

Université de Montréal

Identification et stratification du risque cardiométabolique lié à l'obésité ou au diabète de type 2 chez les femmes en surpoids ou obèse post-ménopausées: exploration d'indicateurs biologiques & morphologiques

Par

Belinda ELISHA

Département de Nutrition

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté de Médecine

En vue de l'obtention du grade de Ph.D.

en nutrition

Juin 2017

©Belinda Elisha 2017

Université de Montréal

Faculté de Médecine

Cette thèse intitulée :

Identification et stratification du risque cardiométabolique lié à l'obésité ou au diabète de type 2 chez les femmes en surpoids ou obèse post-ménopausées: exploration d'indicateurs biologiques & morphologiques

Présentée par

Belinda ELISHA

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Valérie Marcil	Président-rapporteur
Rémi Rabasa-Lhoret	Directeur de recherche
Sophie Bernard	Codirectrice
Dominique Garrel	Membre du jury
S. John Weisnagel	Examineur externe
Lise Coderre	Représentant du doyen

Sommaire

RÉSUMÉ	i
ABSTRACT	iii
LISTE DES TABLEAUX.....	v
LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES ANNEXES	x
LISTE DES SIGLES.....	xi
LISTE DES ABBRÉVIATIONS	xii
REMERCIEMENTS.....	xiv
INTRODUCTION	16
CHAPITRE 1 : MISE EN CONTEXTE	24
1.1. Du syndrome métabolique au concept de risque cardiométabolique	24
1.2. Pathophysiologie du risque cardiometabolique	25
1.3. Surpoids, obésité et répartition de la masse grasse	28
1.3.1 Principaux mécanismes de constitution de l'obésité.....	31
1.3.1.1 Ingestion sur une période suffisamment longue d'un excès de calories.....	32
1.3.1.2 Dépense énergétique faible.....	32
1.3.1.3 Canalisation préférentielle des calories vers une mise en réserve adipeuse	33
1.3.1.4 Autres causes possibles.....	33
1.3.2 Répartition du tissu adipeux : Gras ectopique et risque cardiométabolique	34
1.3.2.1 Gras viscéral	35
1.3.2.2 Gras intrahépatique	37
1.3.2.3 Gras épigardique	38
1.3.3 Tissu adipeux et variabilité du risque cardiométabolique	40
1.3. Résistance à l'insuline	42

1.4.1	Principaux sites de résistance à l'insuline	42
1.4.2	Méthodes d'évaluation de la résistance à l'insuline.....	44
1.5.	Identification et stratification du risque cardiométabolique	47
1.5.1	Facteurs de risque traditionnels	47
1.5.1.1	Mode de vie : sédentarité et qualité alimentaire	48
1.5.1.2	Age et ménopause	49
1.5.1.3	Diabète de type 2.....	50
1.5.2	Facteurs de risque émergents.....	51
1.5.3	Autres facteurs de risque	54
1.5.3.1.1	Adipokines.....	54
1.5.3.1.2	Inflammation et stress oxydatif	56
1.5.3.2.1	Score calcique coronaire et carotide intima media	57
1.5.3.2.2	Mesures du gras ectopique.....	58
1.6.	Interventions pour réduire le risque cardiométabolique.....	62
1.6.1	Nutrition (aspects qualitatifs et quantitatifs)	62
1.6.1.1	Qualitatif	62
1.6.1.2	Quantitatif (perte de poids)	63
1.6.2	Activité physique.....	64
1.6.3	Traitements pharmacologiques	65
CHAPITRE 2 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS.....		69
2.1	Hypothèses.....	69
2.2	Objectifs	70
CHAPITRE 3 : MÉTHODOLOGIE.....		71
3.1	Sommaire des études.....	71
3.1.1	Études MONET et CAO.....	71
3.1.2	Étude NOVO mise sous-insuline.....	74

3.2	Principales mesures	76
3.2.1	Anthropométrie	76
3.2.2	Composition corporelle.....	76
3.2.3	Gras épicaudique	77
3.2.4	Estimation de l'adiposité globale et du gras ectopique.....	77
3.2.5	Tension artérielle	78
3.2.6	Tolérance au glucose et sensibilité à l'insuline	78
3.2.7	Analyses sanguines	79
3.2.7.1	Bilan lipidique.....	79
3.2.7.2	Enzymes hépatiques	79
3.2.7.3	Adiponectine et protéine C-réactive.....	79
3.2.7.4	Glycémie, insuliniémie et hémoglobine glyquée	80
CHAPITRE 4 : RÉSULTATS.....		82
4.1	Manuscrit #1 intitulé: Relationship between the body adiposity index and cardiometabolic risk factors in obese postmenopausal women. Eur J Nutr. 2013;52(1):145-51.....	82
4.2	Manuscrit #2 intitulé: The Visceral Adiposity Index: Relationship with cardiometabolic risk factors in obese and overweight postmenopausal women - A MONET group study. Appl Physiol Nutr Metab. 2013;38 (8):892-9.....	101
4.3	Manuscrit #3 intitulé: Similar associations of total adiponectin and high molecular weight adiponectin with cardio-metabolic risk factors in a population of overweight and obese postmenopausal women: a MONET study. Horm Metab Res. 2010;42(8):590-4.....	130
4.4	Manuscrit #4 intitulé: Effects of acute hyperinsulinaemia on total and high-molecular-weight adiponectin concentration in metabolically healthy but obese postmenopausal women: a Montreal-Ottawa New Emerging Team (MONET) study. Diabetes Metab. 2010;36(4):319-21	148
4.5	Manuscrit #5 intitulé: Identification of insulin-sensitive obese vs. insulin resistant obese individuals: Evaluation of surrogates indices of insulin sensitivity. Accepté pour publication par Journal of Endocrinology and Hormones.....	158

4.6	Manuscrit #6 intitulé: Relative contribution of muscle and liver insulin resistance to glucose intolerance and insulin resistance in post-menopausal obese and overweight women. A MONET group study. Ann Endocrinol. 2017, 78 (1):1-8.....	189
4.7	Manuscrit #7 intitulé: Body composition and epicardial fat in patients with type 2 diabetes following basal insulin Detemir versus insulin Glargine initiation: a 24-week randomized pilot study. Horm Metab Res. 2016;48(1):42-7.....	211
4.8	Autres contributions	233
CHAPITRE 5: DISCUSSION		234
5.1	Pertinence des indices d'adiposité pour stratifier le risque cardiométabolique lié à l'obésité ..	234
5.2	Utilisation du gras épigardique comme indicateur de risque cardiométabolique	239
5.3	Indicateurs d'identification et de caractérisation des obèses en santé	240
5.4	Pertinence clinique des résultats	244
5.5	Limites	246
5.6	Perspectives	246
CONCLUSION		248
RÉFÉRENCES		250
ANNEXES		

RÉSUMÉ

L'obésité augmente le risque de maladies cardiométaboliques, telles que le diabète de type 2, les dyslipidémies et l'hypertension. Les facteurs de risque pour ces pathologies incluent les facteurs de risque traditionnels ainsi que des nouveaux facteurs émergents notamment la résistance à l'insuline, l'accumulation ectopique du gras et l'inflammation causée au moins en partie par l'altération de la sécrétion des adipokines du tissu adipeux. L'ensemble de ces facteurs de risque est regroupé sous le terme de risque cardiométabolique global. L'identification et la stratification du risque cardiométabolique par des outils simples et accessibles sont importantes aussi bien pour la pratique clinique que pour la recherche scientifique. Certains groupes de patients sont plus à risque que d'autres et les paramètres cliniques et biologiques usuels peuvent être insuffisants pour affiner la stratification du risque. Chez les femmes postménopausées, la perte de la protection conférée par les œstrogènes et les changements au niveau de la distribution de la masse grasse augmentent de façon significative le risque cardiométabolique. Par ailleurs, les personnes avec diabète de type 2 sont à haut risque cardiovasculaire notamment lorsque les cibles du contrôle glycémique, de tension artérielle et du bilan lipidique ne sont pas atteintes. L'objectif de la présente thèse est d'évaluer la pertinence et l'efficacité d'indicateurs anthropométrique, morphologique, biologique et composite dans l'évaluation et la classification du risque cardiométabolique associé à l'obésité ou au diabète de type 2. En utilisant des données récoltées au sein de femmes post-ménopausées sédentaires et en surpoids ou obèses, nos résultats ont montré que le *Body adiposity index* était un bon indicateur de la masse grasse totale et sa variation mais cependant, il existait des différences entre cet indice et la masse grasse totale telle que déterminée par la DXA pour les corrélations avec les facteurs de risque cardiométabolique. Par ailleurs le *Visceral adiposity index* bien que sensible aux variations de la mesure directe du gras viscéral résultant de la perte de poids n'était pas supérieur à l'indice de masse corporelle ou au tour de taille pour son association avec des facteurs de risque cardiométabolique. En ce qui concerne, l'*adiponectine* à haut poids moléculaire en tant qu'indicateur biologique, nos analyses n'ont pas confirmé sa supériorité par rapport à la concentration de l'adiponectine totale. De plus les concentrations de ces deux indicateurs sont sensibles à une hyperinsulinémie aiguë. Il existe des sous-groupes de personnes obèses mais qui démontrent une bonne sensibilité à l'insuline. Dans la discrimination de ce groupe versus les personnes obèses mais insulino-résistantes, nous avons montré que les indices de *sensibilité à l'insuline globale* sont plus performants que les

