

Université de Montréal

**Le lien entre l'apoB plasmatique et le risque de diabète de type 2 chez les individus
obèses : un défaut de clairance des gras diététiques**

par Valérie Lamantia

Département de nutrition, Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine en vue de
l'obtention du grade de Maîtrise en nutrition

février, 2015

© Valérie Lamantia, 2015

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :
**Le lien entre l'apoB plasmatique et le risque de diabète de type 2 chez les individus
obèses : un défaut de clairance des gras diététiques**

Présenté par :
Valérie Lamantia

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Stéphanie Fulton, président-rapporteur

Dr May Faraj, directrice de recherche

Dr Dominique Garrel, membre du jury

Résumé

OBJECTIF: L'apoB plasmatique prédit le diabète de type 2 chez l'humain. Une clairance ralentie des triglycérides (TG) favorise la lipotoxicité et la résistance à l'insuline (RI). Nous avons démontré *ex vivo* que les LDL, forme majeure d'apoB-lipoprotéines, altèrent le stockage des gras dans le tissu adipeux blanc (TAB) humain. Nous émettons l'hypothèse que le lien reliant l'apoB plasmatique à la RI et l'hyperinsulinémie est médié par un retard de clairance des gras diététiques.

MÉTHODE/RÉSULTATS: Nous avons examiné la sécrétion d'insuline (SI), puis la RI lors d'un test de tolérance au glucose intraveineux suivi d'un clamp hyperinsulinémique-euglycémique chez des sujets obèses normoglycémiques (N=29, 45%hommes, indice de masse corporelle (IMC) \geq 27kg/m², 45-74ans, post-ménopausés). La clairance des TG diététiques a été mesurée suivant l'ingestion d'un repas gras marqué au ¹³C. La fonction d'une biopsie de TAB (à jeun) a été mesurée comme la capacité à stocker un substrat de ³H-TG. L'apoB était de 1,03 \pm 0,05g/L et corrélait avec la RI, la 2^{ième} phase de SI, un délai de clairance des TG diététiques et une réduction de la fonction du TAB. Un retard de clairance des TG diététiques était associé à la RI et la 2^{ième} phase de SI. Une correction pour la clairance des TG diététiques ou la fonction du TAB a éliminé l'association entre l'apoB et la RI et la 2^{ième} phase de SI.

CONCLUSION: L'association entre l'apoB plasmatique et la RI et la SI chez les sujets obèses est médiée par une clairance ralentie des gras diététiques et une dysfonction du TAB.

MOTS-CLÉS: ApoB, clairance postprandiale des triglycérides, tissu adipeux, résistance à l'insuline, sécrétion d'insuline.

Abstract

OBJECTIVE: Plasma apoB predicts type 2 diabetes in humans. Delayed TG clearance promotes lipotoxicity and insulin resistance (IR). We demonstrated *ex vivo* that LDL, the major form of apoB-lipoproteins, impairs human white adipose tissue (WAT) fat storage. We hypothesized that the link between plasma apoB, IR and hyperinsulinemia is mediated through delayed dietary fat clearance.

METHODS/RESULTS: We examined insulin secretion (IS) and IR during a intravenous-glucose tolerance test followed by a hyperinsulinemic-euglycemic clamp in normoglycemic obese (N=29, 45%men, body mass index (BMI) \geq 27kg/m², 45-74yrs, postmenopausal). Dietary TG clearance was measured after the ingestion of a ¹³C-triolein-labeled high-fat meal. The function of a fasting WAT biopsy was measured as the ability to store a ³H-TG substrate. Plasma apoB averaged 1.03 \pm 0.05g/L, and correlated with IR, 2nd phase IS, delayed dietary TG clearance and reduced WAT function. Moreover, delayed dietary TG clearance was associated with higher IR and 2nd phase IS. Correcting for dietary TG clearance or WAT function eliminated the association of plasma apoB with IR and 2nd phase IS.

CONCLUSION: The association of plasma apoB with IR and IS in obese subjects is mediated by delayed dietary fat clearance and WAT dysfunction.

Keywords: ApoB, triglycerides postprandial clearance, adipose tissue, insulin resistance, insulin secretion.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract.....	iv
Table des matières	v
Liste des tableaux	vii
Liste des figures.....	ix
Liste des abréviations	x
Remerciements	xii
Chapitre I : Introduction	1
I.1. Obésité.....	1
I.2. Diabète de type 2.....	1
Chapitre II: Revue de la littérature	3
II.1 Métabolisme normal	3
II.1.1 Régulation du métabolisme par l'insuline	3
a. Sécrétion d'insuline	3
b. Sensibilité à l'insuline	5
II.1.2 Métabolisme des glucides.....	6
a. Digestion et absorption	6
b. Métabolisme postprandial.....	6
c. Métabolisme à jeun.....	7
II.1.3 Métabolisme des gras.....	7
a. Digestion et absorption	7
b. Lipoprotéines.....	8
c. Métabolisme postprandial des triglycérides	9
d. Métabolisme à jeun des triglycérides	10
II.1.4. Rôle du tissu adipeux blanc sain.....	11
II.2. Métabolisme anormal.....	12
II.2.1. Résistance à l'insuline, hyperinsulinémie et dysglycémie.....	12
II.2.2 Dyslipoprotéinémie.....	14
II.2.3 Dysfonction du tissu adipeux blanc sous-cutané	16

a. Caractéristiques du tissu adipeux blanc sous-cutané dysfonctionnel	16
b. Conséquences de la dysfonction du tissu adipeux blanc sous-cutané	18
c. Mécanismes potentiels de la dysfonction du tissu adipeux blanc sous-cutané.....	20
Chapitre III : Problématique, objectifs et hypothèses.....	21
III.1. Problématique.....	21
III.2. Objectifs et hypothèses.....	23
Chapitre IV : Méthodologie et population d'étude.....	24
IV.1. Population étudiée	24
IV.2. Protocole et méthodologie de l'étude.....	25
IV.2.1. Mesure de composition corporelle	25
IV.2.2. Mesures sanguines.....	25
IV.2.3. Mesure de la sécrétion et sensibilité à l'insuline.....	26
IV.2.4. Mesure de la clairance postprandiale des gras	28
IV.2.5. Mesure de la fonction du tissu adipeux blanc	31
IV.3. Analyses statistiques.....	31
Chapitre V : Résultats.....	32
I.1. Caractéristiques des sujets.....	32
I.2. Association de l'apoB plasmatique avec la sensibilité et sécrétion d'insuline	32
I.3. Association de l'apoB plasmatique avec le délai de clairance postprandiale des gras et la dysfonction du tissu adipeux blanc.....	33
I.4. Association de la clairance postprandiale des gras et la dysfonction du tissu adipeux blanc avec la sensibilité et sécrétion d'insuline.....	34
I.5. Le retard de clairance postprandiale des gras et la dysfonction du tissu adipeux blanc comme intermédiaires dans la relation de l'apoB plasmatique avec la sensibilité et sécrétion d'insuline	35
Chapitre VI : Discussion.....	37
Chapitre VII : Conclusion.....	46
Bibliographie	47
Tableaux	xiii
Figures	xxviii
Annexes	xxxiii

Liste des tableaux

Tableau I.	Caractéristiques des principales lipoprotéines.....	xiii
Tableau II	Déroulement de l'étude.....	xiv
Tableau III.	Composition nutritionnelle et isotopique du repas en fonction de la surface corporelle.....	xv
Tableau IV.	Mesures anthropométriques, lipidiques, de sensibilité et sécrétion d'insuline, de clairance postprandiale des gras et de fonction du tissu adipeux blanc dans la population étudiée.....	xvi
Tableau V.	Corrélations de Pearson reliant les caractéristiques aux indices de sensibilité et sécrétion d'insuline dans la population étudiée	xviii
Tableau VI.	Régression linéaire partielle des indices de sensibilité et sécrétion d'insuline avec l'apoB plasmatique corrigée pour l'adiposité dans la population étudiée.....	xx
Tableau VII.	Régression linéaire partielle de la clairance postprandiale des gras et la fonction du tissu adipeux blanc avec l'apoB plasmatique corrigée pour l'adiposité dans la population étudiée.....	xxi
Tableau VIII.	Régression linéaire partielle des indices de sensibilité et sécrétion d'insuline avec la clairance postprandiale des gras totaux corrigée pour l'adiposité dans la population étudiée.....	xxii
Tableau IX.	Régression linéaire partielle des indices de sensibilité et sécrétion d'insuline avec la clairance postprandiale des gras diététiques corrigée pour l'adiposité dans la population étudiée.....	xxiii
Tableau X.	Régression linéaire partielle des indices de sensibilité et sécrétion d'insuline avec la fonction du tissu adipeux blanc corrigée pour l'adiposité dans la population étudiée.....	xxiv
Tableau XI.	Régression linéaire partielle des marqueurs de sensibilité et sécrétion d'insuline avec l'apoB plasmatique corrigée pour l'adiposité et la clairance postprandiale des gras totaux dans la population étudiée.....	xxv
Tableau XII.	Régression linéaire partielle des marqueurs de sensibilité et sécrétion d'insuline avec l'apoB plasmatique corrigée pour l'adiposité et la	

	clairance postprandiale des gras diététiques dans la population étudiée.....	xxvi
Tableau XIII.	Régression linéaire partielle des marqueurs de sensibilité et sécrétion d'insuline avec l'apoB plasmatique corrigée pour l'adiposité et la fonction du tissu adipeux blanc dans la population étudiée.....	xxvii

Liste des figures

Figure 1.	Relation hyperbolique entre la sensibilité et la sécrétion d'insuline.....	5
Figure 2.	Métabolisme postprandial des gras lors d'une dysfonction du tissu adipeux.....	22
Figure 3.	Hypothèses.....	23
Figure 4.	Déroulement du clamp Botnia.....	28
Figure 5.	Corrélations de Pearson reliant l'apoB plasmatique aux indices de sensibilité et sécrétion d'insuline dans la population étudiée.....	xxviii
Figure 6.	Corrélations de Pearson reliant l'apoB plasmatique à la clairance postprandiale des gras et la fonction du tissu adipeux blanc dans la population étudiée.....	xxix
Figure 7.	Corrélations de Pearson reliant la clairance postprandiale des gras totaux aux indices de sensibilité et de sécrétion d'insuline.....	xxx
Figure 8.	Corrélations de Pearson reliant la clairance postprandiale des gras diététiques aux indices de sensibilité et sécrétion d'insuline.....	xxxi
Figure 9.	Corrélations de Pearson reliant la fonction du tissu adipeux blanc aux indices de sensibilité et sécrétion d'insuline.....	xxxii

Liste des abréviations

^3H -lipides: Lipides marqués dans le tissu adipeux qui sont le produit de l'hydrolyse et de la captation du substrat de triglycérides marqués (fonction du tissu adipeux)

Acyl-CoA: Acyl-Coenzyme A

AGNE: Acides gras non estérifiés

AMPcyclique: Adénoside monophosphate cyclique

ApoB: Apolipoprotéine B

apoC: Apolipoprotéine C

ASC_{10min}C-peptide: Première phase de sécrétion de C-peptide

ASC_{10min}SI: Première phase de sécrétion d'insuline

ASC_{50min}C-peptide: Deuxième phase de sécrétion de C-peptide

ASC_{50min}SI: Deuxième phase de sécrétion d'insuline

ASC_{60min}C-peptide: Sécrétion de C-peptide totale

ASC_{60min}SI: Sécrétion d'insuline totale

ASC_{6h} $^0\text{ }^{13}\text{CO}_2$ expiré: Oxydation postprandiale des gras diététiques

ASC_{6h} ^{13}C -AGNE: Clairance postprandiale des acides gras non estérifiés diététiques

ASC_{6h} ^{13}C -TG: Clairance postprandiale des triglycérides diététiques

ASC_{6h}TG: Clairance postprandiale des triglycérides totaux

ATP: Adénosine triphosphate

CE: Esters de cholestérol

CETP: Protéine de transfert des esters de cholestérol

Clamp HIEC: Clamp hyperinsulinémique euglycémique

DAG: Diacylglycérols

DbT2: Diabète de type 2

DEXA: Absorptiométrie biphotonique à rayons X

FCM: Facteurs de couplage métaboliques

GIR: Débit d'infusion de glucose à l'état d'équilibre (sensibilité à l'insuline)

Glut: Transporteur de glucose

HDL: Lipoprotéines de haute densité

HDL-C: HDL-cholestérol

HSL: Lipase hormosensible
IDL: Lipoprotéines de densité intermédiaire
IL-1 β : Interleukine-1 β
IMC: Indice de masse corporelle
IRCM: Institut de Recherches Cliniques de Montréal
IRMS: Spectrophotométrie de masse à ratio isotopique
TTGIV: Test de tolérance au glucose intraveineux
LDL: Lipoprotéines de basse densité
LDL-C: LDL-cholestérol
LPL: Lipoprotéine lipase
M/I: Débit d'infusion de glucose à l'état d'équilibre normalisé pour l'insulinémie
(sensibilité à l'insuline)
MAG: Monoacylglycérols
MTP: *Microsomal triglyceride transfer protein*
RI: Résistance à l'insuline
SI: Sécrétion d'insuline
TAB: Tissu adipeux blanc
TG: Triglycérides (ou gras)
LRT: Lipoprotéines riches en triglycérides
VLDL: Lipoprotéines de très basse densité

Remerciements

J'aimerais remercier tous les participants et participantes de l'étude qui ont généreusement offert leur temps et leur collaboration pour le bon déroulement du projet de recherche.

Je remercie grandement **Dre May Faraj** de m'avoir offert un environnement stimulant, un support inconditionnel et dévoué, ainsi que d'innombrables possibilités d'apprentissage.

Je remercie **Maître Simon Bissonnette** d'avoir effectué la totalité des expériences *ex vivo* sur les échantillons de tissu adipeux et pour ses nombreux enseignements durant lesquels il a fait preuve d'une patience et d'une générosité remarquables.

Je remercie **Maître Nathalie Saint-Pierre**, infirmière responsable de l'ensemble des tests cliniques. Son travail d'une fiabilité hors pair a été indispensable pour la tenue des clamps Botnia.

J'aimerais remercier **Diane Migneault**, qui a effectué les analyses par spectrométrie de masse des isotopes stables. Son expertise et son travail méticuleux ont été essentiels.

J'aimerais remercier **Dany Gauthier** pour sa coordination consciencieuse du projet de recherche et son soutien moral irremplaçable.

Je remercie **Dr Hanny Wassef**, véritable mentor des étudiants du laboratoire, qui m'a offert ses judicieux conseils autant sur le plan pratique que moral.

Je remercie tous les membres présents ou passés du laboratoire de Dre May Faraj qui ont été impliqués d'une quelconque façon dans le projet de recherche incluant **Yannick Cyr** et **Dr. Danny Gauvreau**.

Je remercie aussi le **Dr Rabasa-Lhoret et son équipe**, pour leur aide et leur coopération dans la réalisation de ce projet.

Finalement j'aimerais aussi remercier **Dr Alexis Baass, Dr Robert Dufour, Dr Michel Chrétien, Dr Pierre Larochelle et Dr Yves Berthiaume** pour implication sur différents plans, notamment le recrutement, l'évaluation médicale, les biopsies de tissu adipeux et la supervision des différentes procédures.

Chapitre I : Introduction

I.1. Obésité

L'obésité se caractérise par un excès de masse grasseuse. Elle est reconnue comme une épidémie mondiale, touchant plus de 500 millions d'adultes, selon les statistiques de l'Organisation mondiale de la santé (1). En 2006, les coûts de l'embonpoint et de l'obésité au Canada ont été estimés à 6 billions de dollars (2). L'indice de masse corporelle (IMC) est un outil utilisé pour définir le niveau d'obésité et évaluer le risque pour la santé associé au poids corporel. L'embonpoint se définit par un $IMC \geq 25,0$ et est associé à un risque augmenté de problèmes de santé. Quant à l'obésité, elle se définit par un $IMC \geq 30,0$ et est associée à un risque élevé de problèmes de santé (3, 4).

Un gain de poids s'observe lorsque les apports alimentaires dépassent la dépense énergétique (5). La consommation d'aliments de haute densité énergétique couplée à la sédentarité peut expliquer une telle balance énergétique positive et éventuellement mener à l'obésité. Également, certains gènes pourraient prédisposer au développement de l'obésité.

Il est admis que l'obésité entraîne de nombreuses complications. Une méta-analyse a démontré qu'il existe une association entre l'obésité et l'incidence de diabète de type 2 (DbT2), de plusieurs types de cancer, de maladies cardiovasculaires, d'asthme, de maladies de la vésicule biliaire, d'ostéoarthrite et de maux de dos chroniques (6). D'autres maladies chroniques peuvent survenir telles que la stéatose hépatique non-alcoolique évoluant vers la cirrhose hépatique et le syndrome des ovaires polykystiques. Également, peuvent s'ajouter des difficultés psychosociales reliées à l'image corporelle (3). La multitude des pathologies secondaires au surpoids peut expliquer l'association reliant l'obésité et l'embonpoint à la mortalité toutes causes confondues observée dans la population blanche adulte (7).

I.2. Diabète de type 2

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 347 millions de personnes sont atteintes du diabète et cette maladie engendre 1,5 million de décès par année (8). Le DbT2 est le plus fréquent, représentant 90% des cas de diabète. Au Canada, on assiste à une hausse de la prévalence de

diabète qui est aujourd'hui estimée à 6,8% de la population (9).

Le DbT2 se manifeste par une hyperglycémie chronique. Il survient lors d'un défaut de sécrétion d'insuline (SI) et d'une résistance à l'action de l'insuline (résistance à l'insuline; RI), cette hormone qui normalement permet l'homéostasie du glucose sanguin. Le diagnostic de DbT2 peut être posé si un des critères suivants est présent : une glycémie à jeun $\geq 7,0$ mmol/L, un taux d'hémoglobine glyquée $\geq 6,5\%$, une glycémie $\geq 11,1$ mmol/L deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose et une glycémie aléatoire $\geq 11,1$ mmol/L. En l'absence d'hyperglycémie symptomatique, une seconde épreuve de laboratoire est nécessaire pour confirmer le diagnostic (9). Le traitement du DbT2 s'avère primordial afin d'éviter les complications microvasculaires (rétinopathie, neuropathie et néphropathie), ainsi que les complications macrovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et artériopathie périphérique) (9).

Le DbT2 est associé à la fois à une multitude de facteurs de risque modifiables ou immuables, pour ne nommer que les principaux. D'une part, l'obésité surtout abdominale, la dyslipidémie athérogène (cholestérol faible dans les lipoprotéines de haute densité (HDL), triglycérides (TG) élevés) et l'hypertension, des paramètres influencés par le mode de vie, sont associés à un risque augmenté de DbT2. D'autre part, il est reconnu que le bagage génétique, incluant l'hérédité et les modifications épigénétiques, joue un rôle important. Plus précisément, l'âge (≥ 40 ans), les antécédents familiaux et certaines origines ethniques (ex. : Aborigènes, Africains, Asiatiques et Hispaniques) accroissent le risque de DbT2. Également, l'apparition d'un prédiabète, d'un diabète gestationnel ou la délivrance d'un enfant macrosome constituent des signes précurseurs d'un défaut métabolique (9).

Malgré que l'obésité soit un facteur de risque important de DbT2, un faible pourcentage d'individus obèses développent éventuellement cette maladie, soit 10-20% (5, 10). Découvrir ce qui augmente le risque de DbT2 chez certains individus obèses serait une précieuse information dans l'optique de prévenir cette maladie.

Chapitre II: Revue de la littérature

II.1 Métabolisme normal

II.1.1 Régulation du métabolisme par l'insuline

L'insuline joue un rôle primordial dans le métabolisme des glucides et des gras (tel que détaillé ultérieurement). Elle est sécrétée lorsque la glycémie s'élève ou après le repas, le pic apparaissant 30 à 60 minutes après un repas mixte (5). Bien que la SI nécessite une élévation de la glycémie au-delà de 5 mM, elle peut également être augmentée par la présence d'acides aminés, d'acides gras non estérifiés (AGNE) ou de corps cétoniques et être influencée par différentes hormones ou neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine, le *glucagon-like peptide-1*, le glucagon, etc (11, 12). Elle permet de rétablir la glycémie entre 4,0 et 6,0 mmol/L, soit les valeurs normales à jeun (12). Il s'agit d'une hormone anabolisante qui maintient la glycémie normale en stimulant l'utilisation ou le stockage des substrats énergétiques (5). Elle est produite par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas lorsque le précurseur proinsuline est clivé en insuline et en C-peptide en quantité équimolaire (13). La demie-vie du C-peptide étant plus longue que celle de l'insuline (20 – 30 contre 3 – 5 minutes), sa mesure est souvent utilisée pour évaluer la SI endogène. L'insuline agit sur le muscle, le foie, le tissu adipeux blanc (TAB) et le centre de contrôle de la satiété dans l'hypothalamus (5, 11, 12). Notons que le glucagon, produit par les cellules α du pancréas et sécrété lors du jeûne, contribue aussi à l'homéostasie de la glycémie à titre d'hormone contre-régulatrice (11, 12).

a. Sécrétion d'insuline

La SI est biphasique. La première phase est rapide et représente les 5-10 premières minutes. Concernant la deuxième phase, elle est plus lente, mais prolongée; elle persiste jusqu'à 30-60 minutes après l'apparition du stimulus (11, 12). Il est suggéré que la première phase de SI fait intervenir des granules d'insuline déjà disposées à la membrane plasmique et prêtes à être relâchées, tandis que la deuxième phase implique le recrutement de granules d'insuline stockées plus profondément dans la cellule. Cependant, ce modèle demeure controversé. Un groupe de recherche a récemment proposé une hypothèse opposée selon laquelle les deux phases de SI impliqueraient le recrutement de granules qui fusionneraient avec la membrane plasmique sans s'y arrêter (14).

La SI est déclenchée par une cascade de signalisation suivant l'augmentation de la glycémie (11, 12). D'abord, le glucose pénètre dans la cellule β par le biais des transporteurs de glucose (GLUT) 2. Puis, il est métabolisé par la phosphorylation oxydative dans la mitochondrie. Ceci amène une élévation du ratio adénosine triphosphate (ATP)/adénosine diphosphate, qui induit une dépolarisation de la membrane plasmique par la fermeture des canaux de potassium, suivie de l'ouverture des canaux de calcium, permettant l'entrée de calcium. S'ensuit alors la fusion des vésicules d'insuline avec la membrane plasmique (exocytose).

Il existe également une voie d'amplification de la SI qui implique l'activation du métabolisme oxydatif mitochondrial et la production d'ATP par l'intermédiaire de facteurs de couplage métaboliques (FCM). Ces FCM sont générés par des voies métaboliques distinctes utilisant comme substrat le glucose, les acides aminés ou les AGNE, mais étroitement couplées au métabolisme oxydatif mitochondrial. Certains FCM agissent comme régulateurs (ex : citrate, malonyl-coenzyme A, glutamate, nucléotides adénine), d'autres comme effecteurs (ex : ATP, adénosine monophosphate cyclique (AMPc), nicotinamide adénine dinucléotide phosphate, espèces réactives de l'oxygène) dans la voie de signalisation de SI.

La SI est influencée par différents nutriments. Les glucides modulent la SI grâce au couplage de la glycolyse et des cycles du pyruvate avec la phosphorylation oxydative mitochondriale, entre autres via le transfert de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate et l'échange d'intermédiaires du cycle de Krebs (11). Également, les cellules β exprimeraient des récepteurs de glucides (*sweet taste receptors*) qui joueraient un rôle direct dans la SI (12). Quant aux AGNE, ils entraînent une production de molécules de signalisation lipidique telles que les acyl-coenzyme A (acyl-CoA) à longues chaînes et les diacylglycérols (DAG). L'exposition aiguë à ces molécules augmente la production pancréatique d'insuline (12). Ces molécules dérivent premièrement d'une accumulation de lipides cytosoliques incapables de transférer à la mitochondrie dû à l'inhibition de l'activité de la carnitine palmityl transférase secondaire à l'augmentation de la production de malonyl-CoA. Aussi, ces molécules proviennent du cycle glycérolipides/AGNE travaillant simultanément à estérifier et hydrolyser les lipides. Finalement, les lipides activent des récepteurs couplés aux protéines G, pouvant

ainsi stimuler directement la SI (12, 15). L'ingestion de protéines peut aussi influencer la SI, tel que mentionné précédemment. Malgré cela, nous omettrons de discuter du métabolisme des protéines vu les objectifs spécifiques de ce mémoire.

b. Sensibilité à l'insuline

L'insuline engendre une voie de signalisation pour permettre la captation du glucose. Celle-ci débute par la liaison de l'insuline à son récepteur qui amène une phosphorylation du substrat 1 du récepteur insuline, permettant l'activation de la phosphoinositide 3-kinase. Plusieurs intermédiaires interviennent pour finalement déclencher la translocation du GLUT4 à la membrane plasmique qui est responsable de la captation du glucose (16).

Chez l'individu en santé, la SI s'ajuste au degré de résistance à l'insuline (RI) selon une relation hyperbolique de façon à maintenir la glycémie normale (17). De cette façon, une hausse compensatrice de la SI permet de pallier à une augmentation de la RI, qui survient par exemple chez l'individu obèse (5).

Figure 1. Relation hyperbolique entre la sensibilité et la sécrétion d'insuline.

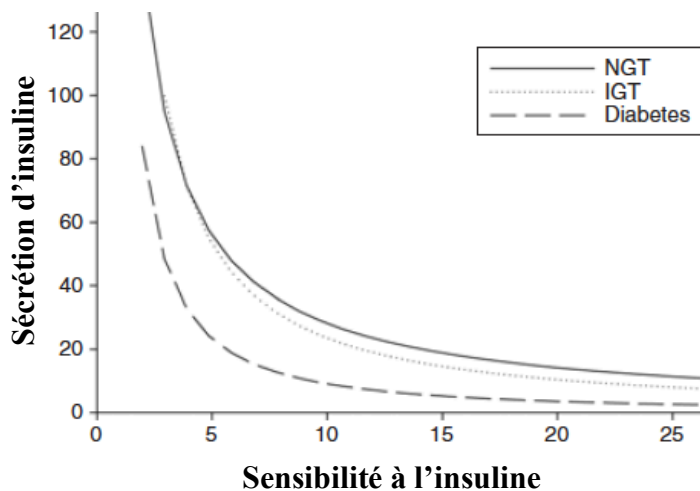


Figure 1: Dans une population de femmes, le produit de la sécrétion d'insuline (mesurée lors d'un test oral de tolérance au glucose) et de la sensibilité à l'insuline (indice de Matsuda) diminue progressivement partant des sujets normo-tolérants au glucose (NGT) (212), vers les intolérants au glucose (IGT) (193), puis les DbT2 (104) ($p < 0,001$), appuyant un déclin de la fonction des cellules β pancréatiques. Adapté de (18).

