs manquantes due à l'intolérance du HEIC

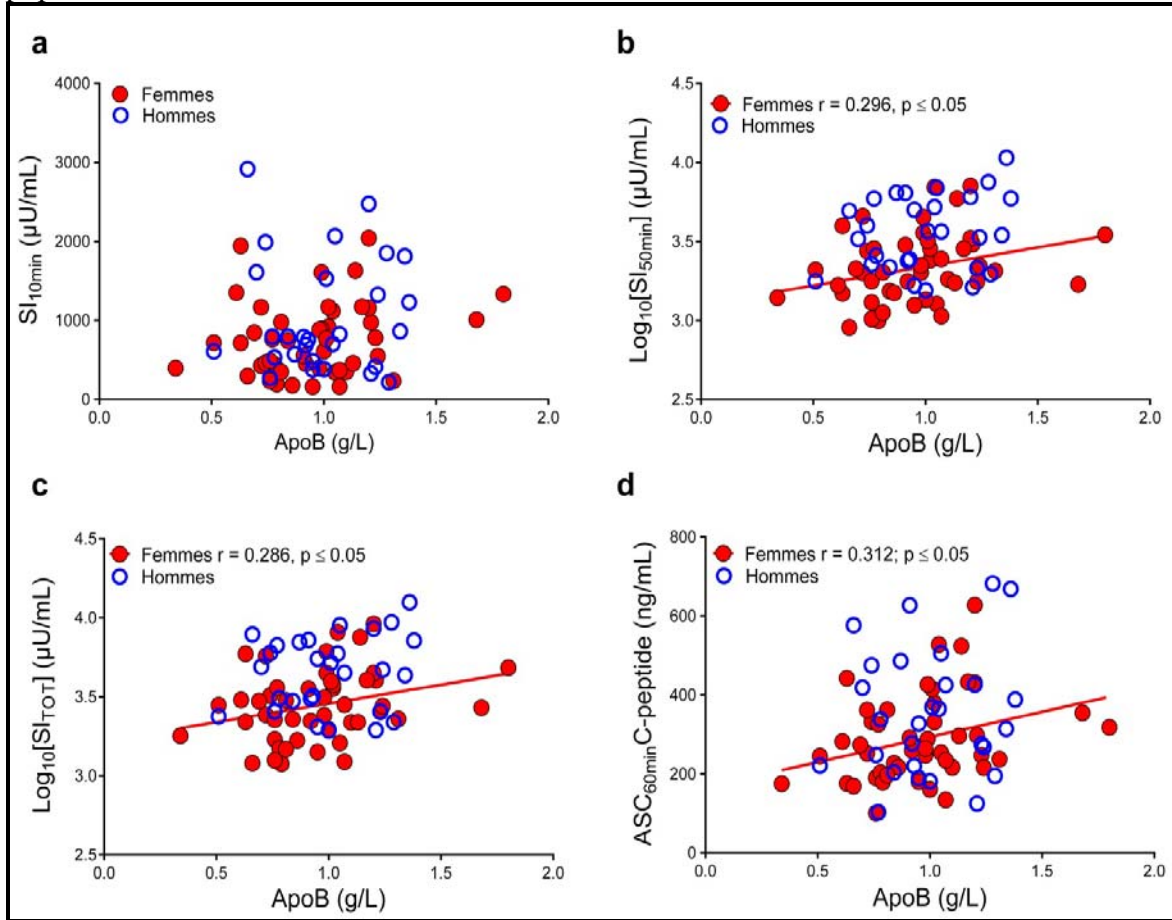
Chapitre VII Figures

Figure 4 : Courbe de relation entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion d'insuline totale chez la population d'étude



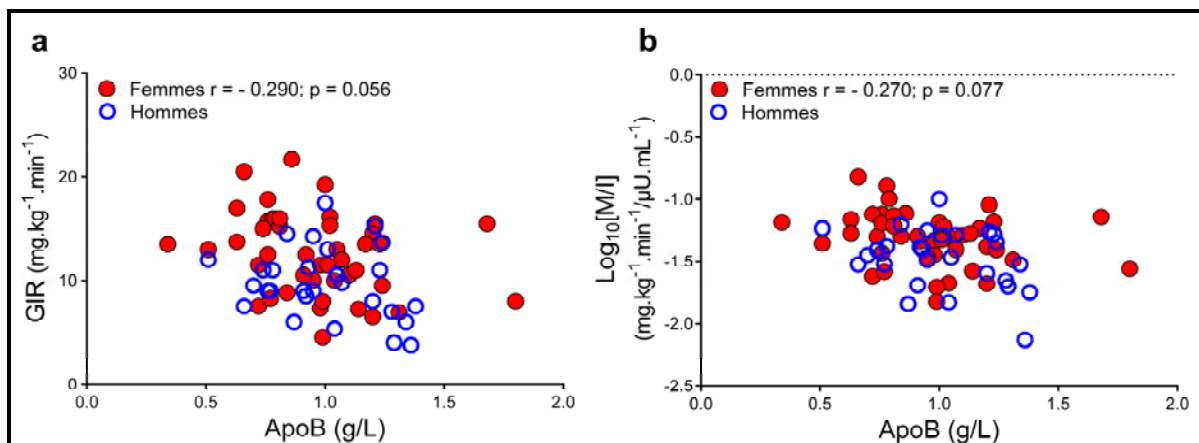
Sensibilité à l'insuline mesurée lors du HEIC et la sécrétion d'insuline mesurée lors du test de tolérance au glucose intraveineux. Les femmes sont illustrées par des cercles rouges et la ligne pleine (n = 44) et les hommes sont illustrés par des cercles bleus vides (n = 27).