indices de *sensibilité à l'insuline musculaire ou hépatique*. Par ailleurs, les femmes qui démontraient une résistance à l'insuline hépatique étaient plus à risque de dysglycémie et de résistance à l'insuline globale que celles qui avaient une résistance à l'insuline musculaire. Chez des personnes avec le diabète de type 2 et démontrant un contrôle non satisfaisant de la glycémie, l'initiation de l'insulinothérapie améliore le contrôle glycémique et permet de réduire l'accumulation du gras épigardique tel que déterminé par la mesure de l'épaisseur par échocardiographie. De plus, la quantité de ce gras ectopique avait tendance à être plus réduite avec l'insuline Detemir qu'avec l'insuline Glargine.

En conclusion, la stratification du risque cardiométabolique demeure complexe. Le choix d'un indicateur dans la stratification du risque doit être fait en tenant compte de ces forces et limites. Par ailleurs, pour les indicateurs explorés dans la présente thèse, il n'existe pas encore de valeurs seuil établies. La comparaison de la stratification du risque entre différentes études n'est donc pas toujours possible. D'autres investigations sont nécessaires pour répondre à cet objectif et permettre une utilisation pertinente et standardisée de ces indicateurs.

Mots-clés: obésité, risque cardiométabolique, gras viscéral, gras épigardique, femmes post-ménopausées, diabète de type 2, *body adiposity index*, *visceral adiposity index*, adiponectine totale, adiponectine à haut poids moléculaire, résistance à l'insuline hépatique, résistance à l'insuline musculaire.

ABSTRACT

Obesity increases the risk of cardiometabolic diseases such as type 2 diabetes, dyslipidemia and hypertension. The cardiometabolic risk factors include traditional risk factors as well as new emerging factors including insulin resistance, ectopic fat accumulation and inflammation caused by impaired secretion of adipose tissue adipokines. All these risk factors are regrouped under the term of global cardiometabolic risk. Some groups of patients demonstrated greater risk than others. Moreover, usual clinical and biological parameters may not be sufficient to identify such groups. In postmenopausal women, the loss of protection conferred by estrogen and changes in the distribution of body fat significantly increase the cardiometabolic risk. In addition, subjects with type 2 diabetes are considered at high cardiovascular risk especially when glycemic control targets are not met. The objective of this thesis is to assess the relevance and effectiveness of anthropometric, morphological, biological and composite indicators in the assessment and classification of cardiometabolic risk associated with obesity or type 2 diabetes. Using data collected among post-menopausal women and sedentary overweight or obese, our results showed that the Body adiposity index was a good indicator of total body fat and its variation however, there were differences between this index and total fat mass as determined by DXA when considering correlations with cardiometabolic risk factors. For the Visceral adiposity index, although this indicator was sensitive to changes in visceral fat changes after weight loss, it was not better than body mass index or waist circumference in predicting cardiometabolic risk. With regard to the high molecular weight adiponectin as a biological indicator, our analyses did not confirm its superiority over the determination of total adiponectin alone. Furthermore these two indicators are sensitive to acute hyperinsulinemia. A sub-group of obese people demonstrated high insulin sensitivity. The discrimination of this group versus those who are obese but insulin-resistant is important for risk stratification. Our results showed that, the whole body insulin sensitivity outperform muscle or liver insulin sensitivity indices when classifying these two groups. In addition, women who demonstrated a hepatic insulin resistance were more at risk of dysglycemia and whole body insulin resistance than those with muscle insulin resistance. We also showed among subjects with type 2 diabetes and poor glycemic control, that the initiation of insulinotherapy improved glycemic control and reduced the accumulation of the epicardial fat thickness as measured by ultrasonography. Moreover, this ectopic fat showed a tendency to be more reduced with insulin Detemir than with insulin Glargine. In conclusion, the cardiometabolic

risk stratification remains complex. The choice of an indicator in risk stratification should be done while taking into account its strengths and limitations. In addition to the indicators explored in this thesis, there are still no established threshold values. Therefore, it is not always possible to compare the risk stratification between different studies. Future investigations are needed to meet this goal and allow a more standardized use of these indicators.

Keywords: obesity, cardiometabolic risk, visceral fat, epicardial fat thickness, post-menopausal women, type 2 diabetes, body adiposity index, visceral adiposity index, total adiponectin, high molecular weight adiponectin, hepatic insulin resistance, muscle insulin resistance.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.	Classification de l'obésité et de l'adiposité centrale	29
Tableau 2.	Indices de mesure du gras ectopique	61
Tableau 3.	Récapitulatif des investigations faites pour chaque étude	80

Manuscrit #1

<i>Table 1.</i>	<i>Baseline physical and metabolic characteristics of the 132 participants</i>	94
<i>Table 2.</i>	<i>% Body fat values before and after the weight loss intervention</i>	95
<i>Table 3.</i>	<i>Bivariate correlations between percent change in % body fat and percent change in cardiometabolic risk factors</i>	96
<i>Table 4.</i>	<i>Stepwise linear regression analysis regarding independent predictors of cardiometabolic risk factors</i>	97

Manuscrit #2

<i>Table 1.</i>	<i>Baseline physical, body composition and metabolic characteristics of the study participants (n=99)</i>	116
<i>Table 2.</i>	<i>Bivariate correlations between VAT and VAI and cardiometabolic risk factors among overweight and obese postmenopausal women (n=99)</i>	117
<i>Table 3.</i>	<i>Pearson correlations of change in selected metabolic characteristics with weight, BMI, waist circumference and VAI change after weight loss program among overweight and obese postmenopausal women (n=99)</i>	118
<i>Table 4.</i>	<i>Stepwise regression analysis regarding predictors of baseline VAT among overweight and obese postmenopausal women (n=99)</i>	119

Manuscrit #3

<i>Table 1.</i>	<i>Physical characteristics of the 55 overweight and obese postmenopausal women</i>	138
<i>Table 2.</i>	<i>Cardio-metabolic characteristics of the 55 overweight and obese postmenopausal women</i>	139

Table 3. *Pearson bivariate correlations (r and p values) between total, HMW, and ratio HMW/total adiponectin with cardio-metabolic characteristics* 140

Table 4. *Stepwise regression analysis regarding independent predictors of total and HMW adiponectin in overweight and obese postmenopausal women* 141

Manuscript #4

Table 1. *Total and high-molecular-weight (HMW) adiponectin levels during a hyperinsulinaemic–euglycaemic clamp in metabolically healthy but obese (MHO) compared with at-risk subjects.* 152

Manuscript #5

Table 1. *Formulas of insulin sensitivity/resistance derived indices from fasting glucose and insulin or OGTT values* 174

Table 2. *Characteristics of participants (n=144)* 175

Table 3. *Classification of insulin sensitive obese vs. insulin resistant obese using extreme quartiles hyperinsulinemic-euglycemic clamp values, indices of whole body insulin or muscle insulin sensitivity* 176