II.1.2 Métabolisme des glucides

a. Digestion et absorption

Selon les recommandations canadiennes, l'apport alimentaire en glucides des adultes devrait représenter 45-65% de l'apport énergétique, ceux-ci se présentant sous différentes formes telles que les polysaccharides (amidon et glycogène), les disaccharides (lactose et sucrose) et les monosaccharides (glucose et fructose) (19, 20).

La digestion des glucides est entamée par l' α -amylase. Cette enzyme sécrétée dans la salive effectue 30-40% de la digestion avant d'être désactivée au contact de l'acide dans l'estomac (19). À l'entrée du petit intestin, l' α -amylase pancréatique est sécrétée et poursuit la digestion des glucides en générant des disaccharides ou des oligosaccharides. Ceux-ci seront hydrolysés par des disaccharidases incrustées dans la bordure en brosse de l'intestin. Les monosaccharides entrent dans l'entérocyte par transport actif couplé au sodium grâce aux cotransporteurs sodium-glucose 1, à l'exception du fructose qui emploie la diffusion facilitée via les transporteurs GLUT5. Du côté basolatéral, tous les monosaccharides traversent dans la circulation sanguine par diffusion facilitée médiée par les transporteurs GLUT2.

b. Métabolisme postprandial

À l'état postprandial, la SI stimule le stockage et l'oxydation du glucose de façon à rabaisser la glycémie jusqu'à des valeurs normales (5, 12, 21). À titre de témoin, on observe une augmentation du quotient respiratoire à l'état postprandial ce qui indique une hausse de l'utilisation oxydative des glucides par rapport aux autres nutriments (5). Plus spécifiquement, le muscle répond à l'insuline en augmentant la captation et l'oxydation du glucose et en stimulant la synthèse de glycogène, soit la forme de réserve du glucose dans l'organisme. Notons que le muscle est responsable de la majorité de la captation de glucose à l'état postprandial (70% du glucose converti en glycogène musculaire (22)). Dans le foie, l'insuline stimule la synthèse de glycogène et inhibe la néoglucogenèse, c'est-à-dire la synthèse de glucose à partir de précurseurs non-glucidiques. Dans le TAB, l'insuline stimule la captation de glucose et le stockage sous forme de glycérol dans les molécules de TG.

c. Métabolisme à jeun

À l'état de jeûne, différentes voies métaboliques stimulées par plusieurs hormones ou neurotransmetteurs, tel que le glucagon, permettent maintenir une glycémie stable (23). Le glucose circulant est l'unique carburant du cerveau à l'exception des corps cétoniques, produits dérivés des AGNE, qui sont utilisés surtout lors du jeûne prolongé. D'abord, le corps stimule la glycogénolyse, c'est-à-dire la libération de glucose à partir de la dégradation du glycogène dans le muscle squelettique et le foie. Contrairement au foie, le muscle ne possède pas la glucose-6-phosphatase, ce qui l'empêche de relâcher le glucose en circulation. Durant le jeûne, le corps stimule aussi la néoglucogenèse, c'est-à-dire la production de glucose à partir du lactate et de l'alanine issu du métabolisme du muscle, du glycérol issu de la lipolyse du TAB ou des acides aminés issus de l'hydrolyse des protéines du muscle. La néoglucogenèse s'effectue majoritairement dans le foie, mais aussi dans les reins (5-10% de la néoglucogenèse) (21).

II.1.3 Métabolisme des gras

a. Digestion et absorption

L'apport alimentaire en gras (ou TG) devrait se limiter à 25-35% de l'apport énergétique chez l'adulte canadien (20). Cependant, près de 25% des Canadiens consomment des gras en excès. Les TG sont constitués d'une molécule de glycérol et de trois chaînes d'acides gras dont les propriétés métaboliques diffèrent notamment selon le nombre d'insaturations (19). La digestion des TG débute par l'action de la lipase linguale sécrétée dans la bouche et l'estomac, ainsi que celle de la lipase gastrique sécrétée dans l'estomac (19). À l'entrée du duodénum, environ 15% de la digestion s'est effectuée. L'arrivée des aliments dans le duodénum stimule la sécrétion d'enzymes pancréatiques (lipases et estérases) et de sels biliaires. Les sels biliaires forment des micelles en entourant les gouttelettes lipidiques, c'est-à-dire par émulsion (24). Ce phénomène augmente la surface de contact et ainsi l'interaction avec les enzymes pancréatiques. La lipase pancréatique, une fois activée grâce à l'action de la colipase et de la trypsine, hydrolyse les TG en AGNE et monoacylglycérols (MAG). Similairement, des AGNE sont détachés par l'estérase pancréatique (ou carboxyl ester hydrolase) et la phospholipase A₂, provenant respectivement des esters de cholestérol (CE) et des phospholipides. Les AGNE

quittent les micelles pour traverser la bicouche lipidique de la membrane apicale des entérocytes soit par diffusion ou par transport médié par des protéines (19, 24). Plusieurs transporteurs protéiques ont été identifiés comme candidats pour le transport des AGNE à travers la membrane apicale des entérocytes, notamment *la fatty acid translocase* (ou récepteurs *scavenger* CD36), *les fatty acid transport proteins 2 et 4* et *la fatty acid-binding protein*. Également, on croit que le cholestérol peut être absorbé et excrété par la bordure en brosse, respectivement, via les transporteurs *Niemann-Pick C1-like 1* et les *ATP-binding cassette transporters*. Quant aux AGNE à chaînes moyennes, étant amphipatiques, ils sont facilement captés par les entérocytes, puis directement transférés dans la circulation sanguine liés à l'albumine, sans nécessiter l'action des sels biliaires ni l'incorporation dans les chylomicrons.

b. Lipoprotéines

Certains lipides étant insolubles en solution aqueuse, ils sont transportés dans le sang dans les lipoprotéines décrites au **Tableau I** (5, 24-27). Les plus hydrophobes tels que les TG et les CE sont placés au cœur des lipoprotéines et enrobés d'une couche amphipatique composée de phospholipides, de cholestérol libre et de protéines nommées apolipoprotéines. Il existe plusieurs classes de lipoprotéines qui se distinguent par leur densité et leur composition lipidique et protéique : les chylomicrons, les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les HDL. À débiter par la formation des chylomicrons dans l'entérocytes, les MAG et les AGNE à longue chaîne sont assemblés de façon à reconstituer des TG (19, 24, 26, 28). Ceux-ci sont attachés à l'apolipoprotéine B (apoB)-48 par le biais de la *microsomal triglycérides transfer protein* (MTP) pour former des chylomicrons. Ces lipoprotéines pénètrent dans la circulation lymphatique, puis rejoignent la circulation sanguine via le conduit thoracique.

Les apolipoprotéines permettent le transport des lipides dans le sang, en contribuant à la solubilité des lipoprotéines, et régulent le métabolisme des lipides (5, 25). L'apolipoprotéine B (apoB), qui constitue le centre d'intérêt de ce mémoire, se loge sur les lipoprotéines athérogènes, soit les chylomicrons, VLDL, IDL, LDL et Lp(a), pour un ratio d'une particule

par lipoprotéine (27, 29, 30). La mesure de l'apoB plasmatique indique, donc le nombre de lipoprotéines athérogènes en circulation. Elle regroupe les deux formes, soit l'apoB48 incorporée dans les chylomicrons et sécrétée par l'intestin suite à l'ingestion d'un repas gras et l'apoB100 incorporée dans les VLDL, IDL et LDL et sécrétée par le foie. Environ 90% des apoB se logent sur les LDL chez les sujets en santé (27, 31, 32). L'apoB100 comporte un site de liaison pour le récepteur LDL permettant la captation des lipoprotéines porteuses par les tissus (25, 27).

c. Métabolisme postprandial des triglycérides

Globalement, les niveaux de TG postprandiaux sont déterminés par la vitesse de production, de catabolisme et de clairance des lipoprotéines riches en TG (LRT), c'est-à-dire les chylomicrons et les VLDL (33). Les TG contenus dans les chylomicrons sont hydrolysés par l'action de la lipoprotéine lipase (LPL) pour générer des AGNE et du glycérol (ou des MAG) (34). Cette enzyme est sécrétée par les cellules parenchymateuses telles que les adipocytes et les myocytes et agit à la surface des cellules endothéliales vasculaires où la *glycosylphosphatidylinositol-anchored highdensity lipoprotein binding protein 1* permet l'ancrage des chylomicrons. L'apolipoprotéine C (apoC) II agit comme activateur obligatoire alors que l'apoCI et l'apoCIII inhibent l'action de la LPL. Bien que des études *in vitro* et *in vivo* chez la souris appuient une action inhibitrice sur la LPL des *angiopoietin-like proteins 3* et *4*, leur fonction physiologique demeure incertaine considérant leur impact opposé sur le profil lipidique humain (35). Les chylomicrons vont également échanger des TG pour des CE en provenance des LDL et des HDL sous l'action de la protéine de transfert des CE (CETP) (25, 26, 33). Les résidus de chylomicrons, pauvres en TG et enrichis en CE, sont captés par le foie et clairés de la circulation grâce à la liaison de l'apolipoprotéine E aux LDL récepteurs, aux *LDL receptor related protein* ou à des protéoglycanes à la surface des cellules.

L'insuline est une hormone régulatrice majeure pour la clairance des TG diététiques. Au début de la période postprandiale, l'insuline active la LPL du TAB, alors qu'elle inhibe la LPL du muscle. Ceci permet d'augmenter l'hydrolyse, la captation et le stockage des TG diététiques au niveau du TAB, afin de diminuer la compétition des AGNE diététiques avec le glucose

pour l'oxydation au niveau du muscle et finalement de réduire la glycémie (5). Dans le foie, l'insuline stimule la synthèse de TG et la synthèse de novo d'AGNE (36). La SI postprandiale supprime aussi la lipolyse, le processus d'hydrolyse des gouttelettes lipidiques de TG dans le TAB, ce qui entraîne une chute de la concentration plasmatique d'AGNE. La concentration d'AGNE remonte souvent à un niveau supérieur à l'état de jeûne dans les six heures suivant le repas dû en majorité à une baisse de l'insulinémie (37). Les AGNE sont captés en priorité par le TAB ou circulent liés à l'albumine, puis peuvent être captés par d'autres organes tels que le muscle ou le foie. (5, 25, 38). Alors que la captation d'AGNE par le TAB est près de 100% une heure après le repas, elle diminue à 10-30% six heures après le repas entraînant une dispersion des AGNE (*spillover*) (5, 37, 39). Une explication plausible serait la plus faible capacité du TAB à capter les AGNE lorsque la lipolyse augmente conjointement avec la baisse d'insulinémie (37).

d. Métabolisme à jeun des triglycérides

La formation de VLDL est requise pour le transport des TG endogènes d'origine hépatique (25, 26). Il existe trois sources d'AGNE utilisées pour la synthèse de TG hépatiques : les résidus de chylomicrons, les AGNE plasmatiques et la synthèse de novo d'AGNE (40, 41). La MTP permet de lier les lipides à l'apoB, cette dernière étant dégradée en l'absence d'une quantité suffisante d'AGNE (40). La production d'apoB et la sécrétion de VLDL sont inhibées par l'insuline (en période postprandiale) afin de prévenir la compétition avec les chylomicrons pour la clairance par les tissus périphériques.

La clairance des VLDL s'effectue par des mécanismes similaires à ceux des chylomicrons (40). Les VLDL-TG sont hydrolysés par la LPL et échangés pour des CE en provenance des LDL et des HDL grâce à l'action de la CETP. Les VLDL s'appauvrissent en TG et deviennent plus petits et plus denses pour former des IDL. Ceux-ci peuvent alors être clairés de la circulation à la manière des résidus de chylomicrons ou convertis en LDL par le biais de la lipase hépatique par l'hydrolyse du contenu en TG et en phospholipides (42). Chez les individus sains, environ 60 à 80% des LDL sont clairés de la circulation sanguine grâce à la liaison de l'apoB-100 aux LDL-récepteurs permettant l'internalisation. Les LDL-récepteurs

sont présents dans presque tous les tissus du corps. Le restant des LDL sont internalisés suite à la liaison avec des *LDL receptor-related protein*, des récepteurs *scavenger* ou d'autres voies métaboliques (25).

À jeun, des AGNE sont relâchés en circulation en provenance de deux sources (5, 25, 37). La première est l'hydrolyse des TG du TAB stimulée par les glucocorticoïdes, les catécholamines et le glucagon et inhibée par l'insuline. La deuxième est l'hydrolyse des TG des VLDL sous l'action de la LPL. À l'état de jeûne, l'activité de la LPL diminue dans le TAB, tandis qu'elle augmente dans le muscle squelettique et cardiaque pour permettre la libération d'AGNE à partir des VLDL servant à l'oxydation (5). Les AGNE sont captés et servent à la production d'énergie par la bêta-oxydation et le cycle de Krebs dans presque tous les tissus à l'exception du cerveau. En période de jeûne prolongé, le cerveau peut ainsi se nourrir de glucose, en priorité sur les autres tissus, ou de corps cétoniques, soit des produits de dégradation des AGNE. La concentration plasmatique d'AGNE est maintenue à l'équilibre entre 0,1 et 0,8 mM grâce à la captation et l'oxydation dans les tissus périphériques (5, 43).

La lipolyse des TG endogènes stockés dans le TAB est initiée lorsque les TG sont hydrolysés par *l'adipose triglyceride lipase* (43-45). Subséquemment, la lipase hormonosensible (HSL) hydrolyse les DAG en MAG, qui sont ensuite coupés par la MAG lipase pour générer du glycérol et des AGNE. Ces AGNE peuvent alors être oxydés par le TAB ou redirigés vers d'autres tissus, liés à l'albumine. À jeun, la liaison des catécholamines aux adrénorécepteurs active en chaîne l'adénylate cyclase, l'AMPc, puis la protéine kinase A. L'activation de la protéine kinase A permet la phosphorylation de la HSL et de la périlipine qui engendre la lipolyse (43). La périlipine non phosphorylée protège la gouttelette lipidique en formant une barrière d'accès aux lipases, c'est-à-dire la HSL et *l'adipose triglyceride lipase* (33, 43). À l'inverse, la SI postprandiale inhibe la lipolyse via l'activation de la phosphoinositide 3-kinase et de la voie de la protéine kinase B qui abaisse les niveaux d'AMPc (33).

II.1.4. Rôle du tissu adipeux blanc sain

Dans ce mémoire, nous nous concentrerons sur la fraction du TAB la plus efficace dans le

métabolisme des gras, soit le TAB sous-cutané superficiel. Sachons toutefois qu'il existe trois types de tissu adipeux chez l'humain : le blanc, le brun et le beige (46). Le TAB a pour rôle premier de stocker l'énergie sous forme de TG dans des gouttelettes lipidiques occupant 90% du volume cellulaire (43). Il constitue également une couche de protection thermique. Il se loge soit au niveau sous-cutané, au niveau interne viscéral ou au niveau interne non-viscéral. Une couche de muscle squelettique entourant les viscères délimite le TAB sous-cutané du TAB interne. Additionnellement, le TAB sécrète une grande variété d'adipokines influençant le métabolisme et la RI (5, 33, 43). À l'échelle cellulaire, le TAB est constitué d'adipocytes matures, mais aussi d'une fraction stroma-vasculaire qui comprend des préadipocytes, des cellules immunitaires, des cellules endothéliales, des fibroblastes, etc (47).

Le tissu adipeux brun se distingue du TAB par son contenu plus riche en mitochondries et son expression plus élevée de la *thermogenin uncoupling protein* lui permettant, comme fonction première, de produire de la chaleur plutôt que de l'ATP à partir des substrats énergétiques de façon à maintenir la température corporelle (48). Chez l'adulte, l'accumulation de tissu adipeux brun est largement moindre comparativement au blanc. Quant au tissu adipeux beige, il représente l'émergence d'adipocytes possédant un potentiel thermogénique à l'intérieur du TAB (46).

II.2. Métabolisme anormal

II.2.1. Résistance à l'insuline, hyperinsulinémie et dysglycémie

La RI se définit par la perte de la sensibilité à l'action de l'insuline qui affecte les tissus périphériques et hépatiques. Ainsi, l'action inhibitrice de l'insuline sur la néoglucogenèse hépatique et la lipolyse du TAB et son action stimulatrice sur la captation du glucose par les tissus périphériques se trouvent atténuées. La RI est surtout reliée à un défaut de captation postprandiale du glucose au niveau du muscle squelettique qui reflète principalement une diminution de l'activité de la glycogène synthase, mais également un défaut de transport/phosphorylation et d'oxydation du glucose (21). Des études chez des sujets DbT2 ont démontré une réduction de la vitesse de synthèse du glycogène musculaire suivant l'infusion de glucose marqué (22) et une hausse de la production hépatique de glucose associé

à l'état de RI du foie (49).

Le surplus pondéral s'accompagne d'une hausse de la RI (5, 50). L'individu résistant à l'insuline, mais normotolérant au glucose, se présente avec un état hyperinsulinémique. L'hyperinsulinémie est attribuée à une augmentation de la SI en compensation à une hausse de la RI visant à maintenir une glycémie normale. Elle peut aussi être secondaire à une réduction de la clairance de l'insuline, qui s'effectue majoritairement dans le foie (14, 51). Le degré de RI a été associée positivement avec la SI et négativement avec la clairance de l'insuline dans un groupe de femmes non DbT2 (51) et d'individus atteints du syndrome métabolique (52). Au final, ces altérations métaboliques s'accompagnent de plusieurs défauts au niveau du métabolisme des glucides, mais aussi des lipides (tel que décrit ultérieurement), et constituent des facteurs de risque pour le développement éventuel du DbT2.

Parmi les individus résistants à l'insuline, ceux qui deviennent DbT2 sont ceux dont les cellules β du pancréas sont incapables de maintenir le contrôle glycémique par une hausse compensatoire de la SI contrairement aux individus non DbT2 (14, 21, 43, 49, 53, 54). Ainsi, le DbT2 apparaît lorsque deux défauts sont présents : une RI dans les tissus périphériques et un défaut de SI qui résulte d'une perte de fonction et/ou d'une mort des cellules β du pancréas (21, 43). Une abolition presque complète de la première phase ainsi qu'une atténuation de la deuxième phase de SI sont rapportées chez les DbT2 (11, 14, 55). De plus, chez les DbT2, la présence de dépôts d'amyloïde dans les îlots de Langerhans pourrait expliquer l'accélération de l'apoptose et la réduction de la masse de cellules β chez ces patients (21, 56, 57). Ce remodelage qui réduit la masse des cellules β s'associe à une diminution de la tolérance au glucose. Également, les individus intolérants au glucose auraient une perte de 50-75% de la fonction des cellules β qui s'accentuerait avec la progression du DbT2 (21). Des travaux de recherche chez la souris ont démontré qu'une réduction chimique ou chirurgicale du volume des cellules β s'accompagne d'une adaptation cellulaire qui permet d'empêcher une hausse de la glycémie à jeun et de la première phase de SI. Malgré la controverse encore d'actualité, ces résultats suggèrent que la dysfonction plutôt que la mort des cellules β serait plus déterminante pour le développement du DbT2 (14).

II.2.2 Dyslipoprotéinémie

La dyslipoprotéinémie est un terme général utilisé pour décrire une dysrégulation du métabolisme des lipoprotéines et apolipoprotéines plasmatiques. Les plus communes dyslipoprotéinémies associées aux sujets avec obésité, RI, syndrome métabolique et DbT2 sont l'hyperapoB, l'hypertriglycéridémie, les LDL petits et denses et les faibles niveaux de HDL-cholestérol (HDL-C) (27).

L'hyperapobetalipoprotéinémie se définit par un nombre élevé d'apoB-lipoprotéines mesuré par l'apoB plasmatique. Elle se caractérise avant tout par une élévation du nombre de particules LDL et VLDL conjointement avec une élévation des niveaux d'apoB plasmatique ($\geq 1,20$ g/l) (58). De plus, on observe des niveaux de TG plasmatiques élevés ($> 1,5$ mmol/l), mais tout de même inférieurs à 6 mmol/l du fait que les chylomicrons ou les résidus sont moins augmentés que les VLDL. Les concentrations de TG se trouvent augmentées autant à jeun qu'en période postprandiale chez les individus obèses (59-63) ou résistants à l'insuline (59, 61, 63-65). Ces dyslipoprotéinémies sont secondaires à de nombreuses anomalies du métabolisme des lipides, tel que décrit ci-dessous.

L'hyperapobetalipoprotéinémie se caractérise davantage par une élévation du nombre de VLDL plutôt que du nombre de chylomicrons (27). Toutefois, chez des hommes atteints du syndrome métabolique en comparaison à des contrôles sains, une hausse de la production de chylomicrons-TG à l'état postprandial a tout de même été observée (63). Une hausse de la sécrétion intestinale de chylomicrons peut être due à la résistance à l'action inhibitrice de l'insuline sur la production de chylomicrons (66) (67). Autrement, elle peut provenir d'un flux élevé d'AGNE (68), d'une lipogenèse élevée ou d'un stockage élevé de TG dans l'entérocyte. De plus, l'étude d'un modèle de souris DbT2 (26) ou d'explants intestinaux d'humains résistants à l'insuline (69) a démontré une hausse de l'expression des transporteurs d'influx de cholestérol, une baisse des transporteurs d'efflux de cholestérol et une hausse de l'activité de la MTP normalement inhibée par l'insuline, des modifications pouvant favoriser la production intestinale de chylomicrons. À titre d'exemple, le récepteur *scavenger* CD36, effectuant le transport des AGNE à travers la membrane apicale des entérocytes, est davantage exprimé en

situation d'obésité génétique et de DbT2.

À l'état postprandial, une plus haute sécrétion de VLDL-TG a été démontrée dans un groupe de DbT2 (70) et d'hommes atteints du syndrome métabolique (63), qui affecte surtout les larges VLDL (VLDL₁) (40). Un premier mécanisme justifiant la production supérieure de VLDL est la RI, sachant qu'elle pourrait réduire la dégradation de l'apoB normalement stimulée par l'insuline (25, 58) (26). À l'appui, les concentrations TG postprandiaux sont associées à l'hyperinsulinémie à jeun (37, 67). L'accumulation de lipides dans le foie constitue un deuxième mécanisme potentiel, du fait qu'elle stabilise l'apoB au niveau post-translational de façon à promouvoir la sécrétion de VLDL. Cet excès de lipides peut provenir d'une lipogenèse hépatique élevée (71), d'un stockage hépatique élevé de TG ou d'un flux élevé d'AGNE ou de LRT (63, 72). Justement, le défaut de suppression de sécrétion de VLDL₁ corrèle avec un contenu élevé en lipides dans le foie et un défaut de suppression des niveaux d'AGNE plasmatiques (73).

Conjointement avec l'augmentation de la production des LRT (chylomicrons et VLDL), une réduction de la clairance postprandiale de ces LRT peut également expliquer l'hyperapoB et l'hypertriglycéridémie lors de l'hyperapobetalipoprotéïnémie. La vitesse de catabolisme des résidus de chylomicrons semble plus faible chez les femmes post-ménopausées atteintes du DbT2 (74), bien qu'inchangée chez les hommes atteints du DbT2 (70) ou du syndrome métabolique (63). Le retard de clairance postprandiale des chylomicrons pourrait provenir d'une réduction de l'activité de la LPL et de la lipase hépatique, d'une réduction des niveaux d'apolipoprotéine E nuisant à la captation par le foie des résidus de chylomicrons et d'une hausse de la compétition pour l'hydrolyse par la LPL et la liaison aux récepteurs hépatiques dus aux niveaux élevés de VLDL (26).

L'hyperapobetalipoprotéïnémie est associée à la formation de LDL petits et denses. En situation d'hypertriglycéridémie, d'obésité ou de DbT2, le foie produit de hautes concentrations de larges VLDL riches en TG (25). Ceci, ajouté à la réduction de la clairance des LRT, augmente la quantité de TG dans les VLDL et chylomicrons. S'ensuit une augmentation de l'échange de TG pour des CE avec les LDL et les HDL par la CETP (25, 26,

75). Ainsi, les LDL devenus enrichis en TG seront de meilleurs substrats pour la LPL et la lipase hépatique (40). De cette façon, ils formeront des LDL pauvres en lipides, petits et denses, qui sont moins aptes à se lier aux LDL récepteurs. Les LDL petits et denses sont aussi davantage sujets à l'oxydation et à l'infiltration dans la paroi des vaisseaux, favorisant le développement de l'athérosclérose.

Le niveau de HDL-cholestérol est typiquement abaissé en situation d'hypertriglycéridémie. À titre d'explication, l'hypertriglycéridémie postprandiale stimule l'échange de lipides par la CETP (33, 58). Les HDL se retrouvent déplétés en cholestérol et enrichis en TG ce qui facilite le catabolisme des HDL par la lipase hépatique et accélère leur clairance. Effectivement, l'insulinémie à jeun a été associée inversement aux niveaux de HDL-C, indépendamment de l'IMC, dans une population d'hommes (67).

II.2.3 Dysfonction du tissu adipeux blanc sous-cutané

a. Caractéristiques du tissu adipeux blanc sous-cutané dysfonctionnel

Un des mécanismes proposés pour expliquer les anomalies métaboliques évoluant vers le diabète de type 2 est la dysfonction du TAB. Dans ce mémoire, nous ferons allusion surtout à la fonction de stockage des TG lorsqu'il sera question de la dysfonction du TAB. On désigne le TAB de dysfonctionnel lorsqu'il est incapable de répondre aux besoins métaboliques et de coordonner d'une part la lipogenèse à l'état postprandial et d'autre part la lipolyse à l'état de jeûne. Ce trouble métabolique entraîne des niveaux élevés d'apoB, de TG et de LDL petits et denses et des niveaux faibles de HDL-C, ce qui équivaut aux plus communes dyslipoprotéinémies associées aux sujets avec obésité, RI, syndrome métabolique et DbT2 (33). Cet état est aussi associé à une inflammation chronique, bien que le lien de causalité demeure incertain.