Figure 5 : Corrélations de Pearson entre l'apoB et les indices de sécrétion d'insuline chez la population d'étude



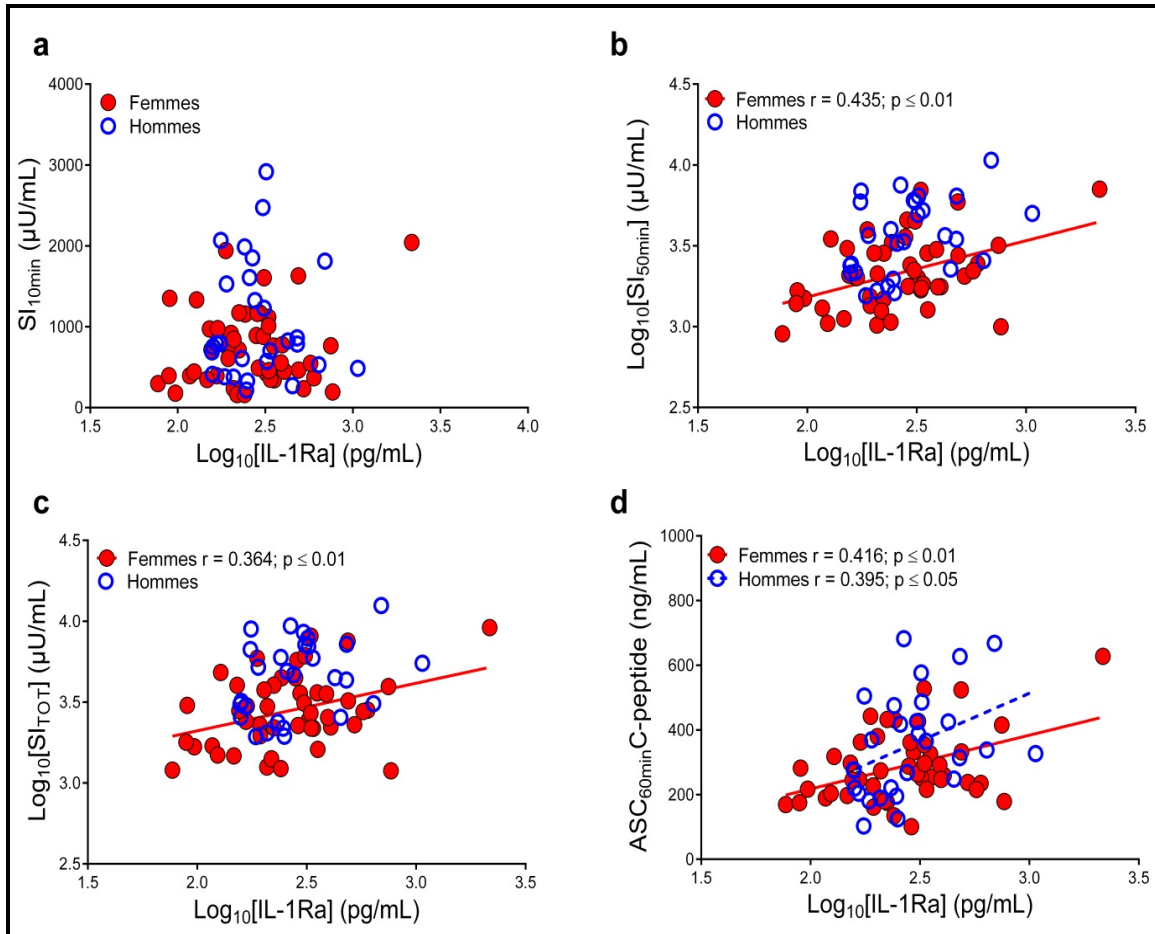
(a) SI_{10min}, (b) Log₁₀SI_{50min}, (c) Log₁₀SI_{TOT} et (d) ASC_{60min}C-peptide mesurés lors du test de tolérance au glucose intraveineux. Les femmes sont illustrées par des cercles rouges et la ligne pleine (n = 47) et les hommes sont illustrés par des cercles bleus vides (n = 28).

Figure 6 : Corrélations de Pearson entre l'apoB et les indices de sensibilité à l'insuline chez la population d'étude