Table 4. *Classification of insulin sensitive obese vs. insulin resistant obese according to extreme quartiles of liver insulin resistance/sensitivity* 177

Table 5. *Classification of insulin sensitive obese vs. insulin resistant obese individuals using hyperinsulinemic euglycemic clamp values, indices of whole body insulin or muscle insulin sensitivity according to median values* 178

Manuscript #6

Table 1. *Body composition, glucose homeostasis and metabolic characteristics of the postmenopausal women (N=156) based on type of insulin sensitivity and insulin resistance* 194

Table 2. *Metabolic characteristics of the postmenopausal women (N=156) based on type of insulin sensitivity and insulin resistance* 195

Manuscrit #7

<i>Table 1.</i>	<i>Baseline clinical characteristics of the study population</i>	217
<i>Table 2.</i>	<i>Baseline and 6-month glucose control and body composition of the study population</i>	218
<i>Table 1S A</i>	<i>A Correlations of EFT with different body compositions at baseline in all participants</i>	220
<i>Table 1S B.</i>	<i>Correlations of absolute changes in EFT with absolute changes in body composition according to treatment groups.</i>	220

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Schématisation simplifiée du risque cardiométabolique	25
Figure 2.	Contribution du dépôt ectopique de gras à l'altération du profil cardiométabolique	27
Figure 3.	Les principales composantes de la dépense énergétique totale	31
Figure 4.	Mécanismes d'accumulation du gras ectopique	35
Figure 5.	Principe du clamp hyperinsulinémique euglycémique	46
Figure 5.	Les complications associées au DT2	

Manuscrit #1

<i>Figure 1.</i>	<i>A: Limits of agreement between the DXA and the BAI for pre % body fat; B: post % body fat and C: percent change in % body fat</i>	98
------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Manuscrit #2

<i>Figure 1.</i>	<i>Correlation between baseline visceral fat and visceral adiposity index in obese and overweight postmenopausal women</i>	116
<i>Figure 2.</i>	<i>Correlation between baseline glucose disposal rates (insulin sensitivity) and baseline visceral adiposity index in obese and overweight postmenopausal women</i>	117

<i>Figure 3.</i>	<i>ROC curves of body mass index (BMI), waist circumference (WC) and visceral adiposity index (VAI) for the prediction of visceral fat (VAT) accumulation (n=66)</i>	118
<i>Figure 4.</i>	<i>ROC curves of body mass index (BMI), visceral fat (VAT) and the visceral adiposity index (VAI) for the prediction of insulin sensitivity (Glucose disposal rates, n=66)</i>	119
<i>Figure 5.</i>	<i>Correlation between percentages of changes in visceral adiposity index (VAI) and percentages of changes in visceral fat after the 6-month weight loss program in obese and overweight postmenopausal women (r=0.25; p<0.05)</i>	120
<i>Figure 6.</i>	<i>Correlation between percentages of changes in the visceral adiposity index and percentages of changes in glucose disposal rates (insulin sensitivity) after 6-month weight loss program (r=-0.16; p=0.15)</i>	121
<i>Figure 7.</i>	<i>Relation between quintiles of VAI (visceral adiposity index) and presence of metabolic syndrome among overweight and obese postmenopausal women (p<0.001)</i>	122

Manuscript #3

<i>Figure 1.</i>	<i>ROC curves of plasma total and HMW adiponectin levels for the prediction of insulin sensitivity (n = 36).</i>	142
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Manuscript #5

<i>Figure 1.</i>	<i>Receiver operating characteristic curves of Abdul-Ghani liver insulin sensitivity index, Abdul-Ghani muscle insulin resistance index, Matsuda index and the simple index for insulin sensitivity (SIisOGTT) for classification of insulin sensitive obese vs. insulin resistant obese individuals among postmenopausal women (N=144)</i>	173
------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Manuscript #6

<i>Figure 1.</i>	<i>Glucose tolerance status of postmenopausal women (N=156)</i>	196
------------------	-----------------------------------------------------------------	-----

	<i>according to the type of insulin sensitivity and insulin resistance</i>	
Figure 2.	<i>Plasma glucose levels during the OGTT test of the postmenopausal women (N=156) according to the type of insulin sensitivity and insulin resistance</i>	197
Figure 3.	<i>Plasma Insulin levels during the OGTT test of the postmenopausal women (N=156) according to the type of insulin sensitivity and insulin resistance</i>	198
Figure 4.	<i>Classification of postmenopausal women (N=156) according to tertiles of glucose disposal rates (clamp) and type of insulin sensitivity and insulin resistance</i>	199
Figure 5.	<i>Disposition index in postmenopausal women (N=156) according to type of insulin sensitivity and insulin resistance (N=156)</i>	200

Manuscript #7

Figure 1.	<i>Comparison of changes in body weight, fat mass, and epicardial fat thickness between the 2 groups</i>	219
Figure 2	<i>Comparison of changes in appendicular fat mass and lean mass between the 2 groups</i>	219

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1. *Physiopathologie des obésités*. EMC-Endocrinologie-Nutrition 2013, 10 (3) 1-13.
- Annexe 2. Formulaire de consentement de l'étude MONET
- Annexe 3. Formulaire de consentement de l'étude CAO
- Annexe 4. Formulaire de consentement de l'étude NOVO mise sous insuline

LISTE DES SIGLES

CI	confidence interval ou intervalle de confiance
cm	centimètre
HU	unités Hounsfield
j	jour
kg	kilogramme
kcal	kilocalorie
m	mètre
mm	millimètre
mmol/L	millimoles/litre
mM	millimolaire
rpm	rotation par minute
SD	standard deviation
SEM	standard error to the mean

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AGL	acide gras libre
AP	activité physique
Apo	apolipoprotéine
ATP	adénosine triphosphate
BAI	<i>body adiposity index</i>
CAO	complications associées à l'obésité
CRP-HS	protéine C réactive hautement spécifique
DXA	<i>dual energy x-rays</i> /absorptiometrie biphotonique à rayons x
GIR	débit d'infusion du glucose
FFM	masse sans gras
FLI	<i>fatty liver index</i>
GGT	gamma glutamyl transférase
GLP-1	<i>glucagon like protein 1</i>
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HDL-C	high density lipoprotein-cholesterol
HEC	clamp euglycémique hyperinsulinémique
HGPO	hyperglycémie provoquée par voie orale

HMW	<i>high molecular weight</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance</i>
IL-6	interleukine 6
IMC	indice de masse corporelle
IS	insulino-sensible ou insulino-sensibilité
ISO	<i>insulin-sensitive but obese</i> /obèses mais sensibles à l'insuline
IR	insulino-résistant ou insulino-résistance
IRO	<i>insulin-resistant obese</i> /obèses résistants à l'insuline
LBM	masse maigre
MHO	<i>metabolically healthy but obese</i> /obèses mais métaboliquement sains
MAO	<i>metabolically abnormal obese</i> /obèses avec complications métaboliques
MONET	<i>Montreal-Ottawa new emerging team</i>
MONW	<i>metabolically obese but normal Weight</i> /métaboliquement obèses mais de poids normal
NAFLD	<i>non-alcoholic fatty liver disease</i>
NASH	<i>non-alcoholic steato-hepatitis</i>
PAI-1	<i>plasminogen activator inhibitor 1</i>
RCM	risque cardiometabolique
SGLT-2	sodium glucose co-transporteur 2
TG	triglycérides
TNF- α	tumor necrosis alpha
TT	tour de taille /circonférence de la taille
TTG	tour de taille hypertriglycéridémique
VAI	<i>visceral adiposity index</i>

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à finaliser à cette thèse. Je remercie particulièrement mon directeur de recherche, Dr Rémi Rabasa-Lhoret, pour son soutien, sa confiance, sa présence constante dans les moments difficiles, ses enseignements, sa passion pour la recherche ainsi que toutes les opportunités qu'il m'a offertes au cours de mon doctorat. J'aimerais aussi exprimer toute ma gratitude à Anne Rabasa-Lhoret.

Je remercie ma co-directrice, Dre Sophie Bernard, pour son soutien et ses enseignements qui m'ont permis de réaliser mon doctorat.