Les sujets avec un TAB dysfonctionnel ont une réduction de la clairance postprandiale des TG diététiques par le TAB (33). Cette anomalie s'observe chez certains sujets obèses (59-61) et chez les sujets résistants à l'insuline (64). Ce défaut de lipogenèse dans le TAB pourrait provenir d'une diminution du transport stimulé par l'insuline du glucose (précurseur du

glycérol incorporé dans les TG) ou de l'activité des enzymes *diglyceride acyltransferase* stimulés par l'insuline (5, 61). De plus, cela peut s'expliquer par une réduction de l'activité de la LPL au niveau du TAB normalement stimulée par l'insuline chez les individus obèses (59, 76) et les individus résistants à l'insuline (5, 33, 65). En contrepartie, les personnes obèses avec une RI ont une activité de la LPL augmentée au niveau du muscle à l'état postprandial (5, 33, 76). Également, les concentrations élevées d'AGNE observées chez les sujets obèses peuvent expliquer en partie l'inhibition de l'activité de la LPL au niveau du TAB, étant donné qu'il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que les AGNE nuisent à l'ancrage de la LPL à la surface des cellules endothéliales (5).

À l'état postprandial, les personnes obèses semblent présenter une plus faible suppression de la lipolyse en réponse à une même dose d'insuline, par unité de masse adipeuse (73, 77). Cependant, la relâche d'AGNE postprandiale se trouve diminuée chez des hommes obèses considérant leur état hyperinsulinémique, toujours exprimée par unité de masse adipeuse (61). Les concentrations plasmatiques totales d'AGNE, à l'état postprandial, sont augmentées chez les sujets obèses (59) ou équivalentes chez les sujets obèses (61) ou atteints du syndrome métabolique (63), ce qui découle probablement de l'effet de la masse adipeuse dans sa totalité.

D'un autre côté, à l'état de jeûne, le TAB dysfonctionnel s'avère inapte à augmenter la lipolyse pour alimenter les tissus périphériques. De façon plus détaillée, une résistance à la stimulation de la lipolyse par les catécholamines a été remarquée chez les adipocytes de sujets en surpoids avec RI comparés aux sujets minces sains (45, 78, 79). De plus, l'expression génique (61) et protéique (45) de la HSL est moindre dans le TAB de sujets obèses par rapport à des sujets sains, possiblement en partie due à l'inflammation chronique (80). De plus, il résulte une diminution de la relâche d'AGNE à jeun par le TAB, exprimée par unité de masse adipeuse, chez des sujets obèses (61, 81) ou insulino-résistants (64), tous hyperinsulinémiques. Toutefois, on n'observe aucune différence au niveau des concentrations plasmatiques d'AGNE à jeun chez des sujets obèses (61), insulino-résistants (64) ou atteints du syndrome métabolique (63), comparativement à des sujets sains, probablement dû à l'effet cumulatif du surplus de masse adipeuse observé dans ces populations.

Mentionnons qu'un dérèglement de la sécrétion d'adipokines par le TAB pourrait jouer un rôle dans le développement d'une dysfonction du TAB. Par exemple, l'adiponectine favorise la sensibilité à l'insuline et l'oxydation des gras dans les myocytes C2C12 (82) et la clairance des VLDL (26, 33, 83, 84). Son expression se trouve réduite chez les personnes obèses (33). Un traitement à la leptine chez des individus lipodystrophiques améliore la RI et réduit l'accumulation de gras dans le foie et le muscle (85), possiblement via un effet modulateur sur le *peroxisome proliferator-activated receptor γ* (16, 33).

b. Conséquences de la dysfonction du tissu adipeux blanc sous-cutané

L'importance d'un TAB fonctionnel en prévention cardio-métabolique s'avère évidente si l'on s'intéresse à la lipodystrophie, c'est-à-dire l'incapacité à stocker le gras normalement sous forme de TG dans le TAB sous-cutané. Les individus atteints de cette pathologie ou les modèles de souris lipodystrophiques sont atteints de troubles métaboliques sévères tels qu'une RI, une hypertriglycéridémie, une hyperglycémie, une hyperinsulinémie et une accumulation de gras ectopique dans le muscle et le foie (3, 5, 84, 86-88). Également, ils sont davantage à risque de développer le DbT2 (84, 86, 88). De concert avec ces observations, l'implantation chirurgicale de TAB sous-cutané renverse les troubles métaboliques cités précédemment (3, 5, 16, 84, 87).

Le TAB sous-cutané dysfonctionnel étant incapable de stocker les lipides efficacement, ceux-ci vont former des dépôts de gras ectopiques dans les tissus tels que le foie, le muscle squelettique, le cœur, le pancréas, etc. L'exposition à des niveaux élevés de lipides est néfaste pour ces cellules (3, 86) et peut affecter la signalisation de l'insuline et le transport du glucose stimulé par l'insuline, un phénomène nommé lipotoxicité décrit ci-dessous (16, 89). À l'appui, l'accumulation de graisse au niveau des hanches, principalement sous-cutanée, a été associée à un risque inférieur d'infarctus du myocarde, lorsque corrigé pour l'IMC (3, 37, 90), alors qu'une relation inverse existe avec le tour de taille comme marqueur de graisse viscérale.

Débutant par le muscle squelettique, le contenu en TG de cet organe a été associé à la RI (5, 16, 91). Il est suggéré que les métabolites des lipides DAG et acyl-CoA dans les cellules

musculaires entraînent une phosphorylation en sérine plutôt qu'en tyrosine de substrat 1 du récepteur insuline (43) qui inhibe la voie de signalisation de l'insuline (5, 16, 33, 43, 89, 92-94). Également, les lipides génèrent des céramides qui altèrent la captation de glucose médiée par l'insuline et la synthèse de glycogène via l'inhibition de la voie de la protéine kinase B (5, 43, 93, 95). Aussi, une élévation des AGNE plasmatiques suivant l'infusion de lipides altère la sensibilité à l'insuline chez l'humain (96). On reconnaît qu'ils inhibent l'oxydation du glucose et la synthèse de glycogène dans le muscle et stimulent la synthèse de TG intramusculaires, ainsi que les conséquences sous-jacentes (5, 21, 43). Notons que les effets néfastes des AGNE sur le muscle semblent impliquer la liaison aux récepteurs de type *toll* (97) et un défaut mitochondrial (21, 43, 98-100).

Dans le foie, l'accumulation de gras a été associée à une perte de l'action inhibitrice de l'insuline sur la néoglucogenèse hépatique (21) et une RI (16, 73, 101). Cette association pourrait être médiée par la formation de métabolites toxiques tels que des DAG ou acyl-CoA comme au niveau musculaire. Un flux élevé d'AGNE arrivant au foie contribue à augmenter la RI de cet organe en altérant la capacité de l'insuline à inhiber la glycogénolyse et en réduisant la clairance hépatique de l'insuline (5, 33, 84).

Spécifiquement dans le pancréas, il est admis que l'accumulation de TG intracellulaires dans le pancréas nuit à la fonction des cellules β (5, 101) en générant des espèces réactives de l'oxygène pro-inflammatoires surtout en présence d'une hyperglycémie (12). Également, les céramides sont des métabolites lipidiques reconnus pour leur effet toxique sur les cellules β (12). Alors que l'exposition aiguë (<6 h) aux AGNE génèrent des acyl-CoA à longues chaînes et des DAG qui agissent comme stimuli pour la production d'insuline, tel que mentionné à la section II.1.1 (12), l'exposition chronique (≥ 48 h) réduit cette SI (5, 21, 102). Les AGNE nuiraient à la fonction des cellules β par plusieurs mécanismes : une baisse du transport du glucose médié par le GLUT2, de l'oxydation du glucose (12), de la prolifération au profit de l'apoptose et de la capacité sécrétoire d'insuline (5, 102).

c. Mécanismes potentiels de la dysfonction du tissu adipeux blanc sous-cutané

Un premier mécanisme pouvant expliquer le dysfonctionnement du TAB est l'hypertrophie adipocytaire. À l'âge adulte, un gain de poids entraîne une augmentation du volume plutôt que du nombre d'adipocytes (103, 104). La taille des adipocytes est associée à une plus faible inhibition de la lipolyse en réponse à l'insuline (43, 77) et un haut risque de DbT2 (84, 103), notamment chez les femmes (105).

Un second mécanisme proposé est l'inflammation. Chez les individus obèses, on observe une plus grande infiltration de macrophages, particulièrement ceux avec phénotype pro-inflammatoire M1, attirés par des produits chimio-attractants (33, 43, 84, 106, 107). Ces macrophages sécrètent des cytokines pro-inflammatoires dont le facteur de nécrose tumorale α et l'interleukine-6 reconnus pour inhiber la LPL (12, 26), augmenter la lipolyse adipocytaire (12, 43, 84) et nuire à la différenciation des adipocytes (12, 43). L'hypoxie, qui survient lors d'une angiogenèse insuffisante durant l'expansion du TAB, peut promouvoir l'état pro-inflammatoire (33, 47, 84). En effet, chez les personnes obèses, une réduction du flux sanguin par unité de masse adipeuse (59, 60, 84) a été associée à une RI et une réduction de la clairance postprandiale des TG (33, 37, 84). Également, le stress du réticulum endoplasmique constitue un mécanisme de défense pro-inflammatoire. Il survient lorsqu'une surcharge de nutriments, notamment en situation d'obésité, nuit au repliement des protéines (33, 47, 108). Chez la souris, il a été associé à une augmentation de la RI (33, 109).

Chapitre III : Problématique, objectifs et hypothèses

III.1. Problématique

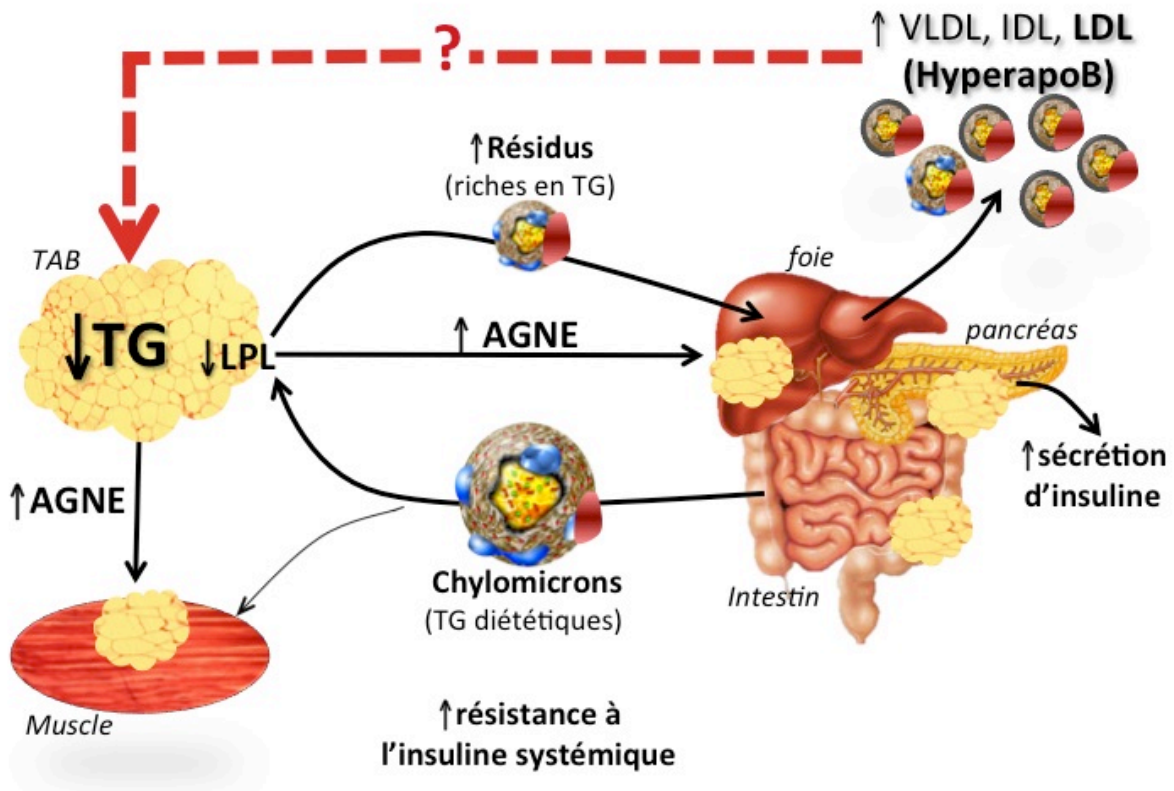
L'apoB plasmatique constitue un facteur de risque bien établi de maladies cardiovasculaires (29, 30). Son utilisation en tant que cible alternative de traitement est recommandée dans les *Lignes directrices canadiennes de dyslipidémie* depuis 2009 à ce jour (110, 111). Dans une méta-analyse regroupant des études épidémiologiques, il a été démontré que l'utilisation de l'apoB plasmatique plutôt que celle du non-HDL-C ou du LDL-cholestérol (LDL-C) comme cible thérapeutique chez les individus au-dessus du 70^{ième} percentile permettrait d'éviter, respectivement, 300 000 ou 500 000 événements cardiovasculaires supplémentaires, sur 10 ans (112).

Des résultats provenant de notre laboratoire et d'autres ont aussi démontré qu'un haut niveau d'apoB plasmatique peut être un facteur de risque de DbT2. Des travaux de notre équipe ont démontré que l'apoB plasmatique était associée à l'inflammation et la RI dans une population de femmes obèses post-ménopausées, indépendamment du poids corporel (113). De plus, le changement d'apoB plasmatique était le premier prédicteur du changement des marqueurs inflammatoires et de la RI suite à une intervention hypocalorique de 6 mois, indépendamment du changement de poids corporel (114). En accord avec nos résultats, l'apoB plasmatique a été rapportée comme prédicteur du développement du DbT2 dans plusieurs populations : des Turcs (115), des Canadiens (116), des Finlandais (117) et des Coréens (118). Sa valeur prédictive est indépendante des facteurs de risque traditionnels tels que la graisse centrale (115, 116), l'inflammation (115), la glycémie à jeun (116, 118) et l'hémoglobine glyquée (118), suggérant l'existence d'un nouveau mécanisme pour expliquer le développement du DbT2.

Les mécanismes reliant l'apoB plasmatique au développement du DbT2 demeurent encore sous investigation. Tel qu'illustré à la **Figure 2**, l'hyperapoB est souvent perçue comme une conséquence de la RI et de la dysfonction du tissu adipeux qui s'avère inapte à clairer les gras proprement à l'état postprandial. Notre laboratoire propose que l'hyperapoB puisse également être une cause de ces conditions. De récentes données publiées par notre laboratoire supportent

que l'exposition à des concentrations élevées apoB-lipoprotéines altère directement la fonction du TAB sous-cutané. D'abord, nous avons démontré que l'exposition aiguë aux LDL, la forme majeure d'apoB-lipoprotéines, nuit à la capacité d'hydrolyse et de stockage d'un substrat de LRT marquées, chez des pré-adipocytes 3T3-L1, ainsi que des biopsies de TAB sous-cutané de femmes obèses post-ménopausées (119). Parmi ces femmes, celles avec une apoB plasmatique élevée, reflétant une exposition chronique aux apoB-lipoprotéines, présentaient une atteinte similaire, c'est-à-dire une réduction de la capacité de leur biopsie de TAB sous-cutané à hydrolyser et stocker un substrat de LRT marquées *ex vivo*, qui se manifestait *in vivo* par un retard de clairance des TG et des AGNE diététiques suivant l'ingestion d'un repas gras marqué. Également, il semble que les LDL oxydés nuisent à la différenciation des préadipocytes 3T3-L1 notamment via leur liaison au récepteur *scavenger* CD36 et la stimulation du *preadipocyte factor 1* inhibant l'adipogénèse (120, 121). Pour finir, rappelons que la dysfonction du TAB est associée à une hypertriglycémie et à des conséquences lipotoxiques ce qui en fait un facteur de risque reconnu de RI et de DbT2.

Figure 2: Métabolisme postprandial des gras lors d'une dysfonction du tissu adipeux

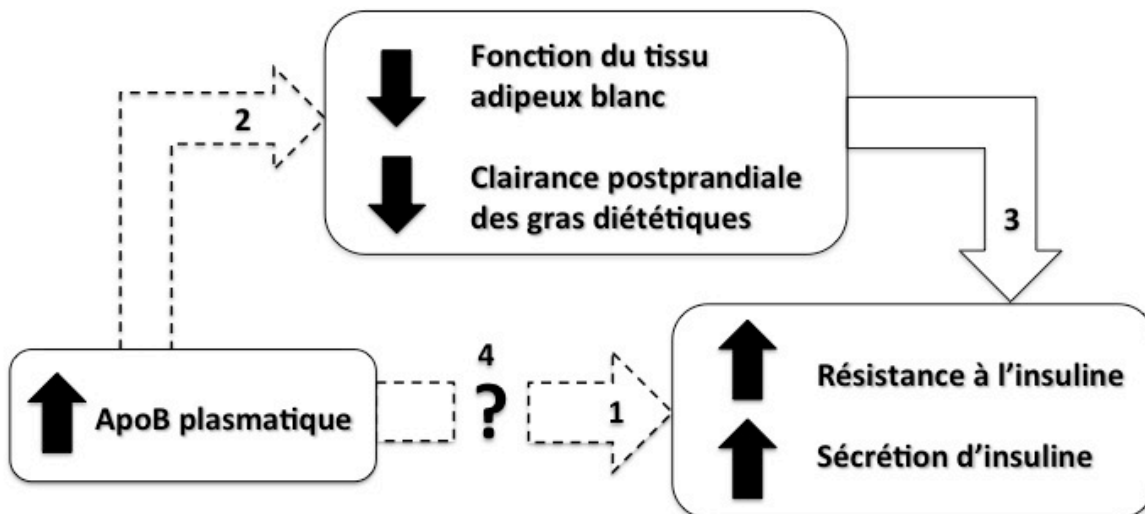


III.2. Objectifs et hypothèses

Bien que les études chez l'humain suggèrent un lien entre l'apoB plasmatique et le risque de DbT2, les mécanismes sous-jacents demeurent inconnus. L'hypothèse de ce mémoire est que le lien entre l'apoB plasmatique et la RI, ainsi que la hausse compensatoire de la SI, est médié par un délai de clairance postprandiale des TG diététiques *in vivo* et une dysfonction du TAB *ex vivo*, chez les sujets obèses. Les objectifs, illustrés à la **Figure 3**, sont d'examiner, dans une population obèse, si :

1. L'apoB plasmatique est associée à la RI et la SI.
2. L'apoB plasmatique est associée à un délai de clairance postprandiale des TG diététiques et une dysfonction du TAB.
3. Le délai de clairance postprandiale des TG diététiques est associé à la RI et la SI.
4. L'association reliant l'apoB plasmatique à la RI et à la SI est dépendante du délai de clairance postprandiale des TG diététiques et/ou de la dysfonction du TAB.

Figure 3. Hypothèses



Chapitre IV : Méthodologie et population d'étude

IV.1. Population étudiée

Des sujets ont été recrutés entre 2010 et 2013 par le biais d'annonces publicitaires pour participer à une étude de perte de poids induite par une diète hypocalorique se déroulant à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) (Montréal, Canada). Cette dernière étude incluait des hommes et femmes qui correspondaient aux critères d'inclusion suivant : 1) avoir un IMC $> 27 \text{ kg/m}^2$ avec un poids stable depuis trois mois ($\pm 2 \text{ kg}$), 2) être âgé de 45 à 74 ans, 3) être ménopausé (hormone folliculo-stimulante $\geq 30 \text{ U/I}$) sans remplacement hormonal pour les femmes, 4) être sédentaire (< 2 heures d'exercice structuré par semaine), 5) être non-fumeur et 6) boire < 2 consommations d'alcool/jour. Étaient exclus les sujets 1) atteints d'une maladie cardiovasculaire ou à risque élevé ($\geq 20\%$ selon le score de Framingham (110)), 2) diabétiques (ou avec une glycémie à jeun $> 7,0 \text{ mmol/L}$), 3) nécessitant un traitement hypolipémiant, antihypertenseur ou autre affectant le métabolisme lipidique ou le poids, 4) avec une histoire de maladie inflammatoire ou de cancer, 5) atteints d'une maladie thyroïdienne non traitée, 6) avec une anomalie de la coagulation sanguine, 7) ayant subi une ablation de la vésicule biliaire, 8) avec anomalie au bilan sanguin (hémoglobine $< 120 \text{ g/L}$, créatinine $> 100 \mu\text{mol/L}$ ou aspartate transaminase/alanine transaminase > 3 fois la limite supérieure de la normale) ou 9) reconnaissant l'abus d'alcool ou de drogues.

Un total de 110 sujets ont signé le formulaire de consentement de l'étude principale (**Annexe 1**). Parmi ceux-ci, 82 ont pu être inclus puisqu'ils répondaient aux critères d'inclusion et d'exclusion. Une femme a ressenti un malaise durant la mesure de la sécrétion d'insuline par test de tolérance au glucose intraveineux (TTGIV) et a été exclue de la suite des procédures. Les sujets inclus dans l'étude principale examinant la sécrétion et sensibilité à l'insuline (N=81) ont été invités à participer à une sous-étude examinant le métabolisme postprandial des gras et la fonction du TAB. Un total de 31 sujets (17 femmes et 14 hommes) ont participé à cette sous-étude et ont été inclus dans les analyses initiales de ce mémoire. Deux sujets ont subséquemment été exclus des analyses finales; une femme présentait une mutation génétique rare affectant le métabolisme des lipides ayant été découverte lors de son inclusion dans une autre étude génétique se déroulant à l'IRCM et un homme souffrait d'une obésité morbide

(IMC : 51 kg/m²) et ressortait comme valeur extrême dans toutes les analyses statistiques. Au final, un total de 29 sujets (13 hommes et 16 femmes) ayant complété les deux études, soit l'étude principale et la sous-étude, ont été inclus dans les analyses finales de ce mémoire. Tous les sujets ont signé les deux formulaires de consentement, celui de l'étude principale et de la sous-étude (**Annexe 2**). Les deux études ont été approuvées par le comité d'éthique en recherche de l'IRCM avant l'initiation des procédures.

IV.2. Protocole et méthodologie de l'étude

Les données présentées dans ce mémoire sont celles obtenues à l'état basal avant l'intervention de perte de poids, soit durant une période de stabilisation de poids limitant les fluctuations du métabolisme (122). Le déroulement de cette période du projet de recherche est décrit au **Tableau II**.

IV.2.1. Mesure de composition corporelle

Pour chaque patient, nous avons mesuré le poids corporel à l'aide d'une balance électronique (Balances Industrielles, Montréal, QC, Canada). La grandeur en position debout a été obtenue à l'aide d'une toise (Perspective Enterprises, Portage, MI, USA). Utilisant un ruban à mesurer, nous avons mesuré la circonférence de taille 2 cm au-dessus de la crête iliaque et la circonférence de hanches au point le plus large des hanches (77). Par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) (General Electric Lunar Corporation, version 6.10.019, Madison, WI, USA), nous avons obtenu la masse maigre et la masse grasse, à la fois la portion androïde et gynoïde (113, 114, 123).

IV.2.2. Mesures sanguines

Les concentrations des lipides sanguins, comprenant les TG, le HDL-C, les AGNE et l'apoB, ont été mesurées à l'aide du système automatique (COBAS Integra 400, Roche Diagnostics). Le dosage des TG utilisait la glycérophosphate oxydase et le 4-aminophénazone, le cholestérol utilisait la cholestérol estérase, cholestérol oxydase et le 4-aminoantipyrine, le HDL-C utilisait un dosage homogène enzymatique colorimétrique et l'apoB utilisait l'immunoturbidimétrie

(réactifs et standards provenant de Roche Diagnostics). Le dosage des AGNE employait un kit commercial enzymatique colorimétrique (Wako Pure chemical industries, Ltée, Richmond, VT, É-U) ayant été mis en place et automatisé sur le COBAS Integra 400. Enfin, les concentrations de LDL-C ont été calculées à l'aide de l'équation de Friedewald (124). Quant au diamètre des particules de LDL, il a été mesuré dans le plasma par un système automatisé d'électrophorèse sur gel de polyacrylamide (Lipoprint system, Quantimetrix, Redondo Beach, CA, ÉU) (125).

IV.2.3. Mesure de la sécrétion et sensibilité à l'insuline

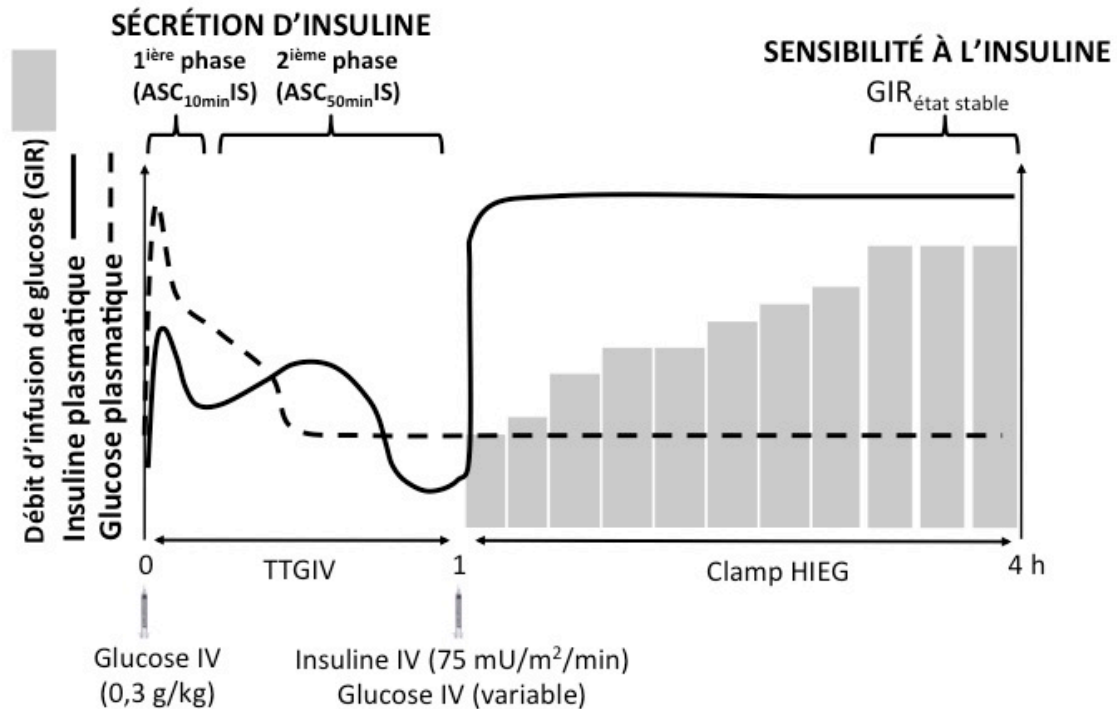
La SI, puis la sensibilité à l'insuline ont été déterminées *in vivo* par clamp Botnia modifié (126), tel que schématisé à la **Figure 4**. Ce test correspond au jumelage d'un test de tolérance au glucose intraveineux (TTGIV) d'une heure suivi d'un clamp hyperinsulinémique euglycémique (HIEC) de 3 heures. Préalablement, les sujets ont suivi une diète riche en glucides (300 g / jour pour les hommes et 225 g / jour pour les femmes) durant 3 jours, dans le but de maximiser les réserves de glycogène de façon à diriger le glucose infusé vers l'oxydation plutôt que le stockage, puis jeûné pendant 12 heures. Un cathéter intraveineux a été installé dans la veine du pli du coude servant à l'infusion de glucose et d'insuline, tandis qu'un second a été installé dans le bras opposé servant aux prélèvements sanguins. Afin de favoriser la perméabilité de la veine de prélèvement, une solution saline 0,9% a été infusée lentement (Baxter, Mississauga, ON, Canada) et un coussin chauffant a été déposé sur le bras.