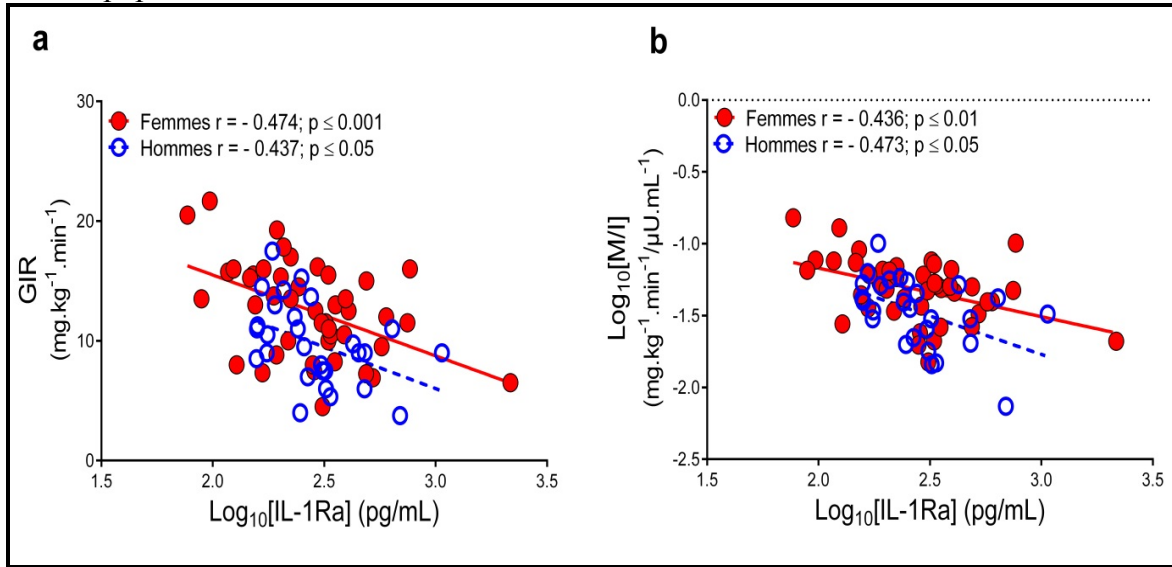
(a) GIR, (b) $\text{Log}_{10}[\text{M/I}]$ mesurés lors du clamp hyperinsulinémique euglycémique. Les femmes sont illustrées par des cercles rouges ($n = 44$) et les hommes sont illustrés par des cercles bleus vides ($n = 27$). Lorsque les deux points extrêmes de l'apoB sont éliminés chez les femmes, la corrélation devient significative pour le GIR ($r = -0.3317$; $p = 0.032$) et M/I ($r = -0.3146$; $p = 0.042$).

Figure 7 : Corrélations de Pearson entre le $\text{Log}_{10}[\text{IL-1Ra}]$ et les indices de sécrétion d'insuline chez la population d'étude



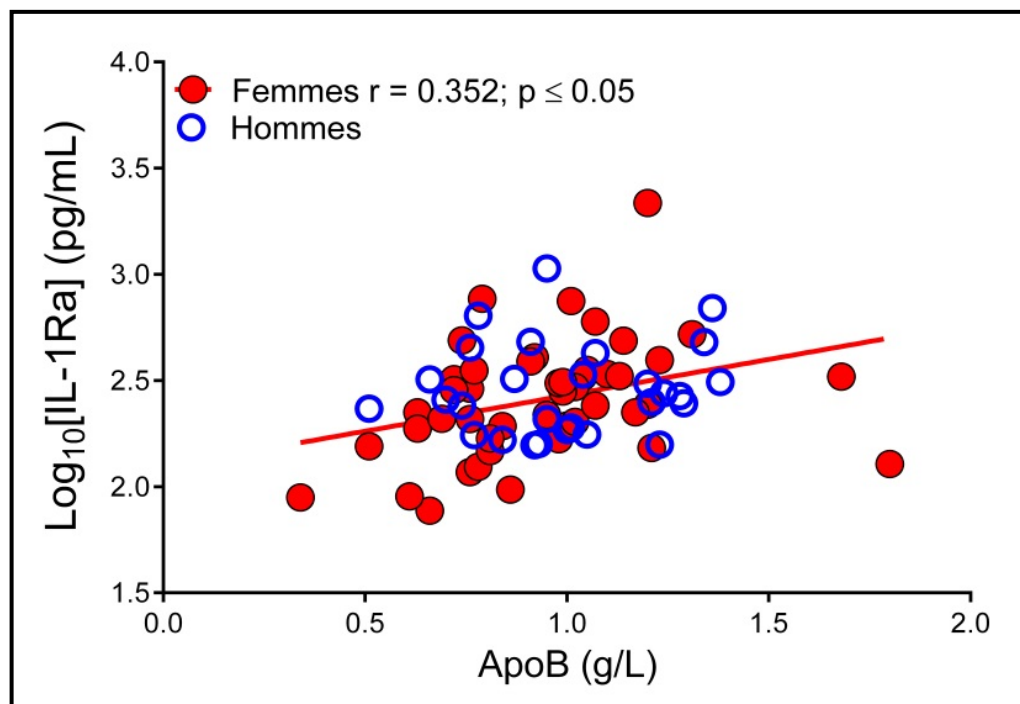
(a) $\text{SI}_{10\text{min}}$, (b) $\text{Log}_{10}\text{SI}_{50\text{min}}$, (c) $\text{Log}_{10}\text{SI}_{\text{TOT}}$ et (d) $\text{ASC}_{60\text{min}}\text{C-peptide}$ mesurés lors du test de tolérance au glucose intraveineux. Les femmes sont illustrées par des cercles rouges et la ligne pleine ($n = 47$) et les hommes sont illustrés par des cercles bleus vides et la ligne hachurée ($n = 28$).

Figure 8 : Corrélations de Pearson entre le $\text{Log}_{10}[\text{IL-1Ra}]$ et les indices de sensibilité à l'insuline chez la population d'étude



(a) GIR, (b) $\text{Log}_{10}[\text{M/I}]$ mesurés lors du clamp hyperinsulinémique euglycémique. Les femmes sont illustrées par des cercles rouges et la ligne pleine ($n = 44$) et les hommes sont illustrés par des cercles bleus vides et la ligne hachurée ($n = 27$).

Figure 9 : Corrélations de Pearson entre l'apoB et le $\text{Log}_{10}[\text{IL-1Ra}]$ chez la population d'étude



Mesurés lors du clamp Botnia. Les femmes sont illustrées par des cercles rouges et la ligne pleine ($n = 47$) et les hommes sont illustrés par des cercles bleus vides ($n = 28$).