Je tiens aussi à remercier tous les co-auteurs des manuscrits présentés dans cette thèse et particulièrement Dr Jean-Philippe Bastard ainsi que Dr Anthony Karelis.

J'aimerais remercier tout particulièrement Virginie Messier, sans qui je n'aurais jamais eu le courage de finaliser cette thèse. Merci pour les encouragements et le gros travail abattu. Je remercie par la même occasion Corinne Suppère, Adèle Coriati, Cherylene Pinaroc, Lyne Messier et Katherine Chabot pour leur soutien constant. J'aimerais également remercier mes autres collègues du laboratoire et les collaborateurs qui m'ont aidé à développer ma curiosité scientifique ainsi que les participantes des études MONET, CAO, Novo mise sous insuline sans qui, ce travail n'aurait pu être réalisé.

J'aimerais remercier Dre Irene Strychar pour les opportunités qu'elle m'a offertes au cours de mon doctorat.

Enfin, j'aimerais remercier ma famille pour le soutien et les encouragements reçus au cours de toutes ces années, et particulièrement ma mère.

INTRODUCTION

L'excès de poids et le diabète de type 2 (DT2) sont en constante progression au Canada et constituent un fardeau majeur pour la santé publique [1-7]. L'obésité augmente le risque de multiples maladies chroniques métaboliques, psychologiques et fonctionnelles [1-7]. On regroupe certaines complications telles que le DT2 [8], les dyslipidémies [9], l'hypertension [10] et les maladies cardiovasculaires [11] sous la dénomination de complication cardiométaboliques, ces complications majorent le risque cardiométabolique (RCM) [12, 13]. Le RCM définit, pour les patients qui ne présentent pas déjà ces complications, un risque accru de développer le DT2 ou les maladies cardiovasculaires [14]. Le RCM élargi la notion de syndrome métabolique qui se base sur des facteurs de risque classiques (pression glycémie, etc.) en y incorporant des facteurs de risque émergents comme l'inflammation de bas grade [15]. La détermination d'indicateurs de RCM est primordiale afin d'identifier précocement les sujets à risque, de prévenir les complications et d'optimiser les interventions thérapeutiques.

Il a été suggéré une relation proportionnelle entre le risque de développer des complications métaboliques et le degré d'accumulation de masse grasse [16]. L'indice de masse corporelle (IMC) qui est le paramètre utilisé pour la définition de l'obésité ne permet pas une distinction entre la proportion de masse maigre et celle de tissu adipeux [17]. La mesure de la masse grasse totale par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) considérée comme la méthode de référence en recherche clinique demeure souvent inaccessible pour la pratique clinique et dans le cadre d'études épidémiologiques [18]. Un moyen plus accessible de mesure de la masse grasse totale est l'utilisation de la bio-impédance électrique. Cependant, plusieurs études ont rapporté des résultats contradictoires liés à la précision de cette méthode [18-23].

Au-delà de l'excès de masse grasse, la localisation du tissu adipeux a des répercussions métaboliques importantes [24, 25]. Une accumulation ectopique de tissu adipeux (viscères, foie, pancréas, cœur, muscle squelettique) confère un RCM plus élevé [26-28]. Néanmoins, les méthodes de mesure de référence du gras ectopique peuvent être invasifs et/ou nocifs pour le patient (par exemple exposition à de fortes doses de rayons X lors de la mesure du gras viscéral par tomographie axiale). Le tour de taille (TT) est maintenant reconnu comme une mesure simple de l'obésité abdominale et plusieurs études ont démontré l'association entre cette mesure

avec les facteurs de RCM et une mortalité élevée [29, 30]. La détermination du TT est une composante des différentes définitions du syndrome métabolique [31]. Cependant, la circonférence de la taille reste une mesure imprécise de l'adiposité abdominale puisqu'elle ne discrimine pas le gras viscéral du gras sous-cutané [32, 33]. Il est important de déterminer la performance d'autres indices anthropométriques ou composites dans le cadre de l'évaluation du RCM.

L'accumulation de gras ectopique autour du cœur, le gras épigardique, pourrait être un indicateur morphologique du RCM indépendamment de la mesure du gras viscéral et des indices anthropométriques [34-38]. La détermination de l'épaisseur du gras épigardique par échocardiographie (*epicardial fat thickness* EFT) est un outil simple, non invasif et standardisé pouvant être utilisé de routine pour l'évaluation du risque cardiométabolique lié à l'obésité [39-41]. Cependant, à l'exception des travaux de Iacobellis et al. [39-47], peu d'études ont validé l'EFT comme indicateur du RCM. De plus, la sensibilité de l'EFT au changement du RCM reste encore à élucider. Aussi il s'agit d'une mesure technicien-dépendante qui nécessite une expertise dans la méthode et un équipement spécialisé.

Par ailleurs, il est maintenant reconnu que le tissu adipeux n'est pas seulement un lieu de stockage des nutriments mais aussi une entité métaboliquement active sécrétant des hormones, cytokines et facteurs de croissance connus sous le nom d'adipocytokines ou adipokines [48]. Le tissu adipeux et en particulier les sites ectopiques comme le gras viscéral produirait plus d'adipokines pro-athérogéniques et/ou pro-diabétiques telles que l'interleukine-6 (IL-6) et le tumor necrosis alpha (TNF- α) et moins d'adipokines anti-athérogéniques et/ou anti-diabétiques telles que l'adiponectine que le gras sous-cutané [49]. Plusieurs études ont rapporté une forte corrélation négative entre l'adiponectine totale et le RCM [50, 51]. Cependant, il a été suggéré que la mesure de la composante à haut poids moléculaire de l'adiponectine serait plus pertinente dans l'évaluation du RCM [52, 53].

L'obésité est un facteur de risque dans la résistance à l'insuline augmentée, aussi appelée insulino-résistance (IR) (on parle aussi de réduction de la sensibilité à l'insuline) [54]. L'IR correspond à une altération de l'action tissulaire de l'insuline, principalement définie par son

défaut d'action pour le métabolisme glucidique, elle constitue un facteur de risque de développer le diabète de type 2 [55]. De plus l'IR est étroitement associée aux composantes athérogénique, prothrombotique et inflammatoire caractérisant le profil des personnes avec un RCM élevé [56]. Les facteurs de risque de l'IR sont multiples incluant le surpoids ou l'obésité, la sédentarité, des facteurs génétiques, des situations physiologiques (grossesse, puberté, etc.) ou pathologiques (infection, etc.) ainsi que des causes pharmacologiques (corticostéroïdes, etc.), etc. L'IR touche plusieurs organes sensibles à l'action de l'insuline incluant le foie, le muscle et le tissu adipeux et a donc des conséquences sur de multiples facettes du métabolisme : glucidique, protéique et lipidique [57]. L'atteinte des différents organes est hétérogène et certains sujets présentent une IR prépondérante au niveau de certains organes. Cependant la corrélation entre l'IR touchant plus particulièrement certains organes et l'accumulation de gras viscéral ainsi que la sévérité du RCM associée à cette IR reste à clarifier.

Un sous-groupe de personnes obèses démontre une sensibilité à l'insuline et un profil métabolique non altérés, on parle de sujets Obèses mais Sensibles à l'Insuline (OSI) [58, 59]. Afin d'améliorer l'identification et la prise en charge de ses patients, il est nécessaire de déterminer les indices de sensibilité à l'insuline. En effet, le clamp euglycémique-hyperinsulinémique qui est la méthode de référence de mesure de la sensibilité à l'insuline est une méthode invasive, complexe et non accessible pour la pratique clinique [60].

Chez la femme, après la ménopause, les modifications hormonales et en particulier l'absence de sécrétion d'œstrogènes entraîne un changement du métabolisme des lipides qui combiné au risque relié à l'âge, contribue à tripler le risque cardiovasculaire [61]. La ménopause est aussi associée à un risque de gain de poids ainsi qu'une redistribution de la masse grasse se caractérisant par une accumulation du gras abdominal [62, 63]. Ce sous-groupe de femmes est donc susceptible de démontrer un haut RCM.