Au temps 0 minute, on a débuté l'infusion d'un bolus de glucose sur ≤ 2 minutes (0,3 g glucose / kg de poids corporel) provenant d'une solution de glucose de 20% (Baxter, Mississauga, ON, Canada). Des prélèvements sanguins ont été effectués au temps -10, 0, 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 220, 230 et 240 minutes, à l'aide d'une seringue de 3 mL préalablement rincée à l'héparine (1000 USP unités/mL, Pharmaceutical Partners of Canada 26 Inc, ON, Canada). Le plasma a été isolé par centrifugation d'une minute pour mesurer entre autres la glycémie, la SI et la sécrétion de C-peptide plasmatique. Le clamp HIEC a débuté au temps 60 minutes par l'infusion d'un bolus d'insuline humaine à action rapide (Humulin R; Lilly USA, Indianapolis, IN, ÉU), suivie d'une infusion constante d'une dose d'entretien

d'insuline (75 mU/m^2) maintenue durant 180 minutes à l'aide d'un pousse-seringue. Simultanément, au temps 60 minutes, on a débuté une infusion variable de 20% de glucose via une pompe. La solution de glucose a été additionnée de chlorure de potassium (5 mEQ KCL/500 mL de glucose) (Hospira, Montréal, QC, Canada) afin de prévenir l'hypokaliémie qui peut survenir due à l'hyperinsulinémie et l'augmentation du transport de glucose. Lors du clamp HIEC, des échantillons sanguins ont été prélevés à intervalles de 10 minutes, à l'aide d'une seringue rincée à l'héparine. Ceux-ci ont été centrifugés pendant 1 minute, puis utilisés pour la mesure de la glycémie. Lors du clamp HIEC, le débit d'infusion de glucose a été ajusté aux 10 minutes selon la glycémie mesurée, sauf durant les 30 dernières minutes où l'on a tenté de stabiliser la glycémie entre 4,5 et 5,5 mmol/L, soit les valeurs normales à jeun. Les sujets ont eu accès à l'eau, mais ont été contraints de ne pas manger jusqu'à la fin du test, où un repas a été servi. Ils sont demeurés au lit jusqu'à une heure après la fin du test, où une glycémie capillaire a permis de confirmer l'état stable.

La glycémie plasmatique a été suivie au long du test grâce à un analyseur automatisé (YSI 2300 STAT Plus™, Life Sciences). Des essais radio-immunologiques (RIA) commerciaux pour insuline et C-peptide humain (Millipore Corporation, Billerica, MA, EU) ont permis de mesurer les concentrations plasmatiques de ces deux paramètres. Les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques d'insuline durant les 10 premières minutes, les 50 minutes suivantes et la totalité du TTGIV ont permis de déterminer respectivement la première phase ($ASC_{10\text{min}}SI$), la deuxième phase ($ASC_{50\text{min}}SI$) et la totalité ($ASC_{60\text{min}}SI$) de la SI. Similairement, les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques de C-peptide durant les 10 premières minutes, les 50 minutes suivantes et la totalité du TTGIV ont permis de déterminer respectivement la première phase ($ASC_{10\text{min}}C\text{-peptide}$), la deuxième phase ($ASC_{50\text{min}}C\text{-peptide}$) et la sécrétion totale ($ASC_{60\text{min}}C\text{-peptide}$) de C-peptide. Le débit d'infusion de glucose à l'état d'équilibre (30 dernières minutes), seul (GIR) ou divisé par la moyenne des concentrations d'insuline (M/I), a été utilisé comme indicateur de la sensibilité à l'insuline, soit l'inverse de la RI.

Figure 4. Déroulement du clamp Botnia



(Adapté de (126))

IV.2.4. Mesure de la clairance postprandiale des gras

La vitesse de clairance et d'oxydation postprandiale des gras diététiques a été évaluée *in vivo* tel que publié précédemment (127, 128). Le matin du test, les sujets terminaient un jeûne de 12 heures. Au temps -60 minutes, le médecin a effectué une biopsie du TAB sous-cutané de la hanche droite, sous anesthésie locale (xylocaïne 20 mg/mL, AstraZeneca) (129, 130). Au temps 0, les sujets ont ingéré un repas riche en gras marqué par isotope stable, le [¹³C]-trioléine 'GlycerylTri (Oleate-1-13C)' (Sigma-Aldrich Canada Ltée, Oakville, ON, CA). Le logiciel Food Processor (for Windows, version 10.7.0 ; ESHA Research, Salem, OR) a servi à l'analyse de la composition nutritionnelle du repas. Chaque repas contenait en moyenne 66% de l'énergie sous forme de gras (131) La quantité servie était proportionnelle à la surface corporelle, qui a été calculée automatiquement par calorimétrie indirecte utilisant l'appareil Vmax de Viasys Healthcare (Cardinal Health, Montréal, QC, CA) selon l'approximation de DuBois (132). Chaque sujet a reçu en moyenne 47g de gras/surface corporelle (m²) ainsi qu'une moyenne de 0,74g [¹³C]-trioléine/surface corporelle (m²), soit un même ratio ¹³C/¹²C.

La composition du repas est présentée au **Tableau III**. Au temps 0, 60, 120, 240 et 360 minutes, on a effectué des prises de sang, des collectes du souffle et des mesures de l'oxydation des gras. Ces mesures ont permis de suivre le métabolisme du traceur et des TG totaux contenus dans le repas. Le sang a été prélevé à l'aide d'un cathéter installé dans une veine de l'avant-bras. Le souffle a été collecté dans un sac scellé, puis transféré dans deux tubes sous vide (2 x 10 mL). L'oxydation des gras a été mesurée par calorimétrie indirecte lorsque les sujets étaient au repos et couchés dans une salle sombre (114, 127, 133, 134). Les sujets sont demeurés allongés au lit durant le test. Seule l'eau a été autorisée suite à l'ingestion du repas gras.

Analyses fondamentales de l'enrichissement en ^{13}C des échantillons de sang et de souffle

Les lipides plasmatiques ont été extraits avec 5 volumes de chloroforme : méthanol, 3 : 1 (v : v). Les lipides ont été récupérés suite à l'évaporation à l'azote du chloroforme, puis incorporés à un solvant d'élution composé de chloroforme : méthanol (3 : 1) (dérivé de (135)). Les TG et AGNE ont été séparés par chromatographie sur couche mince sur des plaques de gel de silice 150Å (Whatman, Clifton, NJ, É-U). La phase mobile a été constituée d'un mélange d'hexane, de diéthyl éther et d'acide acétique à des concentrations de 75 : 25 : 1 (v : v : v) (136). Les lipides ont été identifiés grâce à l'exposition aux vapeurs d'iode, puis grattés séparément. Ils ont été extraits avec une solution d'hexane, de chloroforme et de diéthyl éther, à 5 : 2 : 1 (v : v : v), puis dissous dans une solution d'heptane : isopropanol (3 : 2; v : v) (127). La concentration lipidique a été mesurée à l'aide d'un kit commercial par méthode enzymatique colorimétrique lue à 505 nm et à 550 nm, respectivement pour les TG (Roche Diagnostics) et les AGNE (Wako Pure chemical industries, Ltée, Richmond, VT, É-U). Un volume équivalent à 6 - 10 µg de TG et 1 - 3 µg AGNE a été transféré dans des gobelets d'étain (Elementar groups, Mt-Laurel, NJ, É-U). Les échantillons ont été évaporés à 37°C, puis les gobelets ont été fermés par repliement. L'enrichissement en ^{13}C des TG et AGNE a été analysé par spectrophotométrie de masse à ratio isotopique (IRMS) avec un module à flot continu (Vario Micro CHNS Cube, Elementar Americas Inc) (137, 138). L'appareil a été calibré à l'aide de deux standards internationaux de L-glutamate (USGS40 et USGS41) avec un delta

d'enrichissement en ^{13}C de 26.389 et +37,626 ppm (Agence Internationale d'Énergie Atomique, Vienne, Autriche, <http://nucleus.iaea.org>). L'enrichissement du ^{13}C a été calculé de la façon suivante (127, 131, 139) (140):

$$\delta^{13}\text{C} (\text{‰})_{t=i} = [(R_{S\ t=i} - R_{VPDB}) / R_{VPDB}] \times 10^3$$

où $\delta^{13}\text{C} (\text{‰})_{t=i}$ = delta $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ de l'échantillon comparé au standard V_{PDB} , au temps i heures, exprimé en parties par million (ppm);

$R_{S\ t=i}$ = $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ de l'échantillon au temps i heures;

R_{VPDB} = $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ du standard Pee Dee Belemnite (V_{PDB}) équivalent à 0,0112372.

Pourcentage atomique (PA) de $^{13}\text{C}_{t=i} = R_{S\ t=i} / (R_{S\ t=i} + 1) \times 100$

Pourcentage atomique en excès (PAE) de $^{13}\text{C}_{t=i} = \text{PA } ^{13}\text{C}_{t=i} - \text{PA } ^{13}\text{C}_{t=0}$

$^{13}\text{C-TG}_{t=i} (\mu\text{M})$ plasmatiques = $\text{APE}_{S\ t=i} \times \text{plasma NEFA } (\mu\text{M})_{t=i}$

$^{13}\text{C-NEFA}_{t=i} (\mu\text{M})$ plasmatiques = $\text{APE}_{S\ t=i} \times \text{plasma NEFA } (\mu\text{M})_{t=i}$

Les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques de TG totaux et de $^{13}\text{C-TG}$ marqués aux temps 0, 60, 120, 240 et 360 minutes ont permis de déterminer la clairance postprandiale des TG totaux (ASC_{6h}TG) et diététiques ($\text{ASC}_{6h}\text{ }^{13}\text{C-TG}$) respectivement. Il n'était pas utile de déterminer la clairance des AGNE totaux dû à l'inhibition postprandiale rapide de la lipolyse qui abaisse les concentrations plasmatiques d'AGNE totaux en deçà de la valeur du temps 0 minute. Quant à la clairance postprandiale des AGNE diététiques ($\text{ASC}_{6h}\text{ }^{13}\text{C-AGNE}$), elle a été déterminée par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de $^{13}\text{C-AGNE}$ marqués aux temps 0, 60, 120, 240 et 360 minutes.

Enfin, les échantillons de souffle ont été mesurés à l'Université de Québec à Montréal et analysés avec le même système d'IRMS décrit précédemment. L'eau a d'abord été séparée cryogéniquement du CO_2 . Le CO_2 purifié a été injecté directement dans l'IRMS. Le pourcentage récupéré dans le souffle de la dose de ^{13}C administrée a été calculé tel que décrit ci-dessous. L'aire sous la courbe des valeurs obtenues aux temps 0, 60, 120, 240 et 360 minutes a été utilisée afin d'évaluer l'oxydation postprandiale des gras diététiques marqués ($\text{ASC}_{6h}\%^{13}\text{CO}_2$ expiré) (140, 141):

$$\%^{13}C_{\text{récup/h}} = \frac{\text{mM en excès de } ^{13}C/\text{mM CO}_{2t=i}}{\text{mM } ^{13}C \text{ administré}} \times \frac{\text{mM CO}_2 \text{ excrété}}{\text{heure}} \times 1,3 \times 100$$

Où mM en excès de $^{13}C/\text{mMCO}_{2t=i} = (\delta^{13}C\%_{0t=i} - \delta^{13}C\%_{0t=0}) \times R_{VPDB} \times 10^{-3}$

$$\text{mM } ^{13}C \text{ administré} = \frac{\text{mg } ^{13}C - \text{trioléine}}{\text{masse molaire (885,4 g/mol)}} \times \text{pureté (99\%)} \times \text{nombre de } ^{13}C \text{ par molécule (3)}$$

1,3 = facteur de correction pour la captation du traceur dans le pool de HCO_3 avec un bolus alimentaire (127, 131, 139, 140).

IV.2.5. Mesure de la fonction du tissu adipeux blanc

La fonction des échantillons de TAB prélevés par biopsie a été évaluée *in vitro* tel que décrit précédemment (142, 143). Les échantillons de TAB (5-10 mg) ont été nettoyés, éponnés de leur eau, pesés et conservés dans du tampon HBSS à 37°C pendant 30 minutes. Ensuite, ils ont été transférés sur une plaque de 24 puits, puis incubés et agités pendant 4 heures avec 500µL de $^3\text{H-LRT}$ (95% TG, 1,27 mM TG, 0,54 M Tris-HCl, pH 7,2, 5,1% albumine de sérum bovin et 7,5% sérum à jeun, le tout dans du DMEM/F12). Les $^3\text{H-lipides}$ du TAB ont été extraits et mesurés avec un fluide à scintillation dans un compteur à radioactivité β . La fonction du TAB a été déterminée par la quantité totale de $^3\text{H-lipides}$ dans la biopsie de TAB qui sont le produit de l'hydrolyse et de la captation du substrat de $^3\text{H-LRT}$ ($^3\text{H-lipides}$). La fonction du tissu adipeux gynoïde (fonction gynoïde) a été calculée en multipliant la quantité de $^3\text{H-lipides}$ par la masse adipeuse gynoïde du sujet correspondant.

IV.3. Analyses statistiques

Les données présentées correspondent à la moyenne \pm l'erreur standard de la moyenne (SEM). Des tests de t bilatéraux pour échantillons non-appariés ont permis d'évaluer les différences entre les sexes. Des corrélations de Pearson ont été utilisées en vue de détecter la présence d'associations entre les variables. Nous avons forcé l'entrée de variables dans des modèles de régression linéaire afin de déterminer les prédicteurs indépendants des associations trouvées. Lorsque la distribution était anormale ou la variance hétérogène, les variables ont été transformées en \log_{10} . L'analyse des pentes n'indiquait aucune différence entre les sexes quant à la direction des associations présentées. Les calculs statistiques ont été réalisés grâce aux programmes *SPSS V19* et *Prism V6.0f*. Le seuil de significativité a été fixé à $p \leq 0,05$.

Chapitre V : Résultats

I.1. Caractéristiques des sujets

Les caractéristiques des hommes et femmes inclus dans cette étude sont présentées au **Tableau IV**. L'IMC moyen se situait dans la catégorie obèse en accord avec les critères d'inclusion. De même, la moyenne du tour de taille excédait les limites recommandées, indiquant la présence d'obésité abdominale dans la population (144). Les hommes, malgré un pourcentage de gras plus faible, accumulaient davantage de gras au niveau de la taille (androïde), tel qu'observé dans la population générale (145). Les femmes étaient davantage sensibles à l'insuline, tandis qu'elles sécrétaient moins d'insuline que les hommes. Les valeurs plasmatiques moyennes pour les lipides, l'apoB et le glucose se situaient dans les limites de la normale (29, 146), du fait que les patients diabétiques ou à haut risque de maladies cardiovasculaires étaient exclus. Le bilan lipidique des femmes était légèrement moins favorable probablement dû aux critères de Framingham qui diffèrent selon le sexe. Par contre, aucune différence entre les sexes n'existait pour les valeurs d'apoB, de clairance postprandiale des TG ou de fonction du TAB.

I.2. Association de l'apoB plasmatique avec la sensibilité et sécrétion d'insuline

Pour répondre à notre premier objectif, nous avons examiné les corrélations de Pearson entre l'apoB plasmatique et les marqueurs de sensibilité à l'insuline et SI, tel que présenté au **Tableau V** et à la **Figure 5**. L'apoB plasmatique corrélait inversement avec les marqueurs de sensibilité à l'insuline, soit le débit d'infusion de glucose à l'état stable du clamp HIEC (GIR) ou le GIR normalisé pour l'insulinémie à l'état d'équilibre (M/I). D'un autre côté, l'apoB plasmatique corrélait positivement avec la SI lorsque mesurée lors de la deuxième phase, mais pas lors de la première phase, ni la totalité. Similairement, il existait une tendance reliant l'apoB plasmatique avec la deuxième phase de sécrétion de C-peptide ($r=0,32$ $p=0,090$), mais aucune avec la sécrétion totale, ni avec la première phase ($r=0,16$ $p=0,412$).

Puisque les indices d'adiposité (masse grasse et IMC) corrélaient avec les indices de sensibilité à l'insuline et/ou de SI dans cette population obèse ou en surpoids (**Tableau V**),

nous avons examiné s'ils pouvaient influencer les associations entre l'apoB plasmatique et les indices de sensibilité à l'insuline et SI. Même en corrigeant pour l'IMC (**Tableau VI**) ou la masse grasse (données entre parenthèses), les associations présentes entre l'apoB plasmatique et la sensibilité à l'insuline (GIR: $r=-0,61$ $p=0,020$; M/I: $r=-0,55$ $p=0,025$) et la SI lors de la deuxième phase ($r=0,52$ $p=0,030$) demeuraient significatives.

I.3. Association de l'apoB plasmatique avec le délai de clairance postprandiale des gras et la dysfonction du tissu adipeux blanc

Par la suite, nous avons étudié le lien entre l'apoB plasmatique et la clairance postprandiale des gras, ainsi que la fonction du tissu adipeux en effectuant des corrélations de Pearson (**Figure 6**). L'apoB plasmatique corrélait déjà avec les TG plasmatiques à jeun. Additionnellement, l'apoB plasmatique corrélait avec un délai de clairance postprandiale des TG totaux plasmatiques suivant l'ingestion du repas riche en gras. Similairement, l'association est significative lorsqu'on considère les TG diététiques plasmatiques, c'est-à-dire marqués au ^{13}C dans le repas. Vu les résultats précédents de notre laboratoire et ceux d'autres ayant démontré que l'exposition aux LDL altère la fonction du TAB de femmes obèses (119) et la fonction et différenciation d'adipocytes de souris (119-121), nous avons cherché une corrélation entre l'apoB plasmatique et la fonction du TAB dans notre population. En effet, l'apoB plasmatique était inversement associée à la fonction du TAB et la fonction gynoïde. Toutes ces associations demeuraient significatives en corrigeant pour l'IMC (**Tableau VII**) ou la masse grasse (TG à jeun: $r=0,64$ $p<0,001$; TG totaux: $r=0,78$ $p<0,001$; TG diététiques: $r=0,63$ $p=0,001$; fonction du TAB: $r=-0,55$ $p=0,022$; fonction gynoïde: $r=-0,42$ $p=0,041$). Compte tenu du rôle du TAB à clarifier les TG en période postprandiale, nous avons examiné la relation entre ces deux variables dans notre population. La fonction du TAB ne corrélait pas avec les TG plasmatiques à jeun, ni avec la clairance postprandiale des TG plasmatiques totaux ou diététiques. Ces résultats demeuraient malgré une correction pour l'IMC ou la masse grasse.

I.4. Association de la clairance postprandiale des gras et la dysfonction du tissu adipeux blanc avec la sensibilité et sécrétion d'insuline

Ensuite, nous avons examiné les corrélations de Pearson entre le délai de clairance postprandiale des TG totaux et les marqueurs de sensibilité à l'insuline et SI (**Tableau V et Figure 7**). Il y avait une corrélation négative entre le délai de clairance postprandiale des TG totaux et la sensibilité à l'insuline, seulement lorsque normalisée pour l'insulinémie à l'état d'équilibre (M/I). Également, le délai de clairance postprandiale des TG totaux corrélait positivement avec la SI, soit durant la deuxième phase ou la totalité, mais pas durant la première phase. Également, le délai de clairance postprandiale des TG totaux corrélait positivement avec les indices de sécrétion de C-peptide, autant la première phase ($r=0,41$ $p=0,029$) et la deuxième phase ($r=0,49$ $p=0,008$), que la totalité de la sécrétion. Une correction pour l'IMC (**Tableau VIII**) ou la masse grasse (entre parenthèses) n'éliminait aucune de ces associations entre le retard de clairance postprandiale des TG totaux et la baisse de sensibilité à l'insuline (GIR: $r=-0,60$ $p=0,024$; M/I: $r=-0,57$ $p=0,014$) ainsi que la hausse de SI, lors de la deuxième phase ($r=0,58$ $p=0,007$) et la totalité ($r=0,56$ $p=0,011$). On remarque ici qu'une nouvelle corrélation apparaît avec la sensibilité à l'insuline exprimée en tant que GIR. Similairement, toutes les associations avec la sécrétion de C-peptide demeuraient malgré une correction pour l'IMC (1^e phase: $r=0,50$ $p=0,023$; 2^e phase: $r=0,64$ $p=0,003$; totalité: $r=0,62$ $p=0,004$) ou la masse grasse (1^e phase: $r=0,47$ $p=0,021$; 2^e phase: $r=0,63$ $p=0,002$; totalité: $r=0,61$ $p=0,003$).

Des résultats très similaires ont été obtenus en considérant plutôt la clairance postprandiale de TG diététiques, c'est-à-dire marqués au ¹³C (**Tableau V et Figure 8**). Un défaut de clairance postprandiale des TG diététiques corrélait négativement avec la sensibilité à l'insuline, lorsque corrigée pour l'insulinémie à l'état d'équilibre (M/I), mais pas lorsqu'exprimée en tant que GIR. Il corrélait positivement avec la SI, spécifiquement la deuxième phase et la totalité, mais pas la première phase. Il corrélait aussi avec la sécrétion de C-peptide, précisément la deuxième phase ($r=0,45$ $p=0,014$) et la totalité, mais pas la première phase ($r=0,35$ $p=0,065$). Mentionnons qu'une correction pour l'IMC (**Tableau IX**) ou la masse grasse (entre

parenthèses) ne supprimait pas ces associations reliant le retard de clairance postprandiale des TG diététiques à la baisse de sensibilité à l'insuline (GIR: $r=-0,62$ $p=0,013$; M/I: $r=-0,63$ $p=0,003$) et la hausse de SI, soit durant la deuxième phase ($r=0,65$ $p=0,001$) et la totalité ($r=0,61$ $p=0,003$). Soulignons la nouvelle association créée avec la sensibilité à l'insuline exprimée en tant que GIR. Concernant la sécrétion de C-peptide, toutes les phases étaient associées au ralentissement de la clairance postprandiale des TG diététiques lorsqu'on corrigeait pour l'IMC (1^e phase: $r=0,54$ $p=0,011$; 2^e phase: $r=0,73$ $p<0,001$; totalité: $r=0,71$ $p<0,001$) ou la masse grasse (1^e phase: $r=0,48$ $p=0,019$; 2^e phase: $r=0,69$ $p<0,001$; totalité: $r=0,66$ $p=0,001$).

À l'inverse, la clairance postprandiale des AGNE diététiques plasmatiques ni leur fraction oxydée mesurée dans le souffle ne corrélait pas avec l'apoB plasmatique ni avec les marqueurs de sensibilité à l'insuline ou de SI (**Tableau V**). Une correction pour l'IMC ou la masse grasse ne révélait aucune nouvelle association entre ces paramètres à l'exception de la clairance postprandiale des AGNE diététiques plasmatiques qui s'associait à la SI lors de la première phase ($r=0,47$ $p=0,029$) et la totalité ($r=0,52$ $p=0,045$) en corrigeant pour l'IMC.

Malgré qu'on constate certaines tendances reliant la fonction du TAB positivement avec la sensibilité à l'insuline et négativement avec la sécrétion d'insuline et de C-peptide, ces associations étaient non significatives (**Tableau V et Figure 9**), même suite à une correction pour l'IMC (**Tableau X**) ou la masse grasse.

I.5. Le retard de clairance postprandiale des gras et la dysfonction du tissu adipeux blanc comme intermédiaires dans la relation de l'apoB plasmatique avec la sensibilité et sécrétion d'insuline

Puis, nous avons comme objectif de déterminer si la relation entre l'apoB plasmatique et la RI systémique ainsi que la SI est dépendante du délai de clairance postprandiale des TG. À cette fin, nous avons forcé l'entrée de la clairance postprandiale des TG totaux ou diététiques, en plus des indices d'adiposité, dans un modèle de régression linéaire reliant l'apoB plasmatique aux marqueurs de sensibilité à l'insuline, de SI et de sécrétion de C-peptide. En corrigeant

pour la clairance postprandiale des TG totaux ou diététiques en plus de l'IMC, on a éliminé les associations qui existaient entre l'apoB plasmatique et les indices de sensibilité à l'insuline (GIR et M/I) et de SI (deuxième phase) (**Tableau XI et XII**). En corrigeant pour la clairance postprandiale des TG totaux ou diététiques en plus de la masse grasse, on a trouvé des résultats similaires à ceux obtenus avec l'IMC. Ceci confirme notre hypothèse étant que le lien entre l'apoB plasmatique et la RI ainsi que la SI est médié par un retard de clairance postprandiale des TG.

Comme l'apoB plasmatique était reliée à la fonction du TAB, nous avons examiné si son association avec la RI et la SI reposait sur un défaut de fonction du TAB. Pour ce faire, nous avons forcé l'entrée de la variable, soit la fonction du TAB, en plus des indices d'adiposité dans le même modèle de régression linéaire utilisé précédemment, reliant l'apoB plasmatique aux marqueurs de sensibilité à l'insuline, de SI et de sécrétion de C-peptide. La correction pour la fonction du TAB en plus de l'IMC a supprimé les associations qui existaient entre l'apoB plasmatique et la sensibilité à l'insuline (GIR, M/I), mais pas celle entre l'apoB plasmatique et la deuxième phase de sécrétion d'insuline (**Tableau XIII**). Une correction pour la fonction du TAB en plus de la masse grasse n'a pas non plus éliminé l'association entre l'apoB plasmatique et la deuxième phase de SI ($r=0,58$ $p=0,046$). Ceci suggère que la fonction du TAB agit comme intermédiaire dans la relation entre l'apoB plasmatique et la RI systémique, mais pas la sécrétion d'insuline.