Annexe 1

Formulaire de consentement

Formulaire de Consentement

Titre: Cibler l'hyperapoB pour réduire le risque de diabète de type 2 chez les sujets obèses; mécanisme d'action – Étude Principale

Commanditaires: Fonds de recherche des IRSC accordé au D^r May Faraj

Investigateur principal : May Faraj, Dt.P., Ph.D.

Collaborateurs: Médecin: Rémi Rabasa-Lhoret, M.D., Ph.D.
Robert Dufour, M.D., M.Sc.
Pierre Larochelle, M.D., Ph. D., FRCPC, FACP, FAHA
Assistante de recherche: Annie Tardif, B.Sc.
Nutritionniste : Sonia Fortin, Dt.P.

Vous êtes invité(e) à prendre part à une étude de recherche à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM). Avant de participer à cette recherche, veuillez prendre le temps de lire et de comprendre les renseignements qui suivent. Le présent document peut contenir des termes que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugez utiles aux chercheurs et à leurs assistants.

Introduction et objectifs de l'étude

L'obésité est une maladie chronique qui affecte environ 15% de la population canadienne et qui touche particulièrement les femmes après la ménopause. Néanmoins, l'obésité n'est pas une maladie homogène : certains patients présentent des complications (diabète de type 2, élévation des lipides dans le sang, etc.) alors que d'autres n'en présentent pas. Pour les lipides, il est bien établi que l'élévation du mauvais cholestérol (LDL-cholestérol) augmente le risque de maladie cardiaque. Néanmoins, il est possible qu'un marqueur de l'élévation du nombre de particules LDL (apo B100), qui augmente le risque de maladie cardiaque, peut aussi augmenter d'autres complications de l'obésité comme le diabète de type 2. Nous voulons étudier certaines implications d'une élévation de l'apoB100 (hyperapoB) chez des sujets ayant un LDL-cholestérol à un niveau ne justifiant pas d'intervention médicale.

Nous pensons que l'hyperapoB100 est relié à la résistance à l'insuline (l'hormone qui facilite l'utilisation de glucose), l'inflammation (marqueur du risque de maladies cardiaques et de diabète) et l'inefficacité d'entreposage des matières grasses dans le tissu adipeux (gras). L'altération de ces mécanismes pourrait jouer un rôle dans le risque de développer le diabète de type 2. Donc, **l'objectif de cette étude principale est d'étudier et de comparer la résistance à l'insuline et l'inflammation chez des sujets obèses ou ayant un surplus de poids et ayant un taux élevé ou normal d'apoB.**

De plus, nous voulons étudier la composition corporelle (ex : quantité de gras dans le corps) et la dépense énergétique avant et après la perte de poids. Vous pourriez être invité à faire un test complémentaire qui fera l'objet d'un consentement distinct. Environ 96 personnes participeront à cette étude sur une période de 2 ans.

Nature du protocole

Votre participation à cette étude devrait durer environ 33 semaines. L'étude est divisée en 6 parties décrites ci-dessous en détail:

- A. Dépistage
- B. Stabilisation du poids corporel (4 semaines)
- C. Composition corporelle, dépense énergétique au repos et sécrétion et sensibilité à l'insuline (6 heures)
- D. Perte de poids (24 semaines)
- E. Stabilisation du poids corporel post-intervention (4 semaines)
- F. Composition corporelle, dépense énergétique au repos et sécrétion et sensibilité à l'insuline post-intervention (6 heures)

A. Dépistage

Votre participation à cette première étape de l'étude consiste en une visite à l'unité métabolique de l'Institut de recherches cliniques de Montréal où l'étude sera effectuée. Vous serez à jeun depuis au moins 20h la veille (eau permise).

Au cours de cette visite d'environ 1 heure, vous lirez et signerez le formulaire de consentement. Nous mesurerons votre grandeur, votre poids, votre tension artérielle et nous ferons des prélèvements sanguins (24 mL ~ 1 1/2 c à table). Ces tests permettront de déterminer si vous êtes en mesure de participer à l'étape suivante de l'étude selon les critères d'exclusion et d'inclusion présentés à la fin de ce formulaire. Si vous n'êtes pas éligible, nous vous remettrons une copie de votre bilan biologique et organiserons un suivi médical si des anomalies le justifiant étaient dépistées.

B. Stabilisation du poids corporel (4 semaines)

Le but de la stabilisation est de maintenir votre poids le plus stable possible en conservant vos habitudes alimentaires. Un poids stable est indispensable pour interpréter les examens décrits à la section C. Vous serez pesé(e) à trois reprises avec une semaine d'intervalle entre chaque visite. À l'occasion d'une de ces visites, votre histoire médicale ainsi qu'un examen physique complet seront faits par le D^r Rémi Rabasa-Lhoret, D^r Robert Dufour ou D^r Pierre Larochelle, les médecins impliqués dans l'étude. Ensuite, vous rencontrerez la diététiste de l'étude qui vous expliquera comment remplir un journal alimentaire de 3 jours, que vous remettrez à votre prochaine visite. Les visites de pesée prennent 10 minutes, par contre pour la visite médicale, il faut compter 90 à 120 minutes.