Plusieurs des facteurs de risque énumérés ci-dessus sont regroupés dans le syndrome métabolique qui incorpore des facteurs de risque établis [15]. Le syndrome métabolique correspond à une définition du RCM facilement accessible en pratique clinique. Ce concept désigne un état pathophysiologique progressif associé à un risque accru de développement de

maladies cardiovasculaires (MCV) et de DT2. Les composants du syndrome métabolique majorant le risque de MCV sont : l'obésité abdominale, certains aspects de la dyslipidémie athérogénique [HDL-cholestérol (HDL-C) bas et hypertriglycéridémie], l'hyperglycémie, la tension artérielle élevée, les états pro-thrombotiques et pro-inflammatoires. Le risque de DT2 est surtout associé à l'IR avec ou sans anomalie de la tolérance au glucose.

Le DT2 est associé à un RCM élevé. En effet, chez les personnes avec DT2, l'IR coexiste souvent avec d'autres facteurs de RCM telles que l'obésité abdominale, la dyslipidémie et l'hypertension [64, 65]. Ces facteurs de RCM ainsi que les anomalies glycémiques liés au DT2 jouent un rôle crucial dans l'apparition des maladies cardiovasculaires. La réduction de l'hyperglycémie et des facteurs de risque du RCM est donc primordiale dans la gestion du DT2.

Le but de la présente thèse est d'évaluer la pertinence et l'efficacité de nouveaux marqueurs comportant des indicateurs anthropométrique, morphologique, biologique et composite dans l'évaluation et la classification du risque cardiometabolique associé à l'obésité ou au DT2 (**Voir CHAPITRE 2: HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS, p. 68**). La majorité des investigations présentées dans cette thèse ont été réalisées chez des femmes post-ménopausées en surpoids ou obèses, sédentaires, mais sans autres complications métaboliques. Une étude porte sur des personnes avec DT2.

Le CHAPITRE 3 (p. 70) décrit les méthodes de collecte de données et les analyses statistiques réalisées pour l'obtention des résultats. Les résultats sont présentés sous forme de manuscrits publiés ou soumis pour publication (**CHAPITRE 4 : RÉSULTATS, p. 81**).

Le premier manuscrit (**p. 81**) :

Elisha B, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Abdunour J, Karelis AD. *Relationship between the body adiposity index and cardiometabolic risk factors in obese postmenopausal women*. Eur J Nutr, 2013, 52(1):145-51.

est une analyse secondaire d'une étude d'intervention sur la perte de poids par la modification du style de vie. Cette étude évalue l'association entre un indicateur dérivé de

mesures anthropométriques uniquement, le *body adiposity index (BAI)*, à évaluer le risque cardiométabolique. L'objectif de ce manuscrit était de déterminer la capacité du BAI à capturer les changements au niveau du pourcentage de masse grasse et du risque cardiométabolique après une intervention de perte de poids.

Le deuxième manuscrit (p. 99):

Elisha B, Messier V, Karelis A, Coderre L, Bernard S, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R. *The Visceral Adiposity Index: Relationship with cardiometabolic risk factors in obese and overweight postmenopausal women - A MONET group study*. Appl Physiol Nutr Metab, 2013, 38(8):892-9.

est aussi une analyse secondaire de la même étude que le manuscrit précédent. Ici, nous avons examiné un nouvel indicateur composite (issu de variables anthropométriques et biochimiques), le *visceral adiposity index (VAI)*. L'objectif de l'étude était de déterminer la relation entre le VAI et la mesure directe du gras viscéral (Tomographie axiale) ainsi qu'un large éventail de facteurs de risques cardiométaboliques. La capacité du VAI à refléter les changements cardiométaboliques liés à la perte de poids a été aussi évaluée.

Le troisième manuscrit (p.127):

Elisha B, Ziai S, Karelis AD, Rakel A, Coderre L, Imbeault P, Rabasa-Lhoret R. *Similar associations of total adiponectin and high molecular weight adiponectin with cardio-metabolic risk factors in a population of overweight and obese postmenopausal women: a MONET study*. Horm Metab Res, 2010, 42(8):590-4.

est une étude transversale qui réalise une évaluation comparative de la relation entre la concentration d'adiponectine totale et d'adiponectine à haut poids moléculaire avec les facteurs de risque cardiométabolique. L'objectif de cette étude était de déterminer si l'adiponectine à haut poids moléculaire était mieux associée aux facteurs du risque cardiométabolique que l'adiponectine totale.

Le quatrième manuscrit (p. 143):

Elisha B, Karelis AD, Imbeault P, Rabasa-Lhoret R. *Effects of acute hyperinsulinaemia on total and high-molecular-weight adiponectin concentration in metabolically healthy but obese postmenopausal women: a Montreal-Ottawa New Emerging Team (MONET) study*. Diabetes Metab, 2010, 36(4):319-21.

est une étude transversale qui rapporte la relation entre l'hyperinsulinémie aiguë et les niveaux sanguins d'adiponectine totale et à haut poids moléculaire. L'objectif de cette étude était de déterminer si un modèle d'hyperinsulinémie (un marqueur et une composante de l'IR), ici une hyperinsulinémie aiguë (obtenue lors du clamp euglycémique-hyperinsulinémique), altérait les niveaux de l'adiponectine totale et de sa composante à haut poids moléculaire chez des personnes ayant le phénotype d'« obèses mais métaboliquement en santé » un concept similaire à celui de patients obèses sensibles à l'insuline.

Le cinquième manuscrit (p. 153):

Elisha B., Bastard J-P, Chabot K, Disse E, Prud'homme D, Bernard S, Rabasa-Lhoret R. *Identification of insulin-sensitive obese vs. insulin resistant obese individuals: Evaluation of surrogate indices of insulin sensitivity*. Accepté pour publication par Journal of Endocrinology and Hormones..

est une étude transversale ayant réalisé la classification des sujets soit comme obèses sensibles à l'insuline ou comme des obèses résistants à l'insuline avec la méthode de référence : le clamp euglycémique hyperinsulinémique. Cette étude avait pour objectif de déterminer la fiabilité de plusieurs indices estimant la sensibilité à l'insuline pour classer les patients obèses sensibles versus résistants à l'insuline.

Le sixième manuscrit (p. 179):

Elisha B, Bastard J-P, Chabot K, Disse E, Prud'homme D, Bernard S, Rabasa-Lhoret R. *Relative contribution of muscle and liver insulin resistance to glucose intolerance and insulin resistance*

in post-menopausal obese and overweight women. A MONET group study. Ann Endocrinol, 2017, 78(1):1-8.

est aussi une étude transversale ayant examiné la contribution relative de deux sites : le foie et le muscle à la résistance à l'IR globale. L'objectif de cette étude était de vérifier des données de la littérature qui suggèrent que l'IR hépatique serait associée à un RCM plus élevé que l'IR musculaire.

Le septième manuscrit (p. 202):

Elisha B, Azar M, Taleb N, Bernard S, Iacobellis G, Rabasa-Lhoret R. *Body composition and epicardial fat in patients with type 2 diabetes following basal insulin Detemir versus insulin Glargine initiation: a 24-week randomized pilot study.* Horm Metab Res, 2016, 48(1):42-7.

est un essai clinique randomisé qui a permis de réaliser une comparaison entre l'insuline Detemir et l'insuline Glargine pour améliorer le contrôle glycémique des patients avec DT2 qui échappent au traitement oral. L'utilisation de l'insuline pour atteindre les cibles glycémiques est souvent nécessaire, cependant lors de l'introduction de l'insuline on peut observer une prise pondérale. L'objectif de l'étude était de comparer l'effet de ces deux insulines sur le gain de poids, la composition corporelle et le gras épigardique.

Le huitième manuscrit (Voir annexe 1):

Elisha B, Lavoie M-E, Laville M, Bastard J-P, Rabasa-Lhoret R. *Physiopathologie des obésités.* EMC - Endocrinologie-Nutrition 2013, 10(3):1-13 [Article 10-506-F-10].

est un chapitre de livre qui a permis de faire une revue de littérature sur l'étiologie ainsi que la physiopathologie de l'obésité. Bien qu'il existe une susceptibilité génétique à l'accumulation de masse grasse, les facteurs environnementaux demeurent un déterminant majeur. En effet, la sédentarité ainsi que les apports nutritionnels qualitativement et quantitativement inadéquats jouent un rôle essentiel pour établir une balance calorique positive. Par ailleurs le tissu adipeux est un organe endocrine intervenant avec d'autres tissus dans la régulation de l'homéostasie glucidique et lipidique. Le but de ce chapitre de livre était de refaire

le point sur les bases physiopathologiques de l'obésité et comprendre le rôle du tissu adipeux dans le processus de prise de poids ainsi que les pathologies associées.