Chapitre VI : Discussion

Cette étude démontre dans une population obèse non DbT2 que, même après correction pour l'adiposité, 1) une concentration élevée d'apoB plasmatique est associée à la RI et la SI; 2) un délai de clairance postprandiale des TG diététiques est associé à la RI et la SI; 3) l'association entre l'apoB plasmatique et la RI pourrait être médiée par le délai de clairance postprandiale des TG diététiques et la dysfonction du TAB; 4) l'association entre l'apoB plasmatique et la SI pourrait être médiée par le délai de clairance postprandiale des TG diététiques, mais pas la dysfonction du TAB. Notre étude propose un nouveau mécanisme pour expliquer pourquoi les individus présentant de hauts niveaux d'apoB plasmatique sont à haut risque de développer le DbT2. Il s'agirait d'un ralentissement de la clairance des gras après les repas et d'une dysfonction du TAB relative à la capacité de stockage des gras. Ces résultats supportent un effet nocif des apoB-lipoprotéines sur la fonction du TAB. Alors que l'hyperapobetalipoprotéïnémie est souvent perçue comme une conséquence de l'obésité, la RI ou le DbT2, nous proposons qu'elle puisse également être une cause de ces conditions.

La nature corrélative de cette étude ne permet pas d'établir un lien de causalité, mais fournit de nouvelles directions pour la génération d'hypothèses quant aux mécanismes sous-jacents et à l'impact clinique. Ceci est renforcé par l'utilisation de techniques de référence (*gold-standard*) à la fois *in vivo* et *ex vivo*. En effet, la sensibilité à l'insuline a été mesurée par clamp HIEC (147), séparément de la sécrétion d'insuline, et la clairance postprandiale des TG diététiques a été mesurée par l'utilisation d'isotopes stables. L'hypertriglycémie postprandiale est reconnue comme un signe précurseur d'anomalies métaboliques et un facteur de risque complémentaire de DbT2. Elle est associée aux différentes composantes du syndrome métabolique et au risque d'événements cardiovasculaires (148, 149). De ce fait, sa mesure est précieuse chez les individus en santé, surtout qu'elle est rarement effectuée en pratique clinique. De plus, cette étude a été réalisée chez des individus normoglycémiques à haut risque de DbT2, vu leur âge et degré d'adiposité élevés. Alors que ceci renforce nos conclusions dans une lignée préventive, des études additionnelles auprès de différentes populations telles que les sujets non-obèses, les sujets atteints du DbT2 et/ou les jeunes adultes sont nécessaires afin de confirmer les hypothèses proposées.

Notons que la sensibilité à l'insuline mesurée par clamp HIEC reflète principalement celle des tissus périphériques, essentiellement le muscle (80-90%), car l'infusion d'insuline supprime presque totalement la production endogène de glucose par le foie (150). Afin d'obtenir un indice combiné de la sensibilité à l'insuline du foie et du muscle, il aurait été possible d'utiliser un calcul basé sur un test de tolérance au glucose intraveineux ou oral (ex.: indice de Matsuda), puisque la suppression de la production hépatique de glucose est beaucoup plus faible durant l'infusion ou l'ingestion de glucose. Pour un indice plus spécifique de la sensibilité à l'insuline du foie, il aurait été préférable d'utiliser un calcul basé sur la glycémie et l'insulinémie à jeûn qui sont principalement déterminées par la production hépatique de glucose (ex.: HOMA-IR). Quant à la mesure de la sensibilité à l'insuline du tissu adipeux, soit la suppression de la lipolyse médiée par l'insuline, elle requiert l'infusion d'un acide gras marqué lors d'un clamp HIEG. Il existe aussi une méthode simplifiée et validée chez les obèses utilisant la vitesse d'apparition du palmitate multipliée par l'insulinémie en conditions basales (151). Il semblerait que la sensibilité à l'insuline périphérique soit plus déterminante pour l'homéostasie du glucose en période postprandiale, lorsque les concentrations d'insuline sont plus élevées, alors que celle du foie soit plus déterminante lors du jeûne (152). A, on ne peut affirmer que les mêmes associations auraient ressorties avec une mesure de la sensibilité à l'insuline spécifique au foie.

Notre étude avait pour objectif d'expliquer la relation entre l'apoB plasmatique et le risque de DbT2 observée dans plusieurs populations (115-118). Dans ce sens, notre groupe de recherche a déjà démontré que la réduction d'apoB plasmatique était le premier prédicteur de l'amélioration de la RI induite par une diète hypocalorique, dans une population de femmes post-ménopausées en surpoids (114). La présente étude confirme l'association entre l'apoB plasmatique et la RI autant chez les hommes et les femmes postménopausées avec surplus pondéral. Elles ajoutent une association entre l'apoB plasmatique et la SI, spécifiquement durant la deuxième phase, que nous jugeons compensatoire à la perte de sensibilité à l'insuline. Il est aisément justifiable que l'on n'observe aucune association avec la première phase de SI du fait que celle-ci est abaissée même avant l'intolérance au glucose (153). Elle est diminuée de façon marquée lors de l'intolérance au glucose et encore davantage lors de

l'apparition du DbT2. En effet, chez des sujets initialement non-obèses et normotolérants au glucose, une faible première phase de SI corrigée pour la RI prédisait une plus haute prévalence de DbT2 ou d'intolérance au glucose mesurée 25 ans plus tard (154). À l'inverse, la deuxième phase de SI est maintenue au stade précoce et modéré de l'évolution du DbT2. Cependant, elle diminue lorsque le DbT2 progresse davantage (153).

La mesure du C-peptide fournit un indicateur de la production d'insuline en circulation. On observe que la deuxième phase de sécrétion tend à être associée à l'apoB plasmatique et corrèle avec un délai de clairance postprandiale des TG totaux et diététiques, similairement à l'insuline. À cela s'ajoute une association entre la première phase de sécrétion de C-peptide et le délai de clairance postprandiale des TG totaux et diététiques, surtout en corrigeant pour l'adiposité. Notons que l'apoB plasmatique a été associée à la sécrétion de C-peptide dans l'étude principale regroupant 81 sujets, suggérant que la réduction de la taille de l'échantillon pour cette sous-étude (N=29) a diminué la significativité de l'association. Malgré tout, ces résultats suggèrent que le phénomène d'hyperinsulinémie observé est associé à une augmentation de la SI et non seulement à une réduction de la clairance de l'insuline. Peu de chercheurs se sont penchés sur la régulation de la clairance de l'insuline à savoir si une fluctuation pourrait masquer une hausse de la première phase de SI.

Plusieurs travaux de recherche supportent que de hauts niveaux d'apoB-lipoprotéines nuisent à la vitesse de clairance postprandiale des gras. Cette étude constitue un premier exemple où on trouve une association entre l'apoB plasmatique et le délai de clairance postprandiale des TG totaux et diététiques, ce chez les deux sexes, alors que l'étude précédente de notre groupe incluait uniquement des femmes (119). En premier lieu, le délai de clairance postprandiale de TG pourrait être dû à une inhibition de la LPL par les apoB-lipoprotéines. À l'appui, la masse de LPL a été associée inversement avec l'apoB48 et les TG mesurés chez des sujets DbT2 à jeun (155). Il a été rapporté que les LDL inhibent l'activité de la LPL par plusieurs mécanismes. Ils ont un effet direct en se liant à la LPL et en compétitionnant avec les LRT pour l'hydrolyse (156). Ils ont un effet indirect via les AGNE reconnus pour inhiber la LPL. Les LDL se lient aux AGNE circulants avec l'albumine et favorisent leur accumulation à proximité de la LPL (157, 158). En deuxième lieu, des évidences provenant de différents

groupes suggèrent un effet nocif des apoB-lipoprotéines sur la fonction du TAB. Notre équipe a récemment démontré une perte de la capacité d'hydrolyse et de stockage d'un substrat de LRT marquées suite à l'exposition aiguë aux LDL de pré-adipocytes 3T3-L1 et de TAB humain (119). De façon très semblable, ce mémoire montre que l'apoB plasmatique corrèle avec une perte de fonction du TAB sous-cutané prélevé par biopsie, encore une fois élargissant aux deux sexes par rapport à l'étude précédente de notre groupe (119). En accord avec notre hypothèse, l'apoB plasmatique corrélait avec l'âge des TG adipocytaires, mesurés directement par analyse de radiocarbone, dans une population regroupant des individus minces ou avec embonpoint (159).

La littérature scientifique supporte un effet néfaste des apoB-lipoprotéines via leur internalisation dans le TAB. En effet, les sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale présentent des niveaux élevés d'apoB plasmatique, mais étonnamment pas d'augmentation du risque de DbT2. Ce phénomène peut s'expliquer par une faible internalisation des apoB-lipoprotéines chez ces sujets déficients en LDL-récepteurs (160). L'inverse semble aussi valide. Ainsi, le traitement hypolipidémiant par des statines, dont le mécanisme d'action est de diminuer la synthèse de cholestérol et conséquemment d'augmenter l'internalisation des apoB-lipoprotéines via les LDL-récepteurs, augmente le risque de DbT2 (161).

Concernant la clairance des AGNE diététiques, elle ne corrèle pas avec l'apoB plasmatique ni avec les marqueurs de sensibilité à l'insuline ou de SI. Ce résultat est contraire à ce que sous-entend la littérature relativement aux effets lipotoxiques des AGNE plasmatiques. Néanmoins, on détecte une corrélation entre la clairance postprandiale des AGNE plasmatiques diététiques et la première phase et la totalité de la SI lorsqu'on apporte une correction pour l'IMC. Ainsi, un premier mécanisme plausible est que l'effet des AGNE plasmatiques soit camouflé par l'effet plus significatif de l'adiposité sur la SI. Justement, la littérature s'accorde à dire que les personnes obèses sécrètent davantage d'insuline après l'ingestion d'une dose de glucose (162, 163). Un second mécanisme possible est qu'une réduction de l'hydrolyse des TG par la LPL ralentisse l'apparition des AGNE diététiques. Ceci est particulièrement pertinent sachant que la fraction des AGNE plasmatiques totaux qui est d'origine alimentaire (¹³C-AGNE) est minime (<0,6%) de sorte qu'il est difficile d'observer une association significative avec les

paramètres métaboliques. Quant à l'oxydation des gras, elle ne corrélait avec aucun paramètre étudié. Ce résultat renforce notre hypothèse que l'accumulation de gras diététiques en circulation est secondaire à un défaut de stockage dans le TAB plutôt qu'une réduction de l'oxydation des gras.

Nos analyses montrent que l'apoB plasmatique ne prédit plus la baisse de sensibilité à l'insuline ou la hausse de SI si on corrige pour le délai de clairance postprandiale des TG, ce qui appuie ce dernier élément comme mécanisme. En tant que justification, il est largement reconnu que l'excès de TG en circulation peut se déposer dans les organes extra-adipeux, puis nuire à la sensibilité à l'insuline et la SI par lipotoxicité. Justement, le délai de clairance postprandiale de TG corrèle avec une réduction de la sensibilité à l'insuline et une augmentation de la deuxième phase de sécrétion d'insuline dans notre population. De façon semblable, le délai de clairance postprandiale des TG corrélait avec les niveaux de C-peptide et d'insuline à jeun et la RI à jeun chez des DbT2, spécialement ceux sans hypertriglycéridémie à jeun (164). Aussi, il a été rapporté que les DbT2 présentent des concentrations postprandiales supérieures de TG en comparaison à des sujets normotolérants (165). Il est possible que l'accumulation postprandiale de TG nuise à la sensibilité à l'insuline en générant des céramides. Dans ce sens, une réduction des niveaux de céramides plasmatiques a été corrélée avec une réduction de la RI à jeun chez des sujets sévèrement obèses ayant subi une chirurgie bariatrique (166). Appuyant un rôle des apoB-lipoprotéines dans la lipotoxicité, cette étude a aussi montré qu'une réduction des TG à jeun corrélait avec une réduction de l'apoB100 plasmatique. En plus, les niveaux de céramides corrélaient avec le ratio apoB100/apolipoprotéine A1, où l'apoB plasmatique est corrigée pour le métabolisme inverse anti-athérogène du cholestérol effectué par les HDL. Notons que nos corrélations sont légèrement plus fortes lorsqu'on considère les TG totaux que diététiques. En effet, l'association entre l'hypertriglycéridémie à jeun et la RI est déjà reconnue, d'où son inclusion dans les critères du syndrome métabolique (148). En plus, la concentration de TG à jeun s'avère un important prédicteur du délai de clairance postprandiale des TG, tel que démontré chez des individus de race noire avec une maladie coronarienne et un syndrome métabolique (167).

Les résultats de cette étude supportent aussi que la dysfonction du TAB médie la relation entre l'apoB plasmatique et la RI dans notre population, du fait qu'une correction pour la fonction du TAB élimine la relation en question. Malgré que nous n'ayons pas trouvé d'association significative entre la fonction du TAB et la sensibilité à l'insuline ou la SI, probablement dû à une large variabilité interindividuelle dans la fonction du TAB et la petite taille d'échantillon de cette sous-étude, plusieurs autres publications supportent l'existence d'un lien entre la dysfonction du TAB et la RI. D'abord, la synthèse fractionnelle de TG dans le TAB corrélait négativement avec la RI du muscle, chez des sujets obèses non DbT2 (168). Également, chez des sujets sains, la RI était inversement associée à l'expression de gènes de lipogenèse dans le TAB, un mécanisme qui semble dépendant de la taille des adipocytes (169). Une autre étude regroupant des hommes et des femmes se rapproche de la nôtre et ajoute qu'une réduction de la lipogenèse du TAB est associée à la RI systémique, mais aussi au ratio apoB/apolipoprotéine AI (170).

Le mécanisme avancé ne semble pas dépendre de la quantité de masse adipeuse, mais plutôt de sa qualité fonctionnelle, du fait qu'une correction pour l'adiposité (IMC ou masse grasse), contrairement à la fonction du TAB, n'a pas éliminé l'association inverse entre l'apoB plasmatique et la sensibilité à l'insuline. De ce fait, le degré d'adiposité semble entraîner des conséquences métaboliques uniquement lorsque le gras n'est pas adéquatement capté par le TAB, mais se dépose plutôt au niveau viscéral. Effectivement, une étude a démontré que le contenu intra-hépatique en TG corrélait positivement avec la vitesse de sécrétion de VLDL-TG et la RI au niveau du foie et du muscle (171). Cependant, lorsque les individus présentant une obésité de classe I étaient comparés aux individus avec une obésité de classe III, mais appariés pour leur contenu intra-hépatique en TG, aucune différence n'existait pour ces paramètres. Plus encore, un marqueur d'accumulation de lipides (TG à jeun multipliés par le tour de taille) a été associé positivement à la RI à jeun chez des individus non DbT2 (172). Aussi, les DbT2 présentaient des concentrations supérieures de TG à l'état postprandial, en comparaison à des sujets normotolérants (165), une différence qui est éliminée par une correction pour l'accumulation de gras viscéral (173). Dans la présente étude, la graisse viscérale n'a pas été mesurée spécifiquement. La DEXA mesure la graisse androïde qui constitue un indicateur de graisse viscérale, mais qui inclut tout de même une portion sous-

cutanée. Afin de calculer la graisse viscérale et sous-cutanée, il aurait fallu utiliser la tomodensitométrie, une technique plus coûteuse et exposant le sujet à une dose de rayons X plus sévère. Autrement, l'indice de Bertin aurait permis d'obtenir une estimation de la graisse viscérale à partir des résultats de la DEXA (1-2) (174, 175). La mesure de la graisse viscérale aurait été intéressante afin de vérifier si le lien entre l'apoB plasmatique et la résistance à l'insuline, ainsi que l'hyperinsulinémie dépend de l'accumulation de graisse viscérale. Notons qu'une correction pour la fonction du TAB cumulée à une correction pour l'adiposité a éliminé uniquement l'association de l'apoB plasmatique avec la baisse de sensibilité à l'insuline, mais pas avec la SI. Ce résultat sous-entend que, dans notre population, la fonction du TAB joue un rôle indépendamment du degré d'adiposité, ce surtout sur la RI. Comparativement à l'étude de la clairance plasmatique des TG, celle de la fonction du TAB mesure un effet plus local que systémique, ce qui peut expliquer une plus faible association avec la SI par le pancréas.

Dans notre population, on remarque que les femmes semblent plus sensibles à l'insuline. La littérature demeure controversée à ce sujet (176), mais deux récentes études ont rapporté de façon similaire une plus forte sensibilité à l'insuline chez les femmes post-ménopausées comparées aux hommes âgés de plus de 50 ans, surtout chez les personnes obèses (177, 178). Également, une étude a rapporté une plus faible clairance de l'insuline chez les hommes (179), ce qui peut expliquer du moins partiellement la plus haute insulinémie observée chez les hommes de notre étude. Malgré les différences entre les sexes relatives à la sensibilité et sécrétion d'insuline, la direction des associations présentées dans ce mémoire, reliant l'apoB plasmatique à la SI, la baisse de sensibilité à l'insuline, la dysfonction du TAB et le défaut de clairance postprandiale des gras, ne dépendait pas des sexes. Ceci laisse croire que le nouveau mécanisme proposé agisse à la fois chez l'homme et la femme. De façon semblable, la sensibilité à l'insuline était plus élevée chez les femmes que chez les hommes dans un groupe d'individus obèses en santé, mais ce résultat ne pouvait s'expliquer par une différence du contenu musculaire en céramides, TG, DAG ou glycogène qui était similaire entre les sexes (180).

L'accumulation d'apoB-lipoprotéines peut également influencer la RI et la SI par d'autres

mécanismes. Par exemple, les niveaux de VLDL-apoB et de RI à jeun ont été associés avec les niveaux plasmatiques d'adiponectine et de leptine, respectivement de façon inverse et réciproque, chez des hommes (83). Des mécanismes indépendants du TAB peuvent aussi exister. Il a été rapporté que l'exposition aux LDL des cellules β pancréatiques de rats ou d'humains induit une nécrose cellulaire (181) et réduit la prolifération et la capacité à sécréter l'insuline (182). Également, une hausse de la RI a été documentée chez des cellules musculaires de rats exposées à des LRT (183) ou à des LDL riches en céramides (184). Plusieurs de ces études suggèrent un mécanisme dépendant de l'internalisation des lipoprotéines par les LDL-récepteurs (181) (183) ou de la balance oxydante (181). L'association entre l'apoB plasmatique et la RI et l'hyper SI pourrait aussi être médiée par une inflammation chronique. Entre autres, l'exposition aux LDL oxydés de cellules humaines mononucléaires du sang périphérique entraîne une production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 β (IL-1 β) (185). Des concentrations plasmatiques élevées d'IL-1 β et d'interleukine-6 en combinaison ont été associées à un risque augmenté de DbT2 (186). Plus encore, une inhibition pharmacologique de l'IL-1 β s'est montrée efficace à améliorer la glycémie chez des DbT2 (187) et la fonction des cellules β chez des sujets avec syndrome métabolique (188). D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer l'importance relative de ces différents mécanismes, ainsi que du nouveau mécanisme proposé dans ce mémoire, spécialement qu'ils puissent être interreliés. Finalement, puisqu'on ne peut affirmer un lien de cause à effet, il est important de se rappeler que l'élévation des niveaux d'apoB plasmatique est également une conséquence de l'état de RI et d'hyper SI. Cet état a été associé à une augmentation de la production intestinale postprandiale de LRT-apoB48 (189) et de la production hépatique de VLDL (40).

Nos résultats appuient ceux d'autres groupes montrant une association entre l'apoB plasmatique et le risque de DbT2, ce qui suggère que l'apoB plasmatique pourrait être utilisée lors du dépistage chez les individus obèses à haut risque de DbT2. Ceci étant dit, différentes interventions nutritionnelles pourraient contribuer à réduire l'apoB plasmatique et, ainsi aider la prévention primaire du DbT2 (190). Par exemple, suite à un programme de perte de poids de 6 mois, les individus ayant davantage réduit leur apoB plasmatique ont bénéficié d'une plus grande amélioration de leur RI (114). De façon à minimiser l'apoB plasmatique, les individus

auraient avantage à adopter une diète faible à modérée en glucides, riche en fibres solubles et en acides gras monoinsaturés et polyinsaturés (spécialement les acides gras oméga-3 d'origine marine) et faible en acides gras saturés et trans et en fructose et à consommer de l'alcool modérément en priorisant le vin rouge (191). Aussi, la diète végétarienne ou méditerranéenne a été associée à une réduction de l'apoB plasmatique. De futures recherches sont nécessaires afin d'évaluer si les interventions nutritionnelles abaissant l'apoB plasmatique permettraient de réduire le risque cardio-métabolique et potentiellement de prévenir le DbT2 dans la population à haut risque, soit hyperapoB. Dans cette optique, mes prochains travaux de recherche examineront, en particulier, l'effet des acides gras oméga-3 sur le profil cardio-métabolique.

Chapitre VII : Conclusion

Cette étude montre qu'une concentration élevée d'apoB plasmatique et un ralentissement de la clairance postprandiale des gras diététiques prédisent une résistance à l'insuline et une hausse compensatoire de la sécrétion d'insuline, deux facteurs de risque de DbT2, dans une population obèse non DbT2. Également, les résultats montrent que le lien entre l'apoB plasmatique et la résistance à l'insuline, ainsi que l'hypersécrétion d'insuline est médié par ce délai de clairance postprandiale des gras diététiques, ainsi qu'une dysfonction du tissu adipeux blanc relative à la capacité de stockage des gras. Ces résultats suggèrent un effet nocif des apoB-lipoprotéines sur la fonction du tissu adipeux blanc à clarifier les gras diététiques probablement suite à leur internalisation. L'accumulation postprandiale de gras en circulation pourrait endommager les tissus périphériques par lipotoxicité, ce qui expliquerait la résistance à l'insuline et l'hypersécrétion d'insuline. Il semble que le risque cardio-métabolique soit déterminé par la qualité fonctionnelle du tissu adipeux indépendamment de la quantité de masse adipeuse, ce qui met à risque une sous-population d'individus obèses, soit ceux présentant une hyperapoB. Ces travaux défendent l'utilisation de l'apoB plasmatique en tant que facteur de risque lors du dépistage du DbT2 chez les sujets obèses.

Bibliographie

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N°311 2014 [cité le 24 février 2015]. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Anis AH, Zhang W, Bansback N, Guh DP, Amarsi Z, Birmingham CL. Obesity and overweight in Canada: an updated cost-of-illness study. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2010;11(1):31-40.
3. Sorensen TI, Virtue S, Vidal-Puig A. Obesity as a clinical and public health problem: is there a need for a new definition based on lipotoxicity effects? *Biochimica et biophysica acta*. 2010;1801(3):400-4.
4. Health Canada. Canadian Guidelines for Body Weight Classification in Adults - Quick Reference Tool for Professionals. H49-179 2003 [cité le 24 février 2015]. Disponible: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/weights-poids/guide-ld-adult/cg_quick_ref-ldc_rapide_ref-eng.php.
5. Faraj M, Lu HL, Cianflone K. Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*. 2004;82(1):170-90.
6. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*. 2009;9:88.
7. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *The New England journal of medicine*. 2010;363(23):2211-9.
8. World Health Organization. Diabetes. Fact sheet N°312 2014 [cité le 24 février 2015]. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
9. Committee CDACPGE. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37(suppl 1):S1-S212.
10. Soverini V, Moscatiello S, Villanova N, Ragni E, Di Domizio S, Marchesini G. Metabolic syndrome and insulin resistance in subjects with morbid obesity. *Obesity surgery*. 2010;20(3):295-301.
11. Prentki M, Matschinsky FM, Madiraju SR. Metabolic signaling in fuel-induced insulin secretion. *Cell metabolism*. 2013;18(2):162-85.
12. Newsholme P, Cruzat V, Arfuso F, Keane K. Nutrient regulation of insulin secretion and action. *The Journal of endocrinology*. 2014;221(3):R105-20.
13. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(7):803-17.

14. Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(6):2118-25.
15. Shapiro H, Shachar S, Sekler I, Hershinkel M, Walker MD. Role of GPR40 in fatty acid action on the beta cell line INS-1E. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;335(1):97-104.
16. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *The New England journal of medicine*. 2014;371(12):1131-41.
17. 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. *The Journal of clinical investigation*. 1999;104(6):787-94.
18. Retnakaran R, Shen S, Hanley AJ, Vuksan V, Hamilton JK, Zinman B. Hyperbolic relationship between insulin secretion and sensitivity on oral glucose tolerance test. *Obesity*. 2008;16(8):1901-7.
19. Goodman BE. Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *Advances in physiology education*. 2010;34(2):44-53.
20. Health Canada. Les adultes Canadiens combrent-ils leur besoins en nutriment uniquement grâce à l'alimentation? H164-112/3-2012F-PDF 2012 [cité le 24 février 2015]. Disponible: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/pdf/surveill/nutrition/commun/art-nutr-adult-fra.pdf.
21. Tripathy D, Chavez AO. Defects in insulin secretion and action in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Current diabetes reports*. 2010;10(3):184-91.
22. Shulman GI, Rothman DL, Jue T, Stein P, DeFronzo RA, Shulman RG. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *The New England journal of medicine*. 1990;322(4):223-8.
23. Gropper SS, Smith JL. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*: Cengage Learning; 2012. 608 p.
24. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Current opinion in lipidology*. 2014;25(3):200-6.
25. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1998;27(3):503-19.
26. Bravo E, Napolitano M, Botham KM. <Bravo 2010 - postprandial lipid metab - review.pdf>. *The Open Translational Medicine Journal*. 2010;2:13.
27. Sniderman A, Couture P, de Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nature reviews Endocrinology*. 2010;6(6):335-46.