De plus, si vous suivez un traitement contre l'hypertension qui sera cessé pour le temps de l'étude par le médecin avant votre inclusion, votre pression artérielle sera prise à chaque visite de la stabilisation du poids. Si vous suivez un traitement contre l'hyperlipidémie qui sera cessé par le médecin pour le temps de l'étude, une prise de sang supplémentaire (5 mL = 1 cuillère à thé) sera faite lors de la dernière visite de stabilisation du poids (visite 4). Les résultats serviront à réévaluer votre éligibilité à continuer dans l'étude selon les critères d'inclusion/exclusion mentionnés plus bas.

C. Composition corporelle, dépense énergétique au repos et sécrétion et sensibilité à l'insuline (6 heures)

Pour ce jour, vous devez être à jeun depuis 20h la veille. Au cours de cette visite d'environ 6 heures, vous passerez d'abord un scan grâce au dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) afin de déterminer votre *composition corporelle* (densité osseuse, quantité de muscle et de gras). Vous devrez demeurer couché(e) sur une table d'examen, vêtu(e) d'une jaquette d'hôpital, tandis qu'un rayon X à faible densité balayera votre corps pendant 10 minutes. Ensuite, nous mesurerons à nouveau votre grandeur, votre poids, votre tension artérielle et la circonférence de votre taille et de vos hanches.

Après le DEXA, nous mesurerons votre dépense énergétique au repos par votre respiration par la calorimétrie indirecte. Vous vous coucherez dans un lit et un casque de plexiglas, alimenté en air frais, sera placé sur votre tête. Vous resterez allongé(e) dans un état calme pour 15 minutes.

Ensuite, nous déterminerons votre sécrétion et sensibilité à l'insuline par le test nommé clamp Botnia. Ce test mesure la façon dont l'insuline agit dans votre corps. Pour ce test, vous devez avoir suivi des consignes nutritionnelles et d'activité physique dans les 3 jours précédents. La journée du test, on vous installera deux cathéters flexibles en téflon : le premier sera inséré dans une veine du dos de la main et le deuxième dans une veine de l'avant bras opposé. Pour faciliter les prises de sang, le bras servant aux prélèvements est placé soit dans une boîte ventilant de l'air chaud ou dans une couverture chauffante. Un des cathéters servira à prélever les échantillons sanguins et l'autre, à infuser le dextrose (sucre) et l'insuline. Des échantillons sanguins sont prélevés avant de débiter les infusions. Après 10 minutes, une injection de dextrose vous est donnée par un cathéter en 2 minutes. Des échantillons sanguins sont prélevés aux 2 minutes pour les 10 premières minutes suivantes. Par la suite, des échantillons sanguins seront prélevés toutes les 10 minutes jusqu'à 60 minutes après l'injection du dextrose. Ensuite, nous débutons simultanément l'infusion d'insuline et de dextrose pour éviter une diminution du sucre dans votre sang. Nous mesurerons, aux 10 minutes, votre taux de sucre pour s'assurer qu'il est stable et ce, pendant 3 heures. Pendant le test, vous devrez demeurer couché(e) mais, si vous le désirez, vous pourrez boire de l'eau. Dans les minutes qui suivent la fin du test, votre corps reprendra ses fonctions habituelles et vos taux d'insuline et de glucose reviendront à la normale. Nous nous assurerons de ce retour à la normale en vérifiant votre taux de sucre et en vous servant un repas avant votre départ.

Au total, une quantité d'environ 262 ml de sang (un peu plus d'une tasse) sera prélevée. Nous évaluerons dans vos échantillons sanguins les niveaux de plusieurs marqueurs impliqués dans l'obésité.

D. Perte de poids (24 semaines)

Cette période s'échelonne sur 24 semaines où vous aurez à venir à l'IRCM 6 fois (1 fois par 4 semaines). Au cours de ces rencontres, on vous pèsera et vous rencontrerez une diététiste afin de vous enseigner un programme nutritionnel adapté à vos besoins et à vos habitudes alimentaires. À la troisième visite, la diététiste réévaluera vos besoins énergétiques par une nouvelle mesure de la dépense énergétique par calorimétrie indirecte. Ces 24 semaines serviront à perdre de 5 - 10 % de votre masse corporelle. Un contact téléphonique sera fait les semaines où vous ne viendrez pas à l'IRCM. La diète sera une diète équilibrée comportant tous les groupes d'aliments et conforme aux recommandations de Santé Canada. À la dernière visite reliée à la perte de poids, on vous demandera de nous remettre un deuxième journal alimentaire de 3 jours référant à la période de perte de poids. Vous serez ensuite conseillé(e), par la diététiste, sur la façon de maintenir votre poids stable pour les 4 prochaines semaines. (N.B. si vous étiez sous traitement pour l'hypertension avant votre inclusion dans l'étude, votre pression artérielle sera prise à chaque visite de la période de perte de poids pour s'assurer que vous demeurez éligible à demeurer dans l'étude selon les critères d'inclusion/exclusion mentionnés plus bas.)

E. Stabilisation du poids corporel post-intervention (4 semaines)

Le but de cette période est de stabiliser votre poids en acquérant des habitudes alimentaires saines pour le maintien de votre perte de poids. Un poids stable après la perte de poids est indispensable pour interpréter les examens décrits à la section F. Vous serez pesé(e) à trois reprises avec une semaine d'intervalle entre chaque visite.

F. Composition corporelle, dépense énergétique au repos et sécrétion et sensibilité à l'insuline post-intervention (6 heures)

Durant ces 6 heures, toutes les mesures de composition corporelle, dépense énergétique au repos et sécrétion et sensibilité à l'insuline mentionnées dans la section C seront répétées.