Le CHAPITRE 5, qui suit la présentation des manuscrits est la discussion générale (**p. 223**). Il s'agit d'une synthèse générale des résultats suivie de conclusions et des propositions de perspectives d'avenir. La dernière section, « RÉFÉRENCES » (**p. 239**) est la liste détaillée des sources documentaires scientifiques ayant servi aux chapitres 1, 3 et 5. Les références bibliographiques du chapitre 4 sont présentées séparément avec chacun des manuscrits sous les rubriques « REFERENCES ».

CHAPITRE 1 : MISE EN CONTEXTE

1.1. Du syndrome métabolique au concept de risque cardiométabolique

Gérald Reaven en 1988 a proposé le concept de syndrome X qui comprend principalement l'IR, associée avec un ensemble d'anormalités métaboliques telles que : hyperglycémie, hypertriglycéridémie, un bas niveau de HDL-C, glycémie et tension artérielle élevées [54]. Ce concept aujourd'hui connu sous le nom de syndrome métabolique avec une définition harmonisée intégrant : l'obésité abdominale indiquée par la circonférence de la taille, la glycémie, la tension artérielle, les concentrations en triglycérides (TG) et en HDL-C [66]. La présence du syndrome métabolique tel que défini par le *National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) a été associée à 1,5-2 fois plus de risque de maladies cardiovasculaires (MCV) et 3-5 fois plus de risque de développer le DT2 [12]. Le diagnostic du syndrome métabolique est basé sur la présence de trois paramètres avec des valeurs anormales sur les cinq précités.

Si le syndrome métabolique permet une définition clinique pratique pour identifier un patient avec un RCM accru sa valeur est aussi discutée. Par exemple, le syndrome métabolique ne permet pas d'estimer le risque absolu de MCV mais plutôt un risque relatif qui diffère selon les définitions et le type de risque étudié par exemple risque de DT2 versus risque de maladie cardiovasculaires [67]. Une autre limitation dans la définition du syndrome métabolique est le fait qu'elle n'englobe pas certains facteurs de risque traditionnels de MCV tels que l'âge, le sexe, le tabagisme, la tension artérielle, le niveau sanguin de cholestérol LDL (LDL-C) et la présence de DT2 [16]. La place que pourrait prendre des facteurs de risque émergents (inflammation, adipokines, etc.) est elle aussi discutée. Des études ont d'ailleurs démontré que des algorithmes d'évaluation du risque absolu de MCV tels que le score de risque de Framingham ou celui du *Prospective Cardiovascular Münster study* (PROCAM) étaient supérieur au syndrome métabolique pour l'identification des personnes à risque de maladies coronariennes ou d'évènements cardiovasculaires majeurs [68-71]. En ce qui concerne, la capacité de déterminer le risque d'évènements cardiovasculaires pour des patients atteints DT2 en utilisant le syndrome métabolique, les résultats sont mitigés. De plus, la valeur ajoutée du syndrome métabolique, si le diagnostic de DT2 est établi est discutée [69, 70].

Le concept de risque cardiométabolique (RCM) a alors été proposé par l'*American Diabetes Association* comme une entité incluant tous les facteurs de risque du diabète de type 2 (DT2) et de maladies cardiovasculaires (MCV) [72]. En 2006, Després et Lemieux ont défini un RCM global qui prend en compte les facteurs de risque traditionnels (dyslipidémie, hypertension, diabète, âge, genre, tabagisme) et non traditionnels (profils prothrombotique et inflammatoire, syndrome de résistance à l'insuline) [16] (voir figure 1). Le RCM global est donc une notion d'évaluation du risque général de MCV et de DT2. Il est composé d'une liste non exhaustive de facteurs de risques connus et laisse la place à l'ajout des facteurs de risque émergents [56].

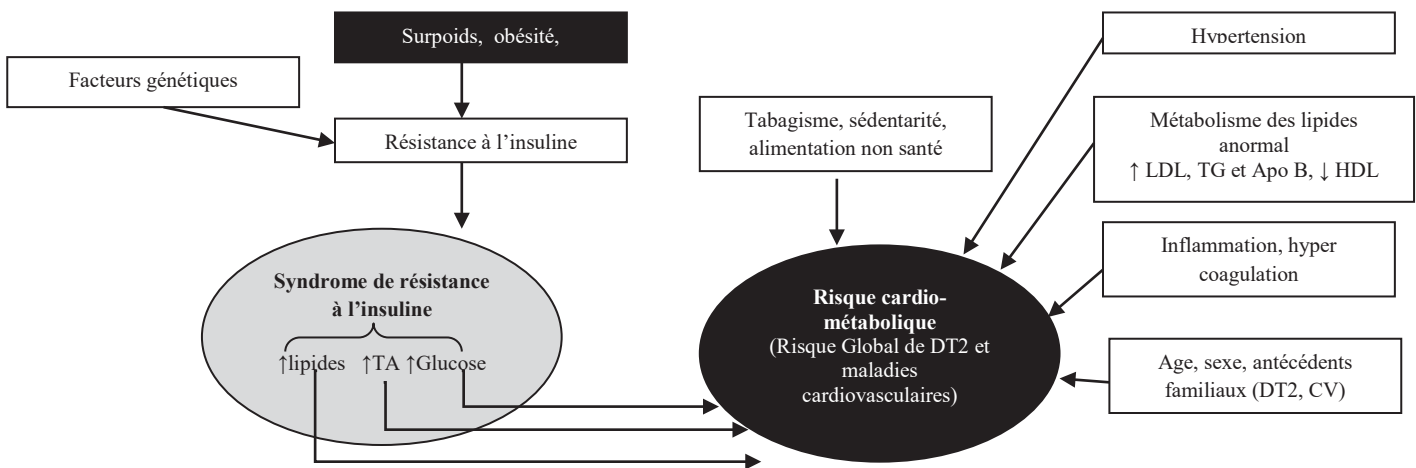


Figure 1. Schématisation simplifiée du risque cardiométabolique.

Adapté de référence [73]. DT2: diabète de type 2, TA : tension artérielle, TG : triglycérides, CV : cardiovasculaires.

1.2. Pathophysiologie du risque cardiometabolique

Plusieurs explications ont été suggérées dans le processus de compréhension des fondements complexes du RCM. Cependant, l'IR (tissu adipeux, muscle et foie), l'accumulation du gras viscéral et le dérèglement de la cinétique des adipokines semblent être les principaux acteurs associés à un RCM élevé [56].

La relation entre une augmentation du RCM et l'accumulation du gras viscéral est maintenant bien établie [74]. Trois mécanismes inter-reliés sont évoqués pour expliquer la forte relation entre l'accumulation de gras viscéral et une majoration du RCM.

Les adipocytes du tissu adipeux viscéral par comparaison à ceux du gras sous-cutané démontrent une lipolyse accrue ainsi qu'une résistance à l'action antilipolytique de l'insuline. L'exposition du foie à la quantité élevée d'acides gras libres entraîne le dérèglement de plusieurs processus métaboliques avec pour conséquences: l'augmentation de la synthèse d'apolipoprotéine (Apo) B, de TG et de la production hépatique de glucose. Il se produit aussi une réduction de la dégradation de l'insuline par le foie associée à une hyperinsulinémie systémique. Les anomalies hépatiques liées à l'accumulation du gras viscéral telles que la stéatose hépatique et l'IR favorisent l'installation d'une hypertriglycémie ainsi qu'une réduction de la concentration du HDL-C [75].