28. Pang J, Chan DC, Barrett PH, Watts GF. Postprandial dyslipidaemia and diabetes: mechanistic and therapeutic aspects. *Current opinion in lipidology*. 2012;23(4):303-9.
29. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, 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. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29(2):151-67.
30. Sacks FM. The apolipoprotein story. *Atherosclerosis Supplements*. 2006;7(4):23-7.
31. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, Bedford D, Stewart P, Yki-Jarvinen H, et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia*. 1997;40(4):454-62.
32. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Archives of medical research*. 2005;36(3):232-40.
33. van de Woestijne AP, Monajemi H, Kalkhoven E, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction and hypertriglyceridemia: mechanisms and management. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2011;12(10):829-40.
34. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes & metabolism*. 2014;40(1):16-28.
35. Mehta N, Qamar A, Qu L, Qasim AN, Mehta NN, Reilly MP, et al. Differential association of plasma angiopoietin-like proteins 3 and 4 with lipid and metabolic traits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(5):1057-63.
36. Jelic K, Hallgreen CE, Colding-Jorgensen M. A model of NEFA dynamics with focus on the postprandial state. *Annals of biomedical engineering*. 2009;37(9):1897-909.
37. Fielding B. Tracing the fate of dietary fatty acids: metabolic studies of postprandial lipaemia in human subjects. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2011;70(3):342-50.
38. Voshol PJ, Rensen PC, van Dijk KW, Romijn JA, Havekes LM. Effect of plasma triglyceride metabolism on lipid storage in adipose tissue: studies using genetically engineered mouse models. *Biochimica et biophysica acta*. 2009;1791(6):479-85.
39. Miles JM, Park YS, Walewicz D, Russell-Lopez C, Windsor S, Isley WL, et al. Systemic and forearm triglyceride metabolism: fate of lipoprotein lipase-generated glycerol and free fatty acids. *Diabetes*. 2004;53(3):521-7.
40. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1225-36.

41. Barrows BR, Parks EJ. Contributions of different fatty acid sources to very low-density lipoprotein-triacylglycerol in the fasted and fed states. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(4):1446-52.
42. Chatterjee C, Sparks DL. Hepatic lipase, high density lipoproteins, and hypertriglyceridemia. *The American journal of pathology*. 2011;178(4):1429-33.
43. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2008;9(5):367-77.
44. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G, Schoiswohl G, Birner-Gruenberger R, Riederer M, et al. Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science*. 2004;306(5700):1383-6.
45. Ryden M, Jocken J, van Harmelen V, Dicker A, Hoffstedt J, Wiren M, et al. Comparative studies of the role of hormone-sensitive lipase and adipose triglyceride lipase in human fat cell lipolysis. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2007;292(6):E1847-55.
46. Lanthier N, Leclercq IA. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2014;28(4):545-58.
47. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Current diabetes reports*. 2010;10(4):306-15.
48. Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A. The different shades of fat. *Nature*. 2014;510(7503):76-83.
49. Tripathy D, Eriksson KF, Orho-Melander M, Fredriksson J, Ahlqvist G, Groop L. Parallel manifestation of insulin resistance and beta cell decompensation is compatible with a common defect in Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(5):782-93.
50. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(4):1594-602.
51. Jones CN, Abbasi F, Carantoni M, Polonsky KS, Reaven GM. Roles of insulin resistance and obesity in regulation of plasma insulin concentrations. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2000;278(3):E501-8.
52. Pivovarova O, Bernigau W, Bobbert T, Isken F, Mohlig M, Spranger J, et al. Hepatic insulin clearance is closely related to metabolic syndrome components. *Diabetes care*. 2013;36(11):3779-85.

53. Elbein SC, Wegner K, Kahn SE. Reduced beta-cell compensation to the insulin resistance associated with obesity in members of caucasian familial type 2 diabetic kindreds. *Diabetes care*. 2000;23(2):221-7.
54. DeFronzo RA, Banerji MA, Bray GA, Buchanan TA, Clement S, Henry RR, et al. Determinants of glucose tolerance in impaired glucose tolerance at baseline in the Actos Now for Prevention of Diabetes (ACT NOW) study. *Diabetologia*. 2010;53(3):435-45.
55. Bacha F, Gungor N, Lee S, Arslanian SA. In vivo insulin sensitivity and secretion in obese youth: what are the differences between normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes? *Diabetes care*. 2009;32(1):100-5.
56. Guardado-Mendoza R, Davalli AM, Chavez AO, Hubbard GB, Dick EJ, Majluf-Cruz A, et al. Pancreatic islet amyloidosis, beta-cell apoptosis, and alpha-cell proliferation are determinants of islet remodeling in type-2 diabetic baboons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(33):13992-7.
57. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102-10.
58. Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(7):1813-22.
59. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, Maratou E, Komesidou V, Papakonstantinou A, et al. Rates of lipid fluxes in adipose tissue in vivo after a mixed meal in morbid obesity. *International journal of obesity (2005)*. 2010;34(4):770-4.
60. Potts JL, Coppack SW, Fisher RM, Humphreys SM, Gibbons GF, Frayn KN. Impaired postprandial clearance of triacylglycerol-rich lipoproteins in adipose tissue in obese subjects. *The American journal of physiology*. 1995;268(4 Pt 1):E588-94.
61. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, Dennis AL, Cheeseman J, Humphreys SM, et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes*. 2011;60(1):47-55.
62. Sabaka P, Kruzliak P, Gaspar L, Caprnda M, Bendzala M, Balaz D, et al. Postprandial changes of lipoprotein profile: effect of abdominal obesity. *Lipids in health and disease*. 2013;12:179.
63. Shojaee-Moradie F, Ma Y, Lou S, Hovorka R, Umpleby AM. Prandial hypertriglyceridemia in metabolic syndrome is due to an overproduction of both chylomicron and VLDL triacylglycerol. *Diabetes*. 2013;62(12):4063-9.
64. Bickerton AS, Roberts R, Fielding BA, Tornqvist H, Blaak EE, Wagenmakers AJ, et al. Adipose tissue fatty acid metabolism in insulin-resistant men. *Diabetologia*. 2008;51(8):1466-74.

65. Panarotto D, Remillard 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.
66. Nogueira JP, Maraninchi M, Beliard S, Padilla N, Duvillard L, Mancini J, et al. Absence of acute inhibitory effect of insulin on chylomicron production in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(4):1039-44.
67. Boquist S, Hamsten A, Karpe F, Ruotolo G. Insulin and non-esterified fatty acid relations to alimentary lipaemia and plasma concentrations of postprandial triglyceride-rich lipoproteins in healthy middle-aged men. *Diabetologia*. 2000;43(2):185-93.
68. Pavlic M, Xiao C, Szeto L, Patterson BW, Lewis GF. Insulin acutely inhibits intestinal lipoprotein secretion in humans in part by suppressing plasma free fatty acids. *Diabetes*. 2010;59(3):580-7.
69. Veilleux A, Grenier E, Marceau P, Carpentier AC, Richard D, Levy E. Intestinal lipid handling: evidence and implication of insulin signaling abnormalities in human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(3):644-53.
70. Sondergaard E, Sorensen LP, Rahbek I, Gormsen LC, Christiansen JS, Nielsen S. Postprandial VLDL-triacylglycerol secretion is not suppressed in obese type 2 diabetic men. *Diabetologia*. 2012;55(10):2733-40.
71. Schwarz JM, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(1):43-50.
72. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(5):1343-51.
73. Adiels M, Westerbacka J, Soro-Paavonen A, Hakkinen AM, Vehkavaara S, Caslake MJ, et al. Acute suppression of VLDL1 secretion rate by insulin is associated with hepatic fat content and insulin resistance. *Diabetologia*. 2007;50(11):2356-65.
74. Dane-Stewart CA, Watts GF, Barrett PH, Stuckey BG, Mamo JC, Martins IJ, et al. Chylomicron remnant metabolism studied with a new breath test in postmenopausal women with and without type 2 diabetes mellitus. *Clinical endocrinology*. 2003;58(4):415-20.
75. Bays HE. "Sick fat," metabolic disease, and atherosclerosis. *The American journal of medicine*. 2009;122(1 Suppl):S26-37.

76. Yost TJ, Froyd KK, Jensen DR, Eckel RH. Change in skeletal muscle lipoprotein lipase activity in response to insulin/glucose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental*. 1995;44(6):786-90.
77. Pasarica M, Rood J, Ravussin E, Schwarz JM, Smith SR, Redman LM. Reduced oxygenation in human obese adipose tissue is associated with impaired insulin suppression of lipolysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(8):4052-5.
78. Kolditz CI, Langin D. Adipose tissue lipolysis. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2010;13(4):377-81.
79. Reynisdottir S, Ellerfeldt K, Wahrenberg H, Lithell H, Arner P. Multiple lipolysis defects in the insulin resistance (metabolic) syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 1994;93(6):2590-9.
80. Bezaire V, Mairal A, Anesia R, Lefort C, Langin D. Chronic TNFalpha and cAMP pre-treatment of human adipocytes alter HSL, ATGL and perilipin to regulate basal and stimulated lipolysis. *FEBS letters*. 2009;583(18):3045-9.
81. Campbell PJ, Carlson MG, Nurjhan N. Fat metabolism in human obesity. *The American journal of physiology*. 1994;266(4 Pt 1):E600-5.
82. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature medicine*. 2002;8(11):1288-95.
83. Ng TW, Watts GF, Farvid MS, Chan DC, Barrett PH. Adipocytokines and VLDL metabolism: independent regulatory effects of adiponectin, insulin resistance, and fat compartments on VLDL apolipoprotein B-100 kinetics? *Diabetes*. 2005;54(3):795-802.
84. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology & behavior*. 2008;94(2):206-18.
85. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *The Journal of clinical investigation*. 2002;109(10):1345-50.
86. Unger RH, Clark GO, Scherer PE, Orci L. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Biochimica et biophysica acta*. 2010;1801(3):209-14.
87. Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *The Journal of biological chemistry*. 2000;275(12):8456-60.
88. Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. *Medicine*. 2003;82(2):129-46.

89. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *The Journal of clinical investigation*. 1999;103(2):253-9.
90. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005;366(9497):1640-9.
91. Petersen KF, Dufour S, Morino K, Yoo PS, Cline GW, Shulman GI. Reversal of muscle insulin resistance by weight reduction in young, lean, insulin-resistant offspring of parents with type 2 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(21):8236-40.
92. Kim JK, Fillmore JJ, Sunshine MJ, Albrecht B, Higashimori T, Kim DW, et al. PKC-theta knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114(6):823-7.
93. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(52):50230-6.
94. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, Randhawa PS, Inzucchi S, Shoelson SE, et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 2002;109(10):1321-6.
95. Holland WL, Brozinick JT, Wang LP, Hawkins ED, Sargent KM, Liu Y, et al. Inhibition of ceramide synthesis ameliorates glucocorticoid-, saturated-fat-, and obesity-induced insulin resistance. *Cell metabolism*. 2007;5(3):167-79.
96. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, Wirfel K, Pratipanawatr T, Berria R, et al. Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes*. 2005;54(6):1640-8.
97. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(11):3015-25.
98. Richardson DK, Kashyap S, Bajaj M, Cusi K, Mandarino SJ, Finlayson J, et al. Lipid infusion decreases the expression of nuclear encoded mitochondrial genes and increases the expression of extracellular matrix genes in human skeletal muscle. *The Journal of biological chemistry*. 2005;280(11):10290-7.
99. Chavez AO, Kamath S, Jani R, Sharma LK, Monroy A, Abdul-Ghani MA, et al. Effect of short-term free Fatty acids elevation on mitochondrial function in skeletal muscle of healthy individuals. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(1):422-9.

100. Hwang H, Bowen BP, Lefort N, Flynn CR, De Filippis EA, Roberts C, et al. Proteomics analysis of human skeletal muscle reveals novel abnormalities in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2010;59(1):33-42.
101. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011;54(10):2506-14.
102. Carpentier A, Mittelman SD, Lamarche B, Bergman RN, Giacca A, Lewis GF. Acute enhancement of insulin secretion by FFA in humans is lost with prolonged FFA elevation. *The American journal of physiology*. 1999;276(6 Pt 1):E1055-66.
103. Arner P, Spalding KL. Fat cell turnover in humans. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;396(1):101-4.
104. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453(7196):783-7.
105. Lonn M, Mehlige K, Bengtsson C, Lissner L. Adipocyte size predicts incidence of type 2 diabetes in women. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2010;24(1):326-31.
106. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, et al. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *International journal of obesity (2005)*. 2006;30(9):1347-55.
107. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(6):1494-505.
108. Sharma NK, Das SK, Mondal AK, Hackney OG, Chu WS, Kern PA, et al. Endoplasmic reticulum stress markers are associated with obesity in nondiabetic subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(11):4532-41.
109. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004;306(5695):457-61.
110. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *The Canadian journal of cardiology*. 2009;25(10):567-79.
111. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. Are the ACC/AHA guidelines on the treatment of blood cholesterol a game changer? A perspective from the

Canadian Cardiovascular Society Dyslipidemia Panel. The Canadian journal of cardiology. 2014;30(4):377-80.

112. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2011;4(3):337-45.

113. Faraj M, Messier L, Bastard JP, Tardif A, Godbout A, Prud'homme D, et al. Apolipoprotein B: a predictor of inflammatory status in postmenopausal overweight and obese women. *Diabetologia*. 2006;49(7):1637-46.

114. Faraj M, Lavoie ME, Messier L, Bastard JP, Prud'homme D. Reduction in serum apoB is associated with reduced inflammation and insulin resistance in post-menopausal women: A MONET study. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):682-8.

115. 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. *International journal of obesity (2005)*. 2007;31(7):1119-25.

116. Ley SH, Harris SB, Connelly PW, Mamakeesick M, Gittelsohn J, Wolever TM, et al. Association of apolipoprotein B with incident type 2 diabetes in an aboriginal Canadian population. *Clinical chemistry*. 2010;56(4):666-70.

117. Salomaa V, Havulinna A, Saarela O, Zeller T, Jousilahti P, Jula A, et al. Thirty-one novel biomarkers as predictors for clinically incident diabetes. *PloS one*. 2010;5(4):e10100.

118. Hwang YC, Ahn HY, Park SW, Park CY. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol are more powerful predictors for incident type 2 diabetes than fasting glucose or glycated hemoglobin in subjects with normal glucose tolerance: a 3.3-year retrospective longitudinal study. *Acta diabetologica*. 2014;51(6):941-6.

119. Bissonnette S, Salem H, Wassef H, Saint-Pierre N, Tardif A, Baass A, et al. Low density lipoprotein delays clearance of triglyceride-rich lipoprotein by human subcutaneous adipose tissue. *Journal of lipid research*. 2013;54(5):1466-76.

120. D'Archivio M, Scazzocchio B, Filesi C, Vari R, Maggiora MT, Sernicola L, et al. Oxidised LDL up-regulate CD36 expression by the Nrf2 pathway in 3T3-L1 preadipocytes. *FEBS letters*. 2008;582(15):2291-8.

121. Masella R, Vari R, D'Archivio M, Santangelo C, Scazzocchio B, Maggiorella MT, et al. Oxidised LDL modulate adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by affecting the balance between cell proliferation and differentiation. *FEBS letters*. 2006;580(10):2421-9.
122. Weinsier RL, Nagy TR, Hunter GR, Darnell BE, Hensrud DD, Weiss HL. Do adaptive changes in metabolic rate favor weight regain in weight-reduced individuals? An examination of the set-point theory. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(5):1088-94.
123. Plank LD. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2005;8(3):305-9.
124. Schectman G, Patsches M, Sasse EA. Variability in cholesterol measurements: comparison of calculated and direct LDL cholesterol determinations. *Clinical chemistry*. 1996;42(5):732-7.
125. Vandermeersch A, Ameye S, Puype D, Petitjean D, De Buyzere M, Langlois MR. Estimation of the low-density lipoprotein (LDL) subclass phenotype using a direct, automated assay of small dense LDL-cholesterol without sample pretreatment. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2010;411(17-18):1361-6.
126. Tripathy D, Wessman Y, Gullstrom 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):1395-401.
127. Faraj M, Jones P, Sniderman AD, Cianflone K. Enhanced dietary fat clearance in postobese women. *Journal of lipid research*. 2001;42(4):571-80.
128. Wassef H, Salem H, Bissonnette S, Baass A, Dufour R, Davignon J, et al. White adipose tissue apolipoprotein C-I secretion in relation to delayed plasma clearance of dietary fat in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(11):2785-93.
129. Faraj M, Beauregard G, Loizon E, Moldes M, Clement K, Tahiri Y, et al. Insulin regulation of gene expression and concentrations of white adipose tissue-derived proteins in vivo in healthy men: relation to adiponutrin. *The Journal of endocrinology*. 2006;191(2):427-35.
130. Moldes M, Beauregard G, Faraj M, Peretti N, Ducluzeau PH, Laville M, et al. Adiponutrin gene is regulated by insulin and glucose in human adipose tissue. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2006;155(3):461-8.
131. Knuth ND, Remias DB, Horowitz JF. Adding carbohydrate to a high-fat meal blunts postprandial lipemia in women and reduces meal-derived fatty acids in systemic circulation. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2008;33(2):315-25.

132. Wang Y, Moss J, Thisted R. Predictors of body surface area. *Journal of clinical anesthesia*. 1992;4(1):4-10.
133. Compher C, Frankenfield D, Keim N, Roth-Yousey L. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *Journal of the American Dietetic Association*. 2006;106(6):881-903.
134. Cunningham JJ. Calculation of energy expenditure from indirect calorimetry: assessment of the Weir equation. *Nutrition*. 1990;6(3):222-3.
135. Bligh EG, Dyer WJ. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Canadian journal of biochemistry and physiology*. 1959;37(8):911-7.
136. Touchstone JC. Thin-layer chromatographic procedures for lipid separation. *Journal of chromatography B, Biomedical applications*. 1995;671(1-2):169-95.
137. Brenna JT, Corso TN, Tobias HJ, Caimi RJ. High-precision continuous-flow isotope ratio mass spectrometry. *Mass spectrometry reviews*. 1997;16(5):227-58.
138. Muccio Z, Jackson GP. Isotope Ratio Mass Spectrometry. *The Analyst*. 2009;134(2):213-22.
139. Binnert C, Laville M, Pachiardi C, Rigalleau V, Beylot M. Use of gas chromatography/isotope ratio-mass spectrometry to study triglyceride metabolism in humans. *Lipids*. 1995;30(9):869-73.
140. Binnert C, Pachiardi C, Beylot M, Croset M, Cohen R, Riou JP, et al. Metabolic fate of an oral long-chain triglyceride load in humans. *The American journal of physiology*. 1996;270(3 Pt 1):E445-50.
141. Schoeller DA, Klein PD, Watkins JB, Heim T, MacLean WC, Jr. ^{13}C abundances of nutrients and the effect of variations in ^{13}C isotopic abundances of test meals formulated for $^{13}\text{CO}_2$ breath tests. *The American journal of clinical nutrition*. 1980;33(11):2375-85.
142. Faraj M, Sniderman AD, Cianflone K. ASP enhances in situ lipoprotein lipase activity by increasing fatty acid trapping in adipocytes. *Journal of lipid research*. 2004;45(4):657-66.
143. Faraj M, Cianflone K. Differential regulation of fatty acid trapping in mouse adipose tissue and muscle by ASP. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2004;287(1):E150-9.
144. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation Geneva, Switzerland 2011 [modifié 8-11 décembre 2008 cité le 24 février 2015]. Disponible: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501491_eng.pdf.
145. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Molecular and cellular endocrinology*. 2015;402c:113-9.

146. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
147. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World journal of diabetes*. 2010;1(2):36-47.
148. Rubin D, Helwig U, Nothnagel M, Folsch UR, Schreiber S, Schrezenmeir J. Association of postprandial and fasting triglycerides with traits of the metabolic syndrome in the Metabolic Intervention Cohort Kiel. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2010;162(4):719-27.
149. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2007;298(3):299-308.
150. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes care*. 2006;29(5):1130-9.
151. Fabbrini E, Magkos F, Conte C, Mittendorfer B, Patterson BW, Okunade AL, et al. Validation of a novel index to assess insulin resistance of adipose tissue lipolytic activity in obese subjects. *Journal of lipid research*. 2012;53(2):321-4.
152. Faerch K, Brons C, Alibegovic AC, Vaag A. The disposition index: adjustment for peripheral vs. hepatic insulin sensitivity? *The Journal of physiology*. 2010;588(Pt 5):759-64.
153. Leibowitz G, Kaiser N, Cerasi E. beta-Cell failure in type 2 diabetes. *Journal of diabetes investigation*. 2011;2(2):82-91.
154. Alvarsson M, Wajngot A, Cerasi E, Efendic S. K-value and low insulin secretion in a non-obese white population: predicted glucose tolerance after 25 years. *Diabetologia*. 2005;48(11):2262-8.
155. Kobayashi J, Nakajima K, Nohara A, Kawashiri M, Yagi K, Inazu A, et al. The relationship of serum lipoprotein lipase mass with fasting serum apolipoprotein B-48 and remnant-like particle triglycerides in type 2 diabetic patients. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2007;39(8):612-6.
156. Gustafsson M, Levin M, Skalen K, Perman J, Friden V, Jirholt P, et al. Retention of low-density lipoprotein in atherosclerotic lesions of the mouse: evidence for a role of lipoprotein lipase. *Circulation research*. 2007;101(8):777-83.

157. Amri EZ, Teboul L, Vannier C, Grimaldi PA, Ailhaud G. Fatty acids regulate the expression of lipoprotein lipase gene and activity in preadipose and adipose cells. *The Biochemical journal*. 1996;314 (Pt 2):541-6.
158. Benitez S, Villegas V, Bancells C, Jorba O, Gonzalez-Sastre F, Ordonez-Llanos J, et al. Impaired binding affinity of electronegative low-density lipoprotein (LDL) to the LDL receptor is related to nonesterified fatty acids and lysophosphatidylcholine content. *Biochemistry*. 2004;43(50):15863-72.
159. Frayn K, Bernard S, Spalding K, Arner P. Adipocyte triglyceride turnover is independently associated with atherogenic dyslipidemia. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(6):e003467.
160. Bell DA, Hooper AJ, Watts GF, Burnett JR. Mipomersen and other therapies for the treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Vascular health and risk management*. 2012;8:651-9.
161. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42.
162. Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Maria Sironi A, Natali A, Muscelli E, et al. beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes*. 2004;53 Suppl 3:S26-33.
163. Muscelli E, Camastra S, Catalano C, Galvan AQ, Ciociaro D, Baldi S, et al. Metabolic and cardiovascular assessment in moderate obesity: effect of weight loss. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(9):2937-43.
164. Park KH, Kim KJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. The effect of insulin resistance on postprandial triglycerides in Korean type 2 diabetic patients. *Acta diabetologica*. 2014;51(1):15-22.
165. Annuzzi G, De Natale C, Iovine C, Patti L, Di Marino L, Coppola S, et al. Insulin resistance is independently associated with postprandial alterations of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(12):2397-402.
166. Heneghan HM, Huang H, Kashyap SR, Gornik HL, McCullough AJ, Schauer PR, et al. Reduced cardiovascular risk after bariatric surgery is linked to plasma ceramides, apolipoprotein-B100, and ApoB100/A1 ratio. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2013;9(1):100-7.
167. Ntyintyane LM, Panz VR, Raal FJ, Gill GV. Postprandial lipaemia, metabolic syndrome and LDL particle size in urbanised South African blacks with and without coronary artery disease. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2008;101(2):111-9.

168. Tuvdendorj D, Chandalia M, Batbayar T, Saraf M, Beysen C, Murphy EJ, et al. Altered subcutaneous abdominal adipose tissue lipid synthesis in obese, insulin-resistant humans. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2013;305(8):E999-e1006.
169. Roberts R, Hodson L, Dennis AL, Neville MJ, Humphreys SM, Harnden KE, et al. Markers of de novo lipogenesis in adipose tissue: associations with small adipocytes and insulin sensitivity in humans. *Diabetologia*. 2009;52(5):882-90.
170. Hoffstedt J, Forster D, Lofgren P. Impaired subcutaneous adipocyte lipogenesis is associated with systemic insulin resistance and increased apolipoprotein B/AI ratio in men and women. *Journal of internal medicine*. 2007;262(1):131-9.
171. Magkos F, Fabbrini E, Mohammed BS, Patterson BW, Klein S. Increased whole-body adiposity without a concomitant increase in liver fat is not associated with augmented metabolic dysfunction. *Obesity*. 2010;18(8):1510-5.
172. Xia C, Li R, Zhang S, Gong L, Ren W, Wang Z, et al. Lipid accumulation product is a powerful index for recognizing insulin resistance in non-diabetic individuals. *European journal of clinical nutrition*. 2012;66(9):1035-8.
173. Berings M, Wehlou C, Verrijken A, Deschepper E, Mertens I, Kaufman JM, et al. Glucose intolerance and the amount of visceral adipose tissue contribute to an increase in circulating triglyceride concentrations in Caucasian obese females. *PloS one*. 2012;7(9):e45145.
174. Bertin E, Marcus C, Ruiz JC, Eschard JP, Leutenegger M. Measurement of visceral adipose tissue by DXA combined with anthropometry in obese humans. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000;24(3):263-70.
175. Karelis AD, Rabasa-Lhoret R, Pompilus R, Messier V, Strychar I, Brochu M, et al. Relationship between the Bertin index to estimate visceral adipose tissue from dual-energy X-ray absorptiometry and cardiometabolic risk factors before and after weight loss. *Obesity*. 2012;20(4):886-90.
176. Mittendorfer B. Insulin resistance: sex matters. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2005;8(4):367-72.
177. 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 = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2008;33(4):784-90.

178. Kim SH, Reaven G. Sex differences in insulin resistance and cardiovascular disease risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(11):E1716-21.
179. Jensen MD, Nielsen S, Gupta N, Basu R, Rizza RA. Insulin clearance is different in men and women. *Metabolism: clinical and experimental*. 2012;61(4):525-30.
180. Vistisen B, Hellgren LI, Vadset T, Scheede-Bergdahl C, Helge JW, Dela F, et al. Effect of gender on lipid-induced insulin resistance in obese subjects. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008;158(1):61-8.
181. Cnop M, Hannaert JC, Gruppings AY, Pipeleers DG. Low density lipoprotein can cause death of islet beta-cells by its cellular uptake and oxidative modification. *Endocrinology*. 2002;143(9):3449-53.
182. Rutti S, Ehses JA, Sibler RA, Prazak R, Rohrer L, Georgopoulos S, et al. Low- and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis, and proliferation of primary human and murine pancreatic beta-cells. *Endocrinology*. 2009;150(10):4521-30.
183. Pedrini MT, Kranebitter M, Niederwanger A, Kaser S, Engl J, Debbage P, et al. Human triglyceride-rich lipoproteins impair glucose metabolism and insulin signalling in L6 skeletal muscle cells independently of non-esterified fatty acid levels. *Diabetologia*. 2005;48(4):756-66.
184. Boon J, Hoy AJ, Stark R, Brown RD, Meex RC, Henstridge DC, et al. Ceramides contained in LDL are elevated in type 2 diabetes and promote inflammation and skeletal muscle insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62(2):401-10.
185. 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):417-27.
186. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow 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):812-7.
187. Cavelti-Weder C, Babians-Brunner A, Keller C, Stahel MA, Kurz-Levin M, Zayed H, et al. Effects of gevokizumab on glycemia and inflammatory markers in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(8):1654-62.
188. van Asseldonk EJ, Stienstra R, Koenen TB, Joosten LA, 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):2119-26.