Résumé des visites au cours de l'étude

Visite	Calendrier	Description de la visite à l'IRCM	Durée
A. Dépistage			
1	Temps 0	Examen médical. Formulaire de consentement. Prise de sang (24 mL) et mesure de poids, taille, tension artérielle Pour vérifier votre éligibilité	1h00
B. Stabilisation de poids (4 semaines)			
2	1 sem	Pesée (tension artérielle)* Examen médical et rencontre nutritionnelle	90 min
3	2 sem	Pesée (tension artérielle)* Remise du journal alimentaire 3 jours de départ rempli par le patient	10 min
4	3 sem	Pesée Tension artérielle et/ou prise de sang (5 mL) – Pour réévaluer votre éligibilité*	10 min
C. Composition corporelle, dépense énergétique au repos et sécrétion et sensibilité à l'insuline			
5	4 sem	Pesée (tension artérielle)* Composition corporelle (DEXA scan, tour de taille et des hanches) Dépense énergétique (calorimétrie indirecte) Sécrétion et sensibilité à l'insuline (Botnia clamp) (262 mL)	6 heures
D. Perte de poids (24 semaines)			
6	5 sem	Pesée (tension artérielle)* Intervention nutritionnelle pour perte de poids	1 heure
7	9 sem	Pesée (tension artérielle)* Suivi diététique	30 min
8	13 sem	Pesée (tension artérielle)* Dépense énergétique (calorimétrie indirecte) Réajustement de l'intervention nutritionnelle	1 heure
9	17 sem	Pesée (tension artérielle)* Suivi diététique	30 min
10	21 sem	Pesée (tension artérielle)* Suivi diététique	30 min
11	25 sem	Pesée (tension artérielle)* Suivi diététique	30 min
12	29 sem	Pesée (tension artérielle)* Remise du journal alimentaire 3 jours après perte de poids rempli par le patient Intervention nutritionnelle pour le maintien du poids	1 heure
E. Stabilisation du poids corporel post-intervention (4 semaines)			
13	30 sem	Pesée	10 min
14	31 sem	Pesée	10 min
15	32 sem	Pesée	10 min
F. Composition corporelle, dépense énergétique, et sécrétion/sensibilité à l'insuline post-intervention			
16	33 sem	Pesée Composition corporelle (DEXA scan, tour de taille et des hanches) Dépense énergétique (calorimétrie indirecte) Sécrétion et sensibilité à l'insuline (Botnia clamp) (262 mL)	6 heures

*Seulement pour les sujets qui étaient sous un traitement qui a été cessé pour le temps de l'étude par le médecin avant l'inclusion

Risques et inconvénients

Votre participation à l'étude comporte quelques risques.

Risques

DEXA-scan

Le risque de ces tests se situe au niveau de l'exposition aux rayons X. Cette exposition est faible et se chiffre à 0,03 millirem pour le DEXA, ce qui est inférieur à l'exposition ambiante naturelle pour une journée. Le médecin de l'étude s'assurera que votre temps total d'exposition aux radiations pour l'année en cours ne dépasse pas le maximum permis.

Calorimétrie

Les inconvénients de ce test sont associés au casque de plexiglas qui constitue un espace restreint. Il est également important de demeurer totalement inactif pendant toute la durée des mesures (15 minutes). Le débit d'air frais circulant sous le casque est 3 à 5 fois supérieur à vos besoins, et le casque peut être retiré à tout moment puisqu'il est seulement déposé sur vous.

Clamp

L'insertion de cathéter pour les prélèvements pourrait causer un léger inconfort. Des ecchymoses (bleus) ou plus rarement des étourdissements (malaise vagal) peuvent survenir. Durant le test, vous pourriez ressentir un inconfort au niveau des cathéters, mais la mobilisation est souvent suffisante pour l'éliminer. Il n'y a pas de risque d'allergie avec l'insuline que nous infusions, car il s'agit de la même hormone que celle que notre corps produit. Au cours des clamps, si la glycémie devenait trop basse (hypoglycémie), vous pourriez présenter les symptômes suivants : fatigue, vision embrouillée, palpitations, faim, nervosité, transpiration, tremblements et céphalées. Si l'hypoglycémie n'était pas corrigée, il pourrait en résulter une confusion, même une perte de conscience. Si une hypoglycémie survenait, du glucose vous serait infusé immédiatement afin de rétablir votre taux de sucre. Un tel incident est peu probable puisque votre glycémie est mesurée à toutes les 5- 10 minutes. Dans les heures qui suivent ce test environ 10% des sujets peuvent ressentir de la fatigue. Afin de minimiser ce risque nous vous donnons un repas et nous surveillons votre taux de sucre avant votre départ. Au cours des années 2003-2009 nous avons réalisé plus de 200 clamps, aucun sujet n'a présenté d'hypoglycémie au cours du clamp. Par contre environ 10% des sujets ont mentionné de la fatigue pendant quelques heures à la suite de cette procédure.

Intervention nutritionnelle

Il est possible que vous ressentiez des changements d'humeur pendant la perte de poids. Des études ont démontré autant de changements positifs (bien-être) que négatifs (dépression et diminution de l'estime de soi) pendant des périodes de perte de poids.

Risques socioéconomiques

Le bilan initial du projet comporte le dépistage de maladies telles que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle ou l'excès de cholestérol dont la découverte précoce permet une prise en charge adaptée. Néanmoins, la déclaration de ces maladies est dans certains cas obligatoire (ex : diabète de type 2 pour la Société d'Assurance Automobile du Québec) et dans d'autres cas pourrait modifier vos conditions d'assurabilité (ex : coûts d'une assurance voyage).