Le gras viscéral est aussi un important contributeur au profil pro-inflammatoire caractérisant les personnes à RCM élevé. En effet, les adipocytes hypertrophiés du tissu adipeux viscéral ainsi que les macrophages qui les infiltrent secrètent des molécules (protéine C-réactive CRP, inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1, fibrinogène, etc.) et des adipokines pro-inflammatoires [Interleukine-6 (IL-6), facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF- α), etc.] [76]. Parallèlement, il se produit une réduction de la sécrétion d'adipokines anti-inflammatoires telles que l'adiponectine. Cette altération de la sécrétion d'adipokines entraverait l'action de l'insuline et le métabolisme hépatique des lipides avec pour conséquences une augmentation de l'IR, la stéatose et l'hypertriglycémie [77, 78]. Les acides gras libres libérés par le tissu adipeux conséquemment à l'IR sont aussi à l'origine d'une réduction de la sensibilité du muscle squelettique à l'insuline[78]. Il en résulte une hyperinsulinémie qui contribuerait au développement de l'hypertension par une augmentation de la réabsorption du sodium et de l'activité du système nerveux sympathique [79, 80].

Enfin la dernière hypothèse est qu'une fois que la capacité de stockage du tissu adipeux sous-cutané est atteinte, les lipides en excès se déposent dans des sites ectopiques tels que le compartiment viscéral, le foie, le muscle, etc. Ces dépôts, par le biais d'un processus

inflammatoire, sont alors responsables d'IR qui occasionne hyperglycémie et dyslipidémie [14]. De plus le tissu adipeux devient alors dysfonctionnel avec en particulier une infiltration par de nombreuses cellules immunitaires produisant des cytokines inflammatoires enclenchant un cercle vicieux favorisant à la fois l'IR et le recrutement de nouvelles cellules immunitaires [81]. La figure 2 explique le rôle de l'accumulation de gras ectopique à partir d'une obésité intra-abdominale préexistante sur l'altération du profil cardiométabolique. L'augmentation des acides gras libres systémiques entraîne un dépôt lipidique au niveau du muscle squelettique favorisant une diminution de la sensibilité à l'insuline périphérique par l'inhibition des récepteurs d'insuline. L'augmentation des niveaux de cytokines pro-inflammatoires entrave la fonction hépatique favorisant le dépôt lipidique, une hypertriglycéridémie ainsi qu'une hyperglycémie qui mène à une hyperinsulinisme compensatoire par le pancréas. Ces phénomènes favorisent aussi la formation de plaques athérosclérotiques instables au niveau des artères.

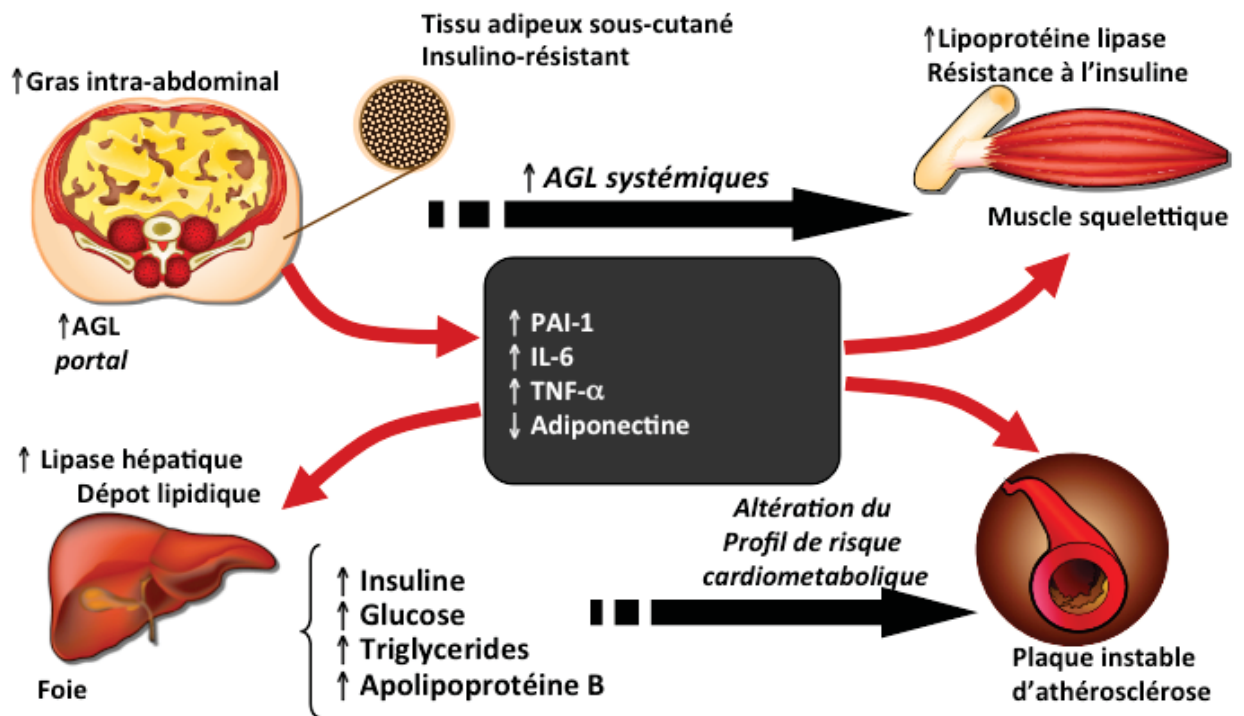


Figure 2. Contribution du dépôt ectopique de gras à l'altération du profil cardiométabolique chez des personnes avec une obésité intra-abdominale.

Adapté de [81]. AGL: acides gras libres, IL-6: Interleukine-6, PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1, TNF- α : Tumor necrosis alpha.

1.3. Surpoids, obésité et répartition de la masse grasse

L'obésité se définit comme un excès de masse grasse aboutissant à une surcharge pondérale [82]. L'obésité est associée à des inconvénients pour la santé. La prévalence de l'obésité a augmenté très rapidement dans les dernières décennies avec une évolution épidémique de l'incidence dans de nombreux pays. En comparant, les données sur la prévalence de l'obésité obtenues lors de l'Enquête sur la condition physique au Canada de 1981 à celles de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé de 2007-2009, il a été constaté une augmentation du simple au double dans tous les groupes d'âge étudiés. Environ le quart des adultes canadiens (24,3%) souffrait d'obésité selon de l'Enquête canadienne sur les mesures de la santé de 2007-2009 alors qu'aux États-Unis, la prévalence d'adultes obèses était de 34,9% en 2011-2012 [83]. Bien que la prévalence de l'obésité demeure élevée, il est à noter depuis le début des années 2000 une stabilisation de la prévalence et de l'incidence [84, 85].

L'évaluation de la masse grasse peut être réalisée à l'aide de différentes techniques : densité corporelle, absorptiométrie biphotonique, plétysmographie par déplacement d'air... Cependant, ces méthodes ne peuvent être utilisées de routine car leur coût, leur accessibilité, la réalisation pratique des tests, dans certains cas les radiations. ne permettent pas une large utilisation. Dans le contexte de la pratique clinique, et aussi pour les études épidémiologiques, la méthode de référence est le calcul de l'IMC: poids (kg) / taille (m²). Ainsi, selon les *Lignes directrices canadiennes pour la classification du poids chez les adultes*, le surpoids correspond à un IMC entre 25 et 29,9 kg/m² et l'obésité à un IMC ≥ 30 kg/m² [86] (Tableau 1).

Plusieurs études ont démontré que l'obésité définie par l'IMC est associée à une augmentation de l'incidence de la maladie cardiaque coronarienne, des risques de maladies cardiovasculaires ainsi que de la mortalité [87-94]. Plusieurs études dont les résultats du Nurses Health Study et du Health Professional Follow-up Study ont révélé qu'un IMC élevé était en lien avec les risques de DT2 [95, 96]. Cependant, un ajustement pour la distribution de la matière grasse, notamment le gras abdominal atténue la relation entre l'IMC et les maladies cardiaques [91]. En effet, l'IMC ne renseigne que sur l'adiposité totale et non sa distribution, alors que dans l'évaluation et la stratification du risque métabolique la distribution de la masse grasse est maintenant reconnue comme un élément clé [97]. Par exemple dans l'Étude HOPE le TT était

directement associé au risque de DT2, d'infarctus du myocarde, de mortalité cardiovasculaire. Ce risque était proportionnel au TT et ce même après l'ajustement pour l'IMC, l'âge, le tabagisme, le sexe, les antécédents de MCV, la présence de DT2 et le profil lipidique [98, 99]. Plus récemment l'analyse regroupée de 11 essais prospectifs permettant l'étude de plus de 650 000 patients avec un suivi de 14 ans a démontré que, quel que soit l'IMC (de 20 à 50 kg/m²) l'augmentation du TT est associée à une majoration du risque de mortalité (Risque relatif RR, Hommes 1.52 pour TT ≥ 110 vs < 90 cm; 95% CI, 1.45-1.59; RR, 1.07 par incrément de 5-cm; 95% CI, 1.06-1.08 Femmes: RR, 1.80 pour le tour de taille ≥ 95 vs < 70 cm; 95% CI, 1.70-1.89; HR, 1.09 par incrément de 5-cm; 95% CI, 1.08-1.09) [100].