189. Duez H, Lamarche B, Uffelman KD, Valero R, Cohn JS, Lewis GF. Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(6):1357-63.
190. Lavoie ME, Faraj M, Strychar I, Doucet E, Brochu M, Lavoie JM, et al. Synergistic associations of physical activity and diet quality on cardiometabolic risk factors in overweight and obese postmenopausal women. *The British journal of nutrition.* 2013;109(4):605-14.
191. Lamantia V, Sniderman A, Faraj M. Effect of nutritional interventions on plasma apoB in humans. *Nutrition Reviews (soumis).* 2014.

Tableaux

Tableau I. Caractéristiques des principales lipoprotéines (25)

Lipoprotéines	Densité (g/dL)	Poids moléculaire (daltons)	Diamètre (nm)	Lipides* (%)			Apolipoprotéines
				TG	Chol	PL	
Chylomicrons	0,95	400 x 10 ⁶	75-1200	80-95	2-7	3-9	A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III, E
VLDL	0,95- 1,006	10-80 x 10 ⁶	30-80	55-80	5-15	10-20	B-100, C-I, C-II, C-III, E
IDL	1,006- 1,019	5-10 x 10 ⁶	25-35	20-50	20-40	15-25	B-100, C-I, C-II, C-III, E
LDL	1,019- 1,063	2.3 x 10 ⁶	18-25	5-15	40-50	20-25	B-100
HDL	1,063- 1,21	1.7-3.6 x 10 ⁵	5-12	5-10	15-25	20-30	A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, E
<p>*Pourcentage de lipides dans la composition; apolipoprotéines constituent le reste. VLDL: lipoprotéines de très basse densité; IDL: lipoprotéines de densité intermédiaire; LDL: lipoprotéines de basse densité; HDL: lipoprotéines de haute densité; TG: triglycérides; Chol: cholestérol; PL: phospholipides.</p>							

Tableau II. Déroulement de l'étude

A. Dépistage		
1	Temps 0	Signature du formulaire de consentement. Analyses sanguines, pesée, taille, pression artérielle
B. Stabilisation de poids (4 semaines)		
2	1 sem	Pesée Examen médical
3	2 sem	Pesée Remise du journal alimentaire (3 jours)
4	3 sem	Pesée Diète préparatoire au clamp (riche en glucides)
C. Composition corporelle, dépense énergétique et test de sécrétion et résistance à l'insuline		
5	4 sem	Composition corporelle (pesée, rayons X, tour de taille et des hanches) Dépense énergétique (calorimétrie indirecte) Analyses sanguines Test de sécrétion et résistance à l'insuline (Botnia clamp)
D. Test de clairance des gras diététiques		
6	4 sem	Ingestion d'un repas riche en lipides enrichi en ¹³ C Analyses sanguines, analyses de souffle et dépense énergétique (calorimétrie indirecte) (à jeun et à l'état postprandial sur 6h)

Tableau III. Composition nutritionnelle et isotopique du repas en fonction de la surface corporelle

	Surface corporelle (m ²)						
	1,31 – 1,5	1,51 – 1,7	1,71 – 1,9	1,91 – 2,1	2,11 – 2,3	2,31 – 2,5	2,51 – 2,7
Croissants naturels	1	1	1	1,5	1,5	2	2
Tranches de fromage havarti crémeux	2,5	3	3	4	5	5	5,5
Tranches de fromage cheddar	1	1,5	2	2	1	2	2
Tranches de bacon pré-cuit	6	7	7	4	7	6	7
Brownies	1	1	1,5	1	1,5	0,5	1
Contenant de lait 2%	1	1	1	1	1	1	1
Sachet d'édulcorant	1	1	1	1	1	1	1
Énergie (kcal)	875	1000	1093	1240	1378	1487	1615
Lipides (g)	65	76	83	94	104	113	123
Lipides (%)	65	66	66	66	66	66	66
Glucides (g)	43	44	49	58	65	69	75
Glucides (%)	19	17	17	18	18	18	18
Protéines (%)	16	17	17	16	16	16	16
¹³C-trioléine (mL)	1,204	1,396	1,525	1,701	1,890	2,055	2,227
¹³C-trioléine (g)	1,099	1,275	1,392	1,553	1,726	1,876	2,033
¹³C-trioléine/ lipides totaux (g/g)	0,017	0,017	0,017	0,017	0,017	0,017	0,017
¹³C-trioléine/ SC (gm/m²)	0,79	0,79	0,77	0,78	0,78	0,78	0,78
Lipides/ m² (gm/m²)	47	48	46	47	47	47	47
Kcal/ m² (Cal/m²)	625	630	607	620	626	620	621
SC: surface corporelle.							

Tableau IV. Mesures anthropométriques, lipidiques, de sensibilité et sécrétion d'insuline, de clairance postprandiale des gras et de fonction du tissu adipeux blanc dans la population étudiée

Facteurs de risque	Hommes (N=13)	Femmes (N=16)
Âge (années)	58,1 ± 1,7	58,7 ± 1,2
Poids (kg)	100,5 ± 5,3	79,5 ± 3,6**
IMC (kg/m ²)	33,9 ± 1,4	31,8 ± 1,2
Tour de taille (cm)	118 ± 3	102 ± 3***
Tour de hanches (cm)	112 ± 4	111 ± 3
Ratio tour de taille/hanches	1,051 ± 0,021	0,914 ± 0,013***
Masse grasse (kg)	39,5 ± 3,7	35,8 ± 2,5
% masse grasse	38,5 ± 1,7	44,3 ± 1,2**
Masse maigre (kg)	57,5 ± 1,8	40,8 ± 1,2***
Masse grasse androïde (kg)	4,78 ± 0,43	3,40 ± 0,28**
Masse grasse gynoïde (kg)	5,22 ± 0,53	6,03 ± 0,37
Ratio gras androïde/gras gynoïde	0,947 ± 0,058	0,562 ± 0,024***
Cholestérol total (mM)	4,90 ± 0,29	6,01 ± 0,28*
LDL-C (mM)	2,98 ± 0,22	3,62 ± 0,24
HDL-C (mM)	1,07 ± 0,06	1,66 ± 0,14**
TG (mM)	1,88 ± 0,35	1,62 ± 0,27
ApoB (g/L)	1,03 ± 0,08	1,03 ± 0,07
AGNE (mEq/L)	0,443 ± 0,028	0,603 ± 0,032***
Taille moyenne des LDL (Å)	266 ± 2	268 ± 2
Glycémie à jeun (mM)	5,16 ± 0,10	5,05 ± 0,12
Insulinémie à jeun (µU/mL)	24,5 ± 3,1	17,9 ± 1,0*
C-peptide à jeun (ng/mL)	2,82 ± 0,19	2,07 ± 0,17**
ASC _{10min} SI (µU/mL)	1356 ± 223	797 ± 123*
ASC _{50min} SI (µU/mL)	4980 ± 781	2472 ± 259**
ASC _{60min} SI (µU/mL)	6336 ± 936	3268 ± 370**
ASC _{10min} C-peptide (ng/mL)	66,1 ± 7,7	43,9 ± 4,6*
ASC _{50min} C-peptide (ng/mL)	357 ± 34	236 ± 17**
ASC _{60min} C-peptide (ng/mL)	423 ± 40	280 ± 22**

Facteurs de risque	Hommes (N=13)	Femmes (N=16)
GIR (mg/kg/min)	8,71 ± 0,69	12,05 ± 0,85**
M/I (mg/kg/min)/(μU/mL)	0,0345 ± 0,0040	0,0524 ± 0,0054*
ASC _{6h} TG (mM)	16,2 ± 1,7	14,3 ± 2,3
ASC _{6h} ¹³ C-TG (μM)	397 ± 50	273 ± 59
ASC _{6h} ¹³ C-AGNE (μM)	3,80 ± 0,66	5,74 ± 1,26
ASC _{6h} % ¹³ CO ₂ expiré§	6,35 ± 0,69	6,33 ± 0,54
³ H-lipides (nmol TG/mg)§	4,47 ± 1,21	3,39 ± 0,53

Les mesures lipidiques constituent la moyenne des résultats obtenus lors du clamp Botnia et du repas gras. La glycémie à jeun est mesurée lors du clamp Botnia.

*Différence significative entre hommes et femmes à $p \leq 0,05$, ** à $p \leq 0,01$, *** à $p \leq 0,001$.

IMC: indice de masse corporelle; LDL-C: cholestérol LDL; HDL-C: cholestérol HDL; TG: triglycérides; AGNE: acides gras non estérifiés; ASC_{10min}SI: première phase de sécrétion d'insuline; ASC_{50min}SI: deuxième phase de sécrétion d'insuline; ASC_{60min}SI: sécrétion totale d'insuline; ASC_{10min}C-peptide: première phase de sécrétion de C-peptide; ASC_{50min}C-peptide: deuxième phase de sécrétion de C-peptide; ASC_{60min}C-peptide: sécrétion totale de C-peptide; GIR: sensibilité à l'insuline; M/I: sensibilité à l'insuline normalisée pour l'insulinémie; ASC_{6h}TG: clairance postprandiale des triglycérides totaux; ASC_{6h}¹³C-TG: clairance postprandiale des triglycérides diététiques; ASC_{6h}¹³C-AGNE: clairance postprandiale des acides gras non estérifiés diététiques; ASC_{6h}%¹³CO₂ expiré: oxydation postprandiale des gras diététiques; ³H-lipides: fonction du tissu adipeux blanc.

N = 29 sauf § où N= 25 pour données manquantes

Tableau V. Corrélations de Pearson reliant les caractéristiques aux indices de sensibilité et sécrétion d'insuline dans la population étudiée

	GIR	M/I	Log₁₀[ASC_{10min}SI]	Log₁₀[ASC_{50min}SI]	Log₁₀[ASC_{60min}SI]	Log₁₀[ASC_{60min}C-peptide]
ApoB	-0,410*	-0,409*	0,199	0,401*	0,357	0,293
Poids	-0,556**	-0,474**	0,294	0,509**	0,491**	0,504**
IMC	-0,474**	-0,378*	0,245	0,358*	0,378*	0,392*
Tour de taille	-0,580***	-0,468**	0,450*	0,554**	0,563***	0,593***
Tour de hanches	-0,399*	-0,319	0,081	0,265	0,244	0,257
Masse maigre	-0,518**	-0,452*	0,373*	0,551**	0,540**	0,552**
Masse grasse	-0,466*	-0,386*	0,149	0,351	0,331	0,340
Gras androïde	-0,616***	-0,491**	0,355	0,528**	0,521**	0,528**
Gras gynoïde	-0,200	-0,162	0,032	0,083	0,087	0,100
Gras androïde/gynoïde	-0,449*	-0,310	0,327	0,434*	0,425*	0,478**
Cholestérol	0,069	0,011	0,000	0,055	0,035	-0,008
LDL-C	-0,068	-0,071	-0,044	0,096	0,055	-0,033
HDL-C	0,551**	0,497**	-0,222	-0,374*	-0,347	-0,380*
TG	-0,285	-0,357	0,308	0,340	0,339	0,431*
AGNE	0,016	0,064	-0,182	-0,223	-0,222	-0,225
Taille des LDL	0,173	0,351	-0,326	-0,382*	-0,378*	-0,487**
Log₁₀[ASC_{6h}TG]	-0,337	-0,390*	0,335	0,434*	0,419*	0,477**
Log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]	-0,250	-0,361*	0,243	0,416*	0,384*	0,439*

	GIR	M/I	Log₁₀[ASC_{10min}SI]	Log₁₀[ASC_{50min}SI]	Log₁₀[ASC_{60min}SI]	Log₁₀[ASC_{60min}C-peptide]
Log₁₀[ASC_{6h}¹³C-AGNE]	0,211	0,059	0,241	0,103	0,139	0,112
Log₁₀[ASC_{6h}%¹³CO₂expiré]§	0,234	0,222	0,059	-0,104	-0,072	-0,136
Log₁₀[³H-lipides]§	0,337	0,342	-0,051	-0,170	-0,149	-0,120
<p>*valeur significative à $p \leq 0,05$, ** à $p \leq 0,01$, ***à $p \leq 0,001$ GIR: sensibilité à l'insuline; M/I: sensibilité à l'insuline normalisée pour l'insulinémie; log₁₀[ASC_{10min}SI]: première phase de sécrétion d'insuline; log₁₀[ASC_{50min}SI]: deuxième phase de sécrétion d'insuline; log₁₀[ASC_{60min}SI]: sécrétion totale d'insuline; log₁₀[ASC_{60min}C-peptide]: sécrétion totale de C-peptide; IMC: indice de masse corporelle; LDL-C: cholestérol LDL; HDL-C: cholestérol HDL; TG: triglycérides; AGNE: acides gras non estérifiés; log₁₀[ASC_{6h}TG]: clairance postprandiale des triglycérides totaux; log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]: clairance postprandiale des triglycérides diététiques; log₁₀[ASC_{6h}¹³C-AGNE]: clairance postprandiale des acides gras non estérifiés diététiques; log₁₀[ASC_{6h}%¹³CO₂expiré]: oxydation postprandiale des gras diététiques; log₁₀[³H-lipides]: fonction du tissu adipeux blanc. N = 29 sauf § où N= 25 pour données manquantes</p>						

Tableau VI. Régression linéaire partielle des indices de sensibilité et sécrétion d'insuline avec l'apoB plasmatique corrigée pour l'adiposité dans la population étudiée

Variable dépendante	Étapes	Variables indépendantes	Constante	Coefficients	R ²	Valeur p
GIR			25,52			
	1	IMC		-0,32	0,22	0,009
	2	ApoB		-4,53	0,36	0,026
<hr/>						
M/I			0,12			
	1	IMC		-0,00	0,14	0,048
	2	ApoB		-0,03	0,29	0,031
<hr/>						
Log₁₀[ASC_{10min}SI]			2,47			
	1	IMC		0,01	0,06	0,199
	2	ApoB		-	-	-
<hr/>						
Log₁₀[ASC_{50min}SI]			2,54			
	1	IMC		0,02	0,15	0,044
	2	ApoB		0,33	0,28	0,035

GIR: sensibilité à l'insuline; M/I: sensibilité à l'insuline normalisée pour l'insulinémie; log₁₀[ASC_{10min}SI]: première phase de sécrétion d'insuline; log₁₀[ASC_{50min}SI]: deuxième phase de sécrétion d'insuline; IMC: indice de masse corporelle.
N=29

Tableau VII. Régression linéaire partielle de la clairance postprandiale des gras et la fonction du tissu adipeux blanc avec l'apoB plasmatique corrigée pour l'adiposité dans la population étudiée

Variable dépendante	Étapes	Variabes indépendantes	Constante	Coefficients	R ²	Valeur p
TG à jeun			-0,46			
	1	IMC		-0,02	0,00	0,656
	2	ApoB		2,65	0,41	0,000
<hr/>						
Log₁₀[ASC_{6h}TG]			0,67			
	1	IMC		-0,00	0,00	0,494
	2	ApoB		0,57	0,60	0,000
<hr/>						
Log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]			2,53			
	1	IMC		-0,02	0,09	0,027
	2	ApoB		0,61	0,41	0,001
<hr/>						
Log₁₀[³H-lipides]§			1,71			
	1	IMC		-0,02	0,13	0,123
	2	ApoB		-0,56	0,31	0,024

TG: triglycérides; log₁₀[ASC_{6h}TG]: clairance postprandiale des triglycérides totaux; log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]: clairance postprandiale des triglycérides diététiques; log₁₀[³H-lipides]: fonction du tissu adipeux blanc; IMC: indice de masse corporelle.
N = 29 sauf § où N= 25 pour données manquantes

Tableau VIII. Régression linéaire partielle des indices de sensibilité et sécrétion d'insuline avec la clairance postprandiale des gras totaux corrigée pour l'adiposité dans la population étudiée

Variable dépendante	Étapes	Variabes indépendantes	Constante	Coefficients	R ²	Valeur p
GIR			28,32			
	1	IMC		-0,34	0,22	0,006
	2	Log₁₀[ASC_{6h}TG]		-5,80	0,34	0,039
M/I			0,144			
	1	IMC		-0,00	0,14	0,027
	2	Log₁₀[ASC_{6h}TG]		-0,04	0,30	0,023
Log₁₀[ASC_{10min}SI]			2,47			
	1	IMC		0,01	0,06	0,199
	2	Log₁₀[ASC_{6h}TG]		-	-	-
Log₁₀[ASC_{50min}SI]			2,20			
	1	IMC		0,02	0,15	0,021
	2	Log₁₀[ASC_{6h}TG]		0,54	0,34	0,010

GIR: sensibilité à l'insuline; M/I: sensibilité à l'insuline normalisée pour l'insulinémie; log₁₀[ASC_{10min}SI]: première phase de sécrétion d'insuline; log₁₀[ASC_{50min}SI]: deuxième phase de sécrétion d'insuline; IMC: indice de masse corporelle; log₁₀[ASC_{6h}TG]: clairance postprandiale des triglycérides totaux.
N=29

Tableau IX. Régression linéaire partielle des indices de sensibilité et sécrétion d'insuline avec la clairance postprandiale des gras diététiques corrigée pour l'adiposité dans la population étudiée

Variable dépendante	Étapes	Variabes indépendantes	Constante	Coefficients	R ²	Valeur p
GIR			36,57			
	1	IMC		-0,43	0,22	0,001
	2	Log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]		-4,90	0,40	0,012

M/I			0,21			
	1	IMC		-0,00	0,14	0,002
	2	Log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]		-0,04	0,39	0,003

Log₁₀[ASC_{10min}SI]			2,47			
	1	IMC		0,01	0,06	0,199
	2	Log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]		-	-	-

Log₁₀[ASC_{50min}SI]			1,35			
	1	IMC		0,03	0,15	0,001
	2	Log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]		0,48	0,46	0,001

GIR: sensibilité à l'insuline; M/I: sensibilité à l'insuline normalisée pour l'insulinémie; log₁₀[ASC_{10min}SI]: première phase de sécrétion d'insuline; log₁₀[ASC_{50min}SI]: deuxième phase de sécrétion d'insuline; IMC: indice de masse corporelle; log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]: clairance postprandiale des triglycérides diététiques.
N=29

Tableau X. Régression linéaire partielle des indices de sensibilité et sécrétion d'insuline avec la fonction du tissu adipeux blanc corrigée pour l'adiposité dans la population étudiée

Variable dépendante	Étapes	Variables indépendantes	Constante	Coefficients	R ²	Valeur p
GIR			23,81			
	1	IMC		-0,40	0,32	0,003
	2	Log₁₀[³H-lipides]§		-	-	-
<hr/>						
M/I			0,109			
	1	IMC		-0,00	0,22	0,019
	2	Log₁₀[³H-lipides]§		-	-	-
<hr/>						
Log₁₀[ASC_{10min}SI]			2,42			
	1	IMC		0,02	0,07	0,207
	2	Log₁₀[³H-lipides]§		-	-	-
<hr/>						
Log₁₀[ASC_{50min}SI]			2,69			
	1	IMC		0,02	0,20	0,025
	2	Log₁₀[³H-lipides]§		-	-	-

GIR: sensibilité à l'insuline; M/I: sensibilité à l'insuline normalisée pour l'insulinémie; log₁₀[ASC_{10min}SI]: première phase de sécrétion d'insuline; log₁₀[ASC_{50min}SI]: deuxième phase de sécrétion d'insuline; IMC: indice de masse corporelle; log₁₀[³H-lipides]: fonction du tissu adipeux blanc.
N = 29 sauf § où N= 25 pour données manquantes

Tableau XI. Régression linéaire partielle des marqueurs de sensibilité et sécrétion d'insuline avec l'apoB plasmatique corrigée pour l'adiposité et la clairance postprandiale des gras totaux dans la population étudiée

Variable dépendante	Étapes	Variabiles indépendantes	Constante	Coefficients	R ²	Valeur p
GIR			28,32			
	1	IMC		-0,34	0,22	0,006
	2	Log₁₀[ASC_{6h}TG]		-5,80	0,34	0,039
	3	ApoB		-	-	-
M/I			0,14			
	1	IMC		-0,00	0,14	0,027
	2	Log₁₀[ASC_{6h}TG]		-0,04	0,30	0,023
	3	ApoB		-	-	-
Log₁₀[ASC_{10min}SI]			1,94			
	1	IMC		0,02	0,06	0,170
	2	Log₁₀[ASC_{6h}TG]		0,46	0,18	0,068
	3	ApoB		-	-	-
Log₁₀[ASC_{50min}SI]			2,20			
	1	IMC		0,02	0,15	0,021
	2	Log₁₀[ASC_{6h}TG]		0,54	0,34	0,010
	3	ApoB		-	-	-
<p>GIR: sensibilité à l'insuline; M/I: sensibilité à l'insuline normalisée pour l'insulinémie; log₁₀[ASC_{10min}SI]: première phase de sécrétion d'insuline; log₁₀[ASC_{50min}SI]: deuxième phase de sécrétion d'insuline; IMC: indice de masse corporelle; log₁₀[ASC_{6h}TG]: clairance postprandiale des triglycérides totaux. N=29</p>						

Tableau XII. Régression linéaire partielle des marqueurs de sensibilité et sécrétion d'insuline avec l'apoB plasmatique corrigée pour l'adiposité et la clairance postprandiale des gras diététiques dans la population étudiée

Variable dépendante	Étapes	Variabiles indépendantes	Constante	Coefficients	R ²	Valeur p
GIR			36,57			
	1	IMC		-0,43	0,22	0,001
	2	Log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]		-4,90	0,40	0,012
	3	ApoB		-	-	-
M/I			0,21			
	1	IMC		-0,00	0,14	0,002
	2	Log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]		-0,04	0,39	0,003
	3	ApoB		-	-	-
Log₁₀[ASC_{10min}SI]			1,49			
	1	IMC		0,02	0,06	0,071
	2	Log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]		0,32	0,17	0,072
	3	ApoB		-	-	-
Log₁₀[ASC_{50min}SI]			1,35			
	1	IMC		0,03	0,15	0,001
	2	Log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]		0,48	0,46	0,001
	3	ApoB		-	-	-
<p>GIR: sensibilité à l'insuline; M/I: sensibilité à l'insuline normalisée pour l'insulinémie; log₁₀[ASC_{10min}SI]: première phase de sécrétion d'insuline; log₁₀[ASC_{50min}SI]: deuxième phase de sécrétion d'insuline; IMC: indice de masse corporelle; log₁₀[ASC_{6h}¹³C-TG]: clairance postprandiale des triglycérides diététiques. N=29</p>						

Tableau XIII. Régression linéaire partielle des marqueurs de sensibilité et sécrétion d'insuline avec l'apoB plasmatique corrigée pour l'adiposité et la fonction du tissu adipeux blanc dans la population étudiée

Variable dépendante	Étapes	Variables indépendantes	Constante	Coefficients	R ²	Valeur p
GIR			21,83			
	1	IMC		-0,36	0,32	0,012
	2	Log₁₀[³H-lipides]§		1,52	0,34	0,412
	3	ApoB		-	-	-
<hr/>						
M/I			0,09			
	1	IMC		-0,00	0,22	0,060
	2	Log₁₀[³H-lipides]§		0,01	0,25	0,316
	3	ApoB		-	-	-
<hr/>						
Log₁₀[ASC_{10min}SI]			2,37			
	1	IMC		0,02	0,07	0,219
	2	Log₁₀[³H-lipides]§		0,04	0,07	0,829
	3	ApoB		-	-	-
<hr/>						
Log₁₀[ASC_{50min}SI]			2,22			
	1	IMC		0,02	0,20	0,027
	2	Log₁₀[³H-lipides]§		0,14	0,20	0,370
	3	ApoB		0,40	0,34	0,047
<p>GIR: sensibilité à l'insuline; M/I: sensibilité à l'insuline normalisée pour l'insulinémie; log₁₀[ASC_{10min}SI]: première phase de sécrétion d'insuline; log₁₀[ASC_{50min}SI] : deuxième phase de sécrétion d'insuline; IMC: indice de masse corporelle; log₁₀[³H-lipides]: fonction du tissu adipeux blanc. N = 29 sauf § où N= 25 pour données manquantes</p>						

Figures

Figure 5. Corrélations de Pearson reliant l'apoB plasmatique aux indices de sensibilité et sécrétion d'insuline dans la population étudiée