Bénéfices

En participant au test du dépistage du diabète (glycémie à jeun), vous serez informé(e) de votre niveau de tolérance au glucose et de votre bilan biologique. Il est fort probable que la découverte d'un diabète le plus tôt possible soit utile pour votre santé. En cas de découverte d'un diabète ou de valeurs biologiques anormales justifiant une prise en charge médicale rapide, nous organiserons, si vous acceptez, la prise en charge médicale requise, en collaboration avec votre médecin traitant ou le

spécialiste approprié, et vous ne pourrez pas participer à la suite de l'étude. Si vous le désirez, une copie des résultats d'examens pourra vous être remise et/ou transmise à votre médecin traitant.

De plus, la participation à cette étude vous offre la possibilité d'obtenir d'autres informations sur plusieurs paramètres de votre santé: votre dépense énergétique, votre composition corporelle, votre oxydation de matière grasses, des éléments de votre santé cardiovasculaire. Vous aurez l'opportunité de participer à un programme de perte de poids supervisé par une équipe médicale. Nous vous remettrons un document synthétisant les principaux résultats qui présentent un intérêt pour votre santé (taux de sucre, graisses dans le sang, pression artérielle, nombre de calories dépensées au repos, etc.). Nous espérons aussi que les résultats obtenus nous permettront de faire avancer l'état de nos connaissances dans le domaine de l'obésité et éventuellement d'en faire profiter la société.

Critères d'inclusion

- Avoir un indice de masse corporelle (IMC) $> 27 \text{ kg/m}^2$
- Être âgé(e) entre 45 et 74 ans
- Pour les femmes, avoir un statut de ménopause confirmé (FSH $\geq 30 \text{ U/l}$)
- Être non-fumeur
- Être sédentaire (faire < 2 heures d'exercice physique encadré (ex; club de sport) par semaine)
- Boire < 2 consommations d'alcool /jour
- Avoir un taux sanguin (sérum) de l'apoB $\geq 1.2 \text{ g/L}$ pour être inclus dans le groupe hyperapoB (48 sujets) ou de l'apoB $< 1.2 \text{ g/L}$ pour être inclus dans le groupe normoapoB (48 sujets). Les taux de l'apoB vont être vérifiés pendant les visites de dépistage et le clamp.

Critères d'exclusion

- Être à risque élevé de maladie cardiovasculaire ($\geq 20\%$ calculé selon le Framingham Risk Score)
- Être diabétique de type 1 ou 2 ou avoir une glycémie à jeun $> 7.0 \text{ mmol/L}$
- Pour les sujets sans traitement contre l'hypertension, avoir une pression systolique $> 160 \text{ mmHg}$ ou une pression diastolique $> 100 \text{ mmHg}$
- Pour les sujets sous traitement contre l'hypertension, avoir une pression systolique $> 140 \text{ mmHg}$ ou une pression diastolique $> 90 \text{ mmHg}$
- Souffrir ou avoir souffert d'évènement cardiovasculaire (ACV, attaque ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angine, insuffisance cardiaque...)
- Souffrir ou avoir souffert de :
 - maladies inflammatoires chroniques (lupus, arthrite rhumatoïde...)
 - cancer au cours des 3 dernières années
- Souffrir d'une maladie thyroïdienne non traitée
- Être claustrophobe
- Être anémique - Hb $< 120 \text{ g/L}$
- Créatinine $> 100 \mu\text{mol/L}$
- Souffrir d'une dysfonction hépatique – AST/ALT > 3 fois la limite supérieure de la normale
- Anomalies de la coagulation sanguine

- Suivre présentement¹:
 - Remplacement hormonal (sauf les hormones thyroïdiennes à dose stable)
 - Corticostéroïdes systémiques
 - Antipsychotique – médication psycho-active
 - Anticoagulothérapie
 - Perte de poids
 - Agonistes adrénergiques
- Abus d'alcool ou de drogues connus
- Dépasser le total de radiation admissible annuellement (avoir été soumis à des examens de scan et/ou tomographie dans la dernière année ou prévoir l'être) selon le jugement du médecin impliqué dans l'étude.
- Manque de temps pour participer à l'étude (33 semaines)
- Toutes autres conditions médicales ou psychologiques selon jugement de l'investigateur

De plus, si vous étiez sous une médication contre l'hypertension et qu'elle a été arrêtée pour la période de l'étude, vous ne pourrez demeurer dans l'étude si votre pression systolique > 160 mmHg ou diastolique > 100 au cours d'une des visites de l'étude. Si vous étiez sous une médication contre l'hyperlipidémie et qu'elle a été arrêtée pour la période de l'étude, vous ne pourrez demeurer dans l'étude si les LDL-cholestérol > 5 mmol/L à la visite 4. Dans ces 2 cas, l'un des médecins de l'étude vous réintroduira la médication et vous ne pourrez pas participer à l'étude.

Clause de responsabilité

Si, par la suite de votre participation à cette étude, il survenait un incident attribuable aux interventions médicales requises, il n'y a pas d'autre type de compensation prévu que ce qui est normalement couvert par votre assurance-maladie. Le D^r Rabasa-Lhoret, le D^r Robert Dufour et le D^r Pierre Larochelle disposent des assurances requises à la fois pour leur pratique médicale, leurs activités et procédures de recherche. Cependant, en signant le présent formulaire vous ne renoncez à aucun des droits garantis par la loi, ni libérez les chercheurs de leurs responsabilités légales et professionnelles.