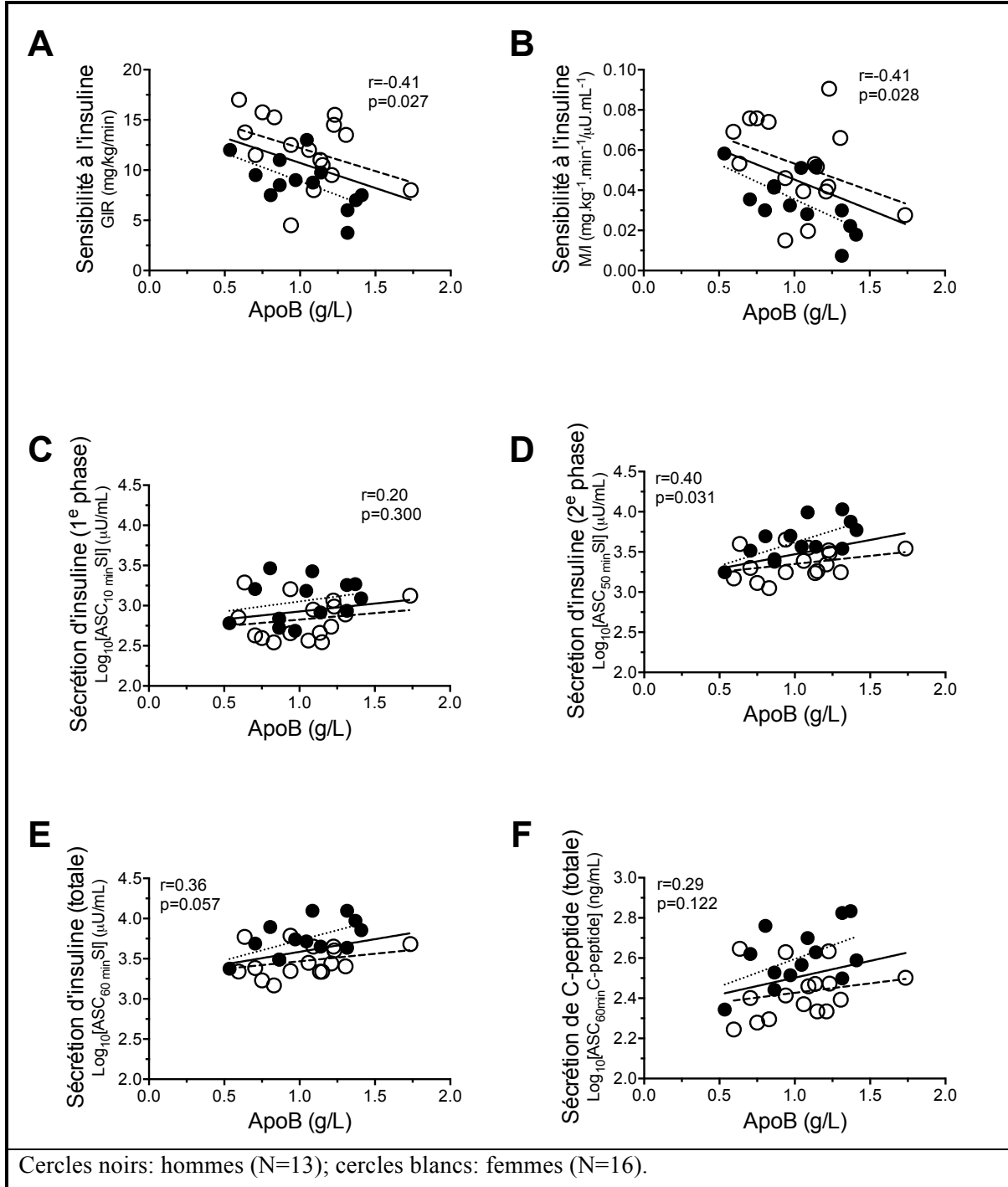


Figure 6. Corrélations de Pearson reliant l'apoB plasmatique à la clairance postprandiale des gras et la fonction du tissu adipeux blanc dans la population étudiée

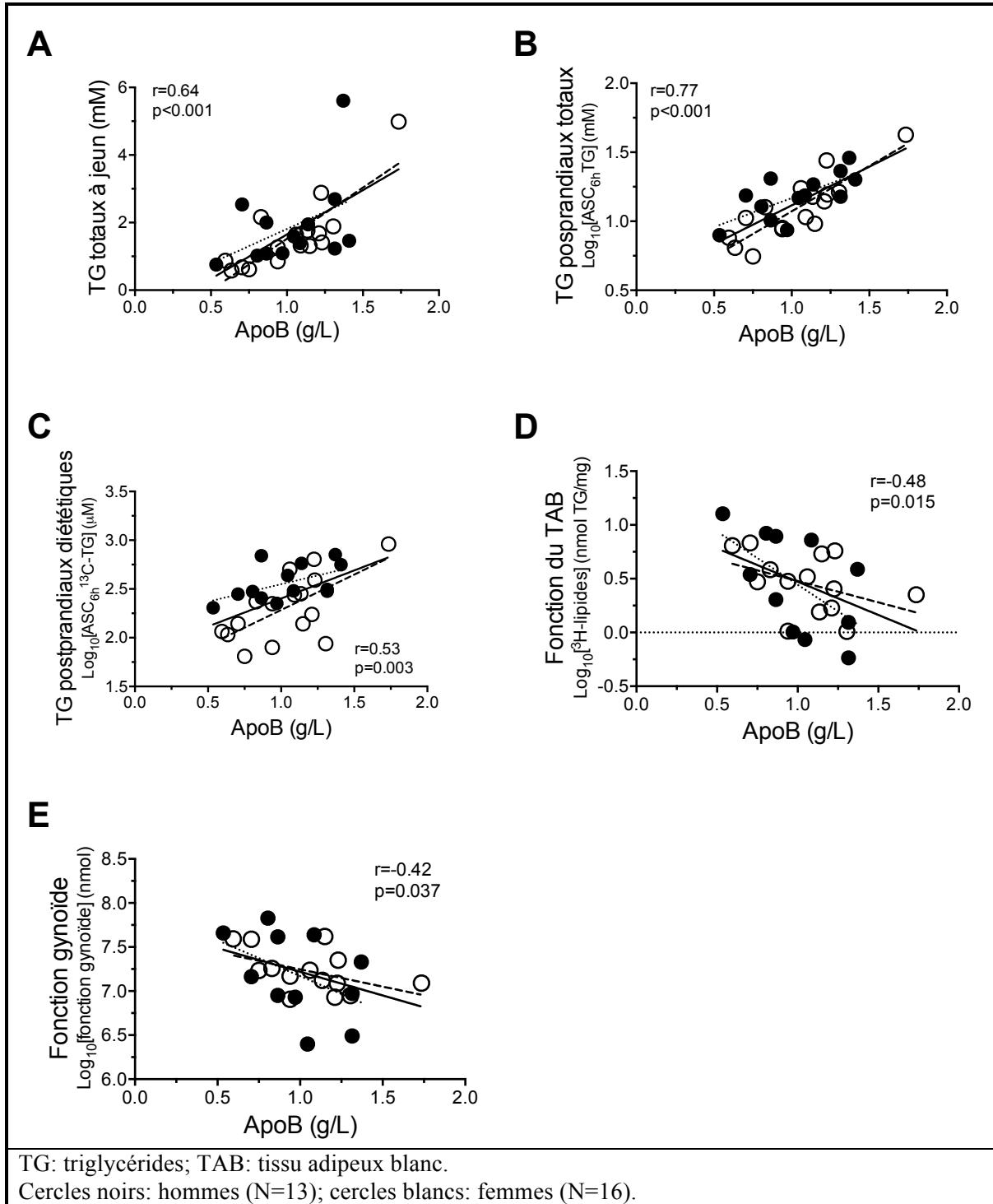
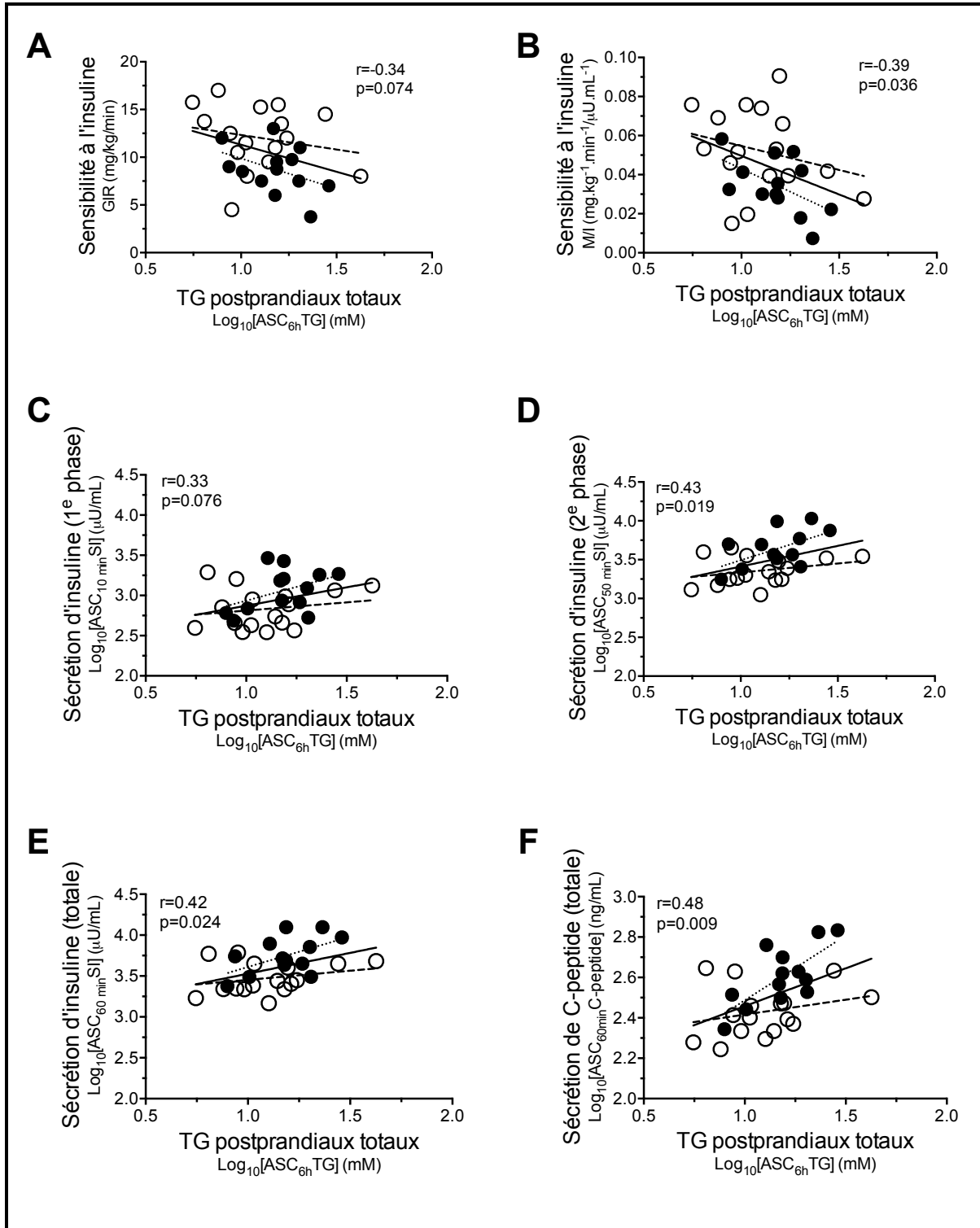


Figure 7. Corrélations de Pearson reliant la clairance postprandiale des gras totaux aux indices de sensibilité et de sécrétion d'insuline



TG: triglycérides.

Cercles noirs: hommes (N=13); cercles blancs: femmes (N=16).

Figure 8. Corrélations de Pearson reliant la clairance postprandiale des gras alimentaires aux indices de sensibilité et sécrétion d'insuline

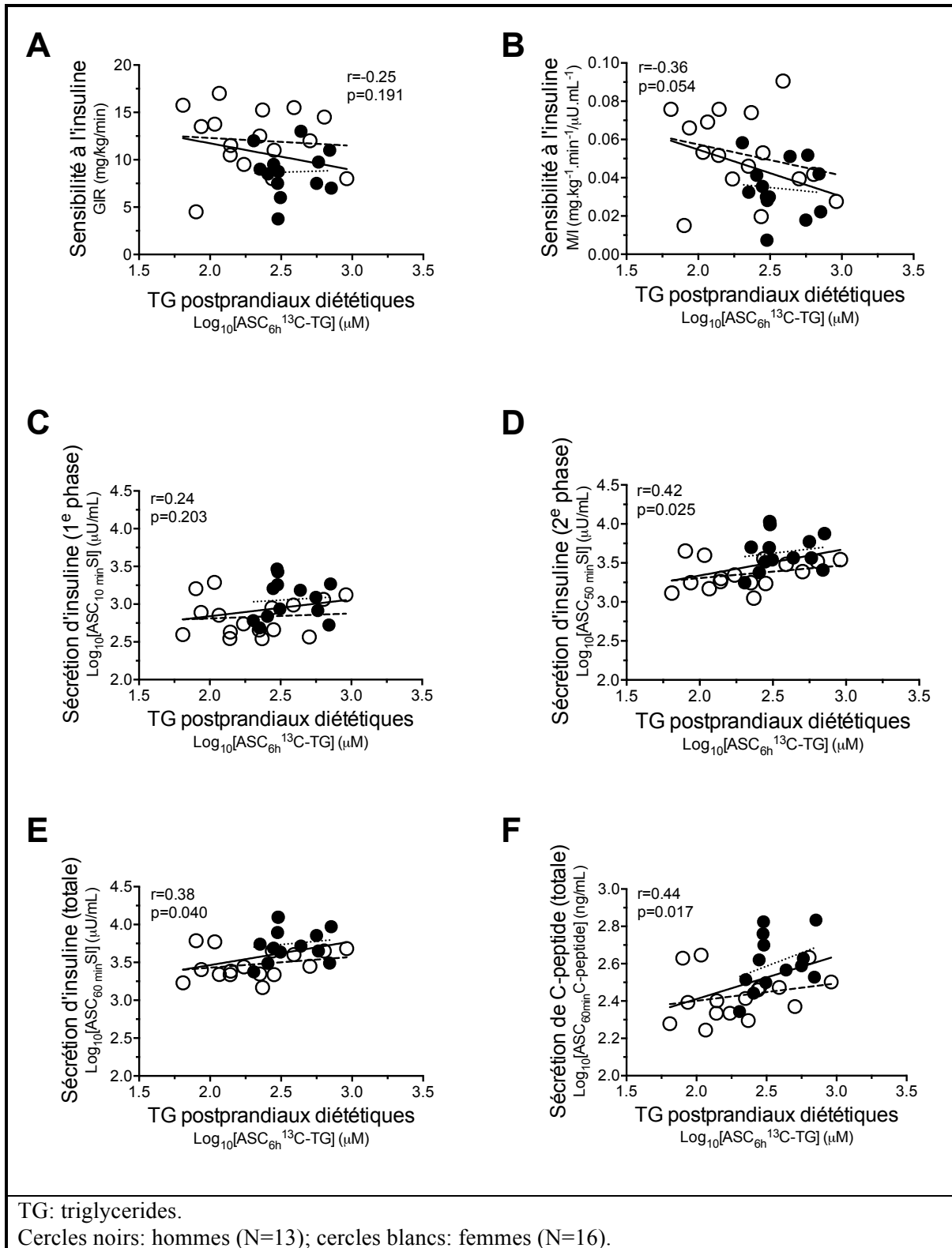
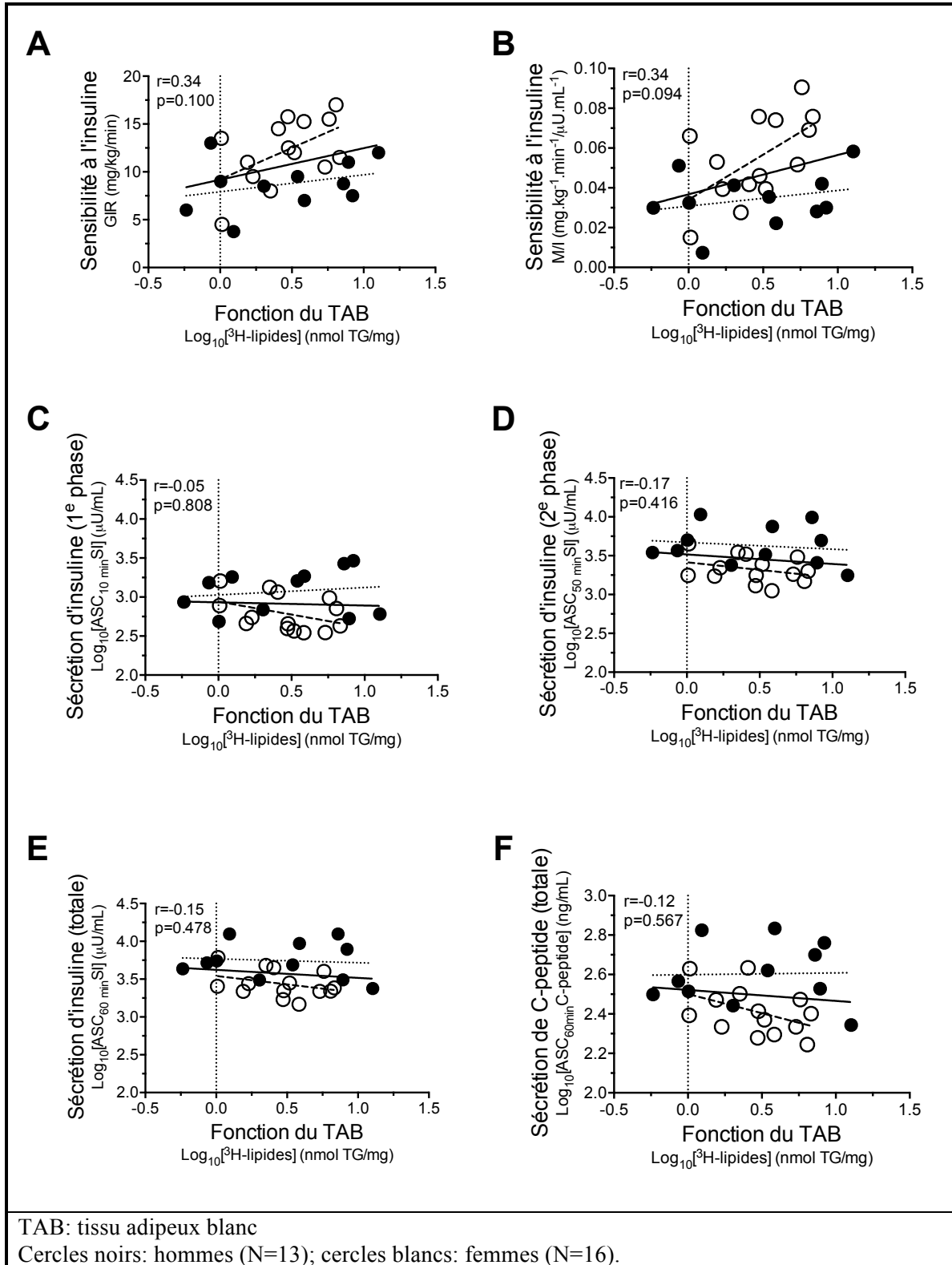


Figure 9. Corrélations de Pearson reliant la fonction du tissu adipeux blanc aux indices de sensibilité et sécrétion d'insuline



Annexes

Annexe 1: Formulaire de consentement – Étude principale

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 adrénérgiques
- 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] ou par courriel [REDACTED]
- La diététiste de l'étude : Sonia Fortin au [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.

Annexe 2: Formulaire de consentement – Sous-étude

Formulaire de Consentement

Titre: Cibler l'hyperapob100 pour réduire le risque de diabète de type 2 chez les sujets obèses; mécanisme d'action – Sous Étude

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.

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 ce projet complémentaire à l'étude principale, 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 n'est pas une maladie homogène : certains patients présentent des complications (diabète de type 2, élévation des lipides, 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 LDL (apo B) 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'apoB chez des sujets ayant un LDL-cholestérol à un niveau ne justifiant pas d'intervention médicale.

Vous participez déjà à l'étude principale intitulée « Cibler l'hyperapob100 pour réduire le risque de diabète de type 2 chez les sujets obèses; mécanisme d'action – Étude Principale ». L'objectif principal 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. Les objectifs additionnels de cette sous-étude sont de mesurer l'inefficacité d'entreposage des matières grasses dans le tissu adipeux (gras) chez des sous-groupes de la population étudiée dans l'étude principale.

Nature du protocole

Votre participation à cette sous-étude ajoute deux visites supplémentaires à l'IRCM (visite #6 et #18 dans le sommaire plus bas). Environ 32 sujets seront invités à participer à cette sous-étude. Si vous êtes éligible et que vous acceptez de participer, nous déterminerons votre utilisation et votre entreposage de la matière grasse d'un repas riche en lipides et marqué avec un isotope stable (un repas enrichi en ¹³C).

Pour ce test, vous devez être à jeun depuis 20h la veille (eau permise). Pour ce faire, on installera un cathéter flexible en téflon qui sera inséré dans une veine de l'avant bras. Pour faciliter les prises de sang, le bras servant aux prélèvements est placé dans une couverture chauffante. Nous débutons le test par une biopsie du tissu adipeux. Pour ce faire, le médecin en charge désinfectera d'abord votre peau et pratiquera une anesthésie locale sur un côté de votre hanche. Une fois l'anesthésie obtenue, le médecin prélèvera 4-5 grammes de graisse par aspiration à l'aide d'une aiguille et d'une seringue. Après 45 min, nous mesurerons votre dépense énergétique au repos pendant 15 minutes par la calorimétrie indirecte. Ensuite, nous prendrons un échantillon de l'air que vous expirez (en soufflant dans un sac) et un prélèvement sanguin.

Par la suite, vous aurez 10 minutes pour prendre le repas enrichi en ^{13}C sous forme de croissant, fromage, bacon, brownies et café. À partir de ce moment et pendant les 6 heures suivantes, nous répéterons les collectes de votre sang et de votre air expiré ainsi que la mesure de votre dépense énergétique aux temps 1, 2, 4 et 6 heures. Finalement, une deuxième biopsie du tissu adipeux sera effectuée au temps 4 heures sur l'autre hanche.

Une quantité d'environ 250 ml de sang (une tasse) sera prélevée (en plus du 262 ml de sang prélevé la semaine avant). Aussi, une quantité d'environ 8-10 grammes du tissu adipeux sera prélevée pour cette partie de l'étude. Pendant le test, vous devrez demeurer couché, mais si vous le désirez, vous pourrez boire de l'eau. Nous vous offrons une collation avant de quitter notre unité.

Les échantillons de sang, d'air expiré et du tissu adipeux nous permettront de déterminer le contenu en ^{13}C de votre corps (niveau basal et après le repas enrichi en ^{13}C). Nous évaluerons aussi dans vos échantillons sanguins les niveaux de plusieurs marqueurs impliqués dans l'obésité. Finalement, la biopsie de tissu adipeux sera utilisée pour étudier l'expression génétique (ARN) et l'inflammation de votre tissu.

Résumé des visites au cours de l'étude

Les visites additionnelles mentionnées dans ce consentement sont les visites # 6 and # 18

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. Entreposage et oxydation d'un repas riche en lipides et biopsies de tissu adipeux			
6	4 sem	Consommation d'un repas enrichi en ¹³ C, prise de sang (250 mL) et d'expiration, dépense énergétique, biopsies du tissu adipeux.	7h30
E. Perte de poids (24 semaines)			
7	5 sem	Pesée, (tension artérielle)* Intervention nutritionnelle pour perte de poids	1 heure
8	9 sem	Pesée, (tension artérielle)* suivi diététique	30 min
9	13 sem	Pesée, (tension artérielle)* Dépense énergétique (calorimétrie indirecte) Réajustement de l'intervention nutritionnelle	1 heure
10	17 sem	Pesée, (tension artérielle)* suivi diététique	30 min
11	21 sem	Pesée, (tension artérielle)* suivi diététique	30 min
12	25 sem	Pesée, (tension artérielle)* suivi diététique	30 min
13	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
F. Stabilisation du poids corporel post-intervention (4 semaines)			
14	30 sem	Pesée	10 min
15	31 sem	Pesée	10 min
16	32 sem	Pesée	10 min
G. Composition corporelle, dépense énergétique et sécrétion et sensibilité à l'insuline post-intervention			
17	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
H. Entreposage et oxydation d'un repas riche en lipides et biopsies de tissu adipeux			
18	34 sem	Consommation d'un repas enrichi en ¹³ C, prise de sang (250 mL) et d'expiration, dépense énergétique, biopsies du tissu adipeux.	7h30

*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

Biopsie

Lors de la biopsie vous pourrez ressentir un léger inconfort au début de la procédure, lors de l'anesthésie locale (piqûre). Les risques encourus lors de la biopsie sont :

- Hématome (bleu) si un capillaire est blessé lors de l'aspiration. Environ 60% des sujets vont présenter cette complication. La taille de l'hématome est très variable, allant d'un centimètre à

près de 10 cm. Cet hématome disparaît généralement en moins de 2 semaines. Le risque d'hématome nécessitant un acte médical complémentaire est minime.

- Infection de la peau (risque minime), qui pourrait nécessiter la prise d'antibiotique.
- Perte de souplesse de la peau au site de la biopsie. Cette complication survient chez moins de 20% des sujets et disparaît en 1 à 2 mois.
- Allergie au produit anesthésique (le même utilisé pour les soins dentaires). Nous vérifierons avec vous le risque d'allergie avant la procédure.

Au cours des années 2003-2009 le D^r Rémi Rabasa-Lhoret a réalisé plus de 250 biopsies et environ 60% des sujets ont présenté un hématome. Deux sujets ont dû être revus en raison de la taille de leur hématome et dans ces deux cas, une simple surveillance a permis de s'assurer de la guérison de l'hématome. Aucune autre complication n'a été observée.

Repas enrichi en ¹³C

Votre participation à ce test comporte peu de risque. La consommation d'un repas riche en lipides peut occasionner des nausées ou des maux d'estomac temporaires. La consommation de l'isotope stable ne comporte aucun risque. Un isotope stable n'est pas radioactif, il s'agit d'une variante naturelle d'un atome. Cette technique est la méthode étalon (de référence) pour étudier le métabolisme des nutriments chez l'humain. L'insertion de cathéter pour les prélèvements pourrait causer un léger inconfort. Des ecchymoses (bleus) ou plus rarement des étourdissements (malaise vagal) peuvent survenir.

Risques socioéconomiques

Un des risques associés au projet de recherche est lié à la divulgation des résultats ou de votre participation à des tiers et en particulier à des assureurs. En effet, les résultats vous concernant obtenus dans cette étude pourraient permettre de vous identifier comme une personne étant plus à risque de développer des maladies cardiovasculaire ou le diabète. Cela pourrait modifier vos conditions d'assurabilité (assurance-vie, invalidité ou santé) ou d'obtenir certains emplois.

Bénéfices

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, mais vous ne retirerez pas de bénéfice immédiat de votre participation à cette étude.

Critères d'exclusion

Vous avez consenti et vous avez rencontré tous les critères d'éligibilité de l'étude principale. Un critère d'exclusion supplémentaire s'ajoute pour participer à cette sous-étude : vous ne devez pas avoir subi l'ablation de la vésicule biliaire (cholécystectomie). L'absence de vésicule biliaire peut affecter l'absorption des gras alimentaires.

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 la pratique médicale, les activités et les procédures de recherche. Cependant, en signant le présent formulaire vous ne renoncez à aucun des droits garantis par la loi.

Confidentialité

Les sujets participant 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 et d'ARN 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)

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. Vous pourrez également refuser de participer à cette sous-étude tout en continuant de participer à l'étude principale.

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 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 :

- La coordonnatrice de l'étude: Annie Tardif au [REDACTED] ou par courriel [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 Larochelle
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.