Confidentialité

Les sujets participants à cette étude seront identifiés par un code numérique spécifique. En aucun moment votre nom ne sera divulgué. Lors de présentations de résultats à des réunions scientifiques ou lors de publications, vous serez identifié(e) uniquement par votre code numérique. Le décodage ne pourra être fait que par le chercheur principal ou par une personne déléguée par ce dernier. Cependant, il est possible qu'un délégué du Comité d'éthique de l'Institut de recherches cliniques de Montréal consulte votre dossier de recherche incluant les données médicales, de même que votre formulaire de consentement, afin de s'assurer que l'étude est faite selon le protocole et qu'elle respecte les règles d'éthique. Avec votre consentement, nous pourrions transmettre les résultats des tests à votre médecin traitant.

Les échantillons de votre sang seront conservés à l'Institut de recherches cliniques de Montréal, sous la responsabilité de Drs May Faraj et Rémi Rabasa-Lhoret pour la durée d'analyse et de publication complète du projet de recherche (10 ans après la fin du projet). En aucun cas, ces échantillons ne peuvent être vendus à qui que ce soit (ex. industrie, chercheur).

¹ Le médecin établira si les médicaments que vous prenez peuvent interférer avec l'étude. Il vous sera demandé de faire imprimer par votre pharmacien votre liste de médicaments et de l'amener avec vous pour la visite médicale. Ne pas oublier de mentionner les produits naturels que vous prenez car ils peuvent aussi interférer avec l'étude.

Selon les normes en vigueur, les données doivent être conservées pour une durée de 10 ans pour fin de vérification. En cas de l'arrêt de l'étude, les échantillons seront détruits et les données déjà collectées conservées pour fin de vérification ultérieure (10 ans).

Liberté de participation et de retrait de l'étude

Votre participation à cette étude est tout à fait volontaire. Vous êtes donc libre d'accepter ou de refuser d'y participer et vous pouvez vous retirer de l'étude en tout temps, sur simple avis verbal, sans que cela n'affecte les traitements auxquels vous avez droit, ni ne nuise aux relations avec votre médecin. La chercheuse s'engage à vous faire connaître tout nouveau développement qui pourrait influencer votre décision de participer à l'étude. En cas de retrait, toutes les données vous concernant rassemblées au cours de cette étude pourront être utilisées et ce afin de garantir l'intégrité de l'étude. Vous pourrez également demander la destruction de vos échantillons.

Indemnité

Vos frais de déplacement par transport en commun et de stationnement vous seront remboursés. Les tests effectués seront gratuits pour tous les participants.

Possibilités de commercialisation

L'analyse de votre échantillon sanguin pourrait contribuer à la création de produits commerciaux, par exemple des médicaments contre l'obésité ou le diabète. Par contre, même si par le biais de votre participation à cette étude vous contribuez à l'élaboration d'un produit, vous ne pourrez en retirer aucun bénéfice monétaire ou financier.

Personnes-ressources

Vous pouvez obtenir plus de renseignements concernant l'étude ou sur votre participation en communiquant avec :

- La D^{re} May Faraj au [REDACTED]
- Le Dr Rémi Rabasa-Lhoret au [REDACTED] Le Dr Robert Dufour au [REDACTED] ou le Dr Pierre Larochelle au [REDACTED]

Vous pouvez obtenir de l'aide médicale 24 heures/24 en téléphonant au service de messages aux médecins du CHUM au [REDACTED]. Le service des messages peut joindre le D^r Rabasa-Lhoret en tout temps. Le Dr Rabasa-Lhoret est aussi joignable par courriel : [REDACTED]

- La coordonnatrice de l'étude: Annie Tardif au [REDACTED] poste # [REDACTED] ou par courriel [REDACTED]
- La diététiste de l'étude : Sonia Fortin au [REDACTED] poste # [REDACTED]
- La D^{re} Madeleine Roy, membre du Comité d'éthique, au [REDACTED] s'il a des questions en tant que sujet de recherche.

Consentement

Je déclare avoir pris connaissance du présent formulaire de consentement. Je reconnais que la nature et le déroulement du projet de recherche m'ont été expliqués, qu'on a répondu à toutes mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision. Je comprends en quoi consiste ma participation à cette étude et j'accepte volontairement et librement d'y participer. En signant le présent formulaire, je ne renonce à aucun de mes droits légaux ni ne libère le chercheur, le médecin, l'hôpital ou le commanditaire de leur responsabilité civile et professionnelle.

Nom du participant	
Signature du participant	
Date	

Je consens à ce que les résultats de cette recherche, qui sont pertinents à mon suivi médical, soient transmis à mon médecin traitant.

Oui :

Non :

Déclaration du chercheur

J'ai expliqué la nature, le but, les procédures, les avantages et les risques de la présente étude. J'ai répondu à toutes les questions qui m'ont été posées. Je crois que le sujet comprend pleinement mes explications et que son consentement a été donné librement.

Nom du chercheur	D ^{re} May Faraj ou D ^r Rémi Rabasa-Lhoret ou D ^r Robert Dufour ou Dr Pierre Laroche
Signature du chercheur	
Date	

Distribution du formulaire de consentement

- Remettre une copie originale au patient.
- Garder une copie originale au dossier de la clinique de l'IRCM.
- Garder une copie originale aux dossiers de la chercheuse.