Tableau 1. Classification de L'obésité et de l'adiposité centrale.	
Classification de l'obésité	IMC (kg/m²)
Poids normal	18,5 à 24,9
Surpoids	25,0 à 29,9
Obésité	
• Modérée (Type I)	30,0 à 34,9
• Sévère (Type II)	35,0 à 39,9
• Morbide (Type III)	≥ 40,0
Classification de l'adiposité centrale	Tour de taille (cm)
Caucasien* Africains subsahariens [†] et populations de la Méditerranée orientale et du Moyen-Orient (Arabes) [†]	Hommes : ≥ 94 Femmes : ≥ 80
Asiatiques du sud, Chinois et Japonais Populations ethniques des Amériques centrale et du sud [†]	Hommes : ≥ 90 Femmes : ≥ 80

Adapté de [101]

IMC : indice de masse corporelle.

* Fait référence à tout individu caucasien de descendance européenne ou nord-américaine

[†] Jusqu'à ce que des données plus spécifiques soient disponibles

Le TT est une partie intégrante des différentes définitions du syndrome métabolique [31]. La mesure du TT est un indicateur simple et utile de la distribution régionale du tissu adipeux. L'étude IDEA avec 168 000 sujets dans 63 différents pays a démontré une plus forte association entre la circonférence de la taille, le DT2 et les maladies cardiovasculaires que celle retrouvée avec l'IMC [29]. Une autre étude a démontré qu'un TT élevé était relié à une augmentation de la mortalité de 22% chez les hommes et 28% chez les femmes après avoir contrôlé pour l'IMC et d'autres variables confondantes [30]. Selon les *Lignes directrices canadiennes pour la classification du poids chez les adultes*, des circonférences de la taille >102 cm chez les hommes et >88 cm chez les femmes d'origine caucasienne sont associées à un risque considérablement accru de maladies associées à l'obésité abdominale [86].

Cependant, le TT reste une mesure imprécise de l'adiposité abdominale puisqu'elle ne discrimine pas le gras viscéral du gras sous-cutané [32, 33]. Ainsi il existe une grande variabilité entre les individus présentant une même valeur de TT en ce qui concerne la répartition intra-abdominale ou sous-cutanée de la masse grasse. De plus, il existe des variabilités anthropométriques ethniques rendant difficile à déterminer pour certaines populations les valeurs seuil d'évaluation du RCM en tenant compte du TT [102, 103]. La mesure du TT est aussi opérateur dépendant diminuant ainsi sa reproductibilité. Par ailleurs, au sein des personnes ayant déjà un TT élevé, il importe de réaliser une stratification du risque afin de distinguer les obèses sensibles à l'insuline de ceux résistants à l'insuline, qui sont plus à risque de DT2 et de MCV. En plus de la mesure du TT, il serait donc plus opportun de déterminer une mesure directe permettant d'évaluer l'accumulation de gras intra-abdominal ainsi que les risques associés.

Bergman et al. [104] ont proposé un nouvel indice permettant d'estimer l'adiposité totale, le BAI = tour de hanche/taille^{1,5}-18. L'indice a été développé en utilisant les données de l'étude BetaGene (N=1733 mexicains américains) et validé avec celles de l'étude TARA (*Triglyceride and Cardiovascular Risk in African-Americans*; N=223). Le pourcentage (%) de masse grasse totale telle que déterminée par la DXA était la méthode de référence. Dans l'étude TARA, le BAI a démontré une forte corrélation avec la masse grasse totale calculée par la DXA (r=0,85). L'avantage de cet indice est qu'il peut être utilisé indépendamment du sexe et de l'ethnie et sans utilisation de facteur de correction. De plus, le BAI ne nécessite par la mesure du poids corporel

et peut donc être utilisé dans des endroits où l'accès au matériel est limité. Cependant, selon Freedman et al.[105], le BAI pourrait sous-estimer le pourcentage de masse grasse chez les hommes (en moyenne de 2,5%) et à l'inverse, il y aurait une surestimation chez les femmes (en moyenne de 4%). De plus le BAI ne semble pas être supérieur à l'IMC dans la prédiction de risque de MCV et de DT2 [106, 107]. Peu d'études ont exploré le BAI et sa corrélation avec les facteurs émergents de RCM. De plus, la modification de cet indice dans le contexte d'une perte de poids n'a pas encore été explorée.

1.3.1 Principaux mécanismes de constitution de l'obésité

Les notions présentées dans cette section sont inspirées du chapitre de livre : Elisha B, Lavoie M-E, Laville M, Bastard J-P, Rabasa-Lhoret R. *Physiopathologie des obésités*. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2013, 10(3):1-13 (Article 10-506-F-10).

La dépense énergétique est constituée de trois principaux éléments: le métabolisme de base ou dépense énergétique de repos, la thermogénèse et l'activité physique (figure 3). Le métabolisme de base correspond à la quantité d'énergie nécessaire pour assurer les fonctions vitales de l'organisme. C'est donc l'énergie dépensée au repos, éveillé. La thermogénèse représente le coût en énergie induit par la régulation de la température corporelle ainsi que l'alimentation. Elle représente 10 à 15 % des dépenses quotidiennes de l'organisme. La dépense énergétique liée à l'activité physique est le facteur le plus fluctuant et le principal modulateur de la dépense énergétique totale.

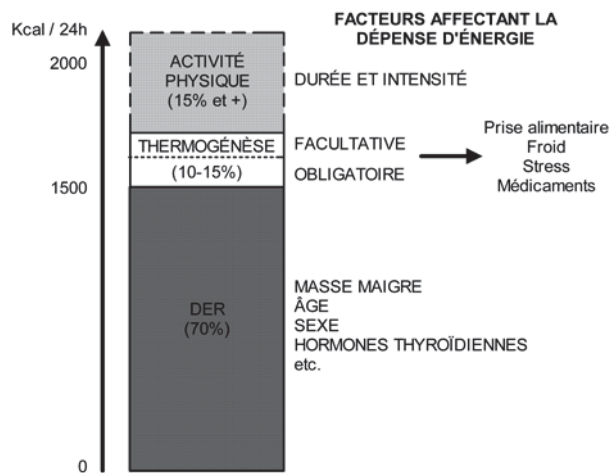


Figure 3. Les principales composantes de la dépense énergétique totale.

Tiré de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale (EMC) Endocrinologie-Nutrition 2013, 10(3):1-13 (Article 10-506-F-10) [108].

1.3.1.1 Ingestion sur une période suffisamment longue d'un excès de calories

La prise alimentaire est régulée par des mécanismes homéostatiques (régulation de la glycémie ou des réserves adipeuses corporelles) ou non homéostatiques (conditions de disponibilité de l'aliment dans l'environnement, émotions) [109, 110]. Le contrôle de la faim et de la satiété est donc le résultat d'une synergie entre le système nerveux central, le système nerveux gastro-intestinal faisant intervenir des régulations neurologiques, hormonales (ex : GLP-1 ; Glucagon Like Peptide-1) et les facteurs environnementaux [111-113].

Les résultats de plusieurs études ont permis de conclure qu'une majorité des obésités se constitue principalement en raison d'un apport calorique excessif [114-116]. Cependant, dans certains cas, des anomalies au niveau des mécanismes de contrôle de l'appétit et de la satiété peuvent être en cause : anomalies des peptides gastro-intestinaux (peptide YY, incrétines, ghréline, etc.) et du système nerveux central (récepteur 5HT2c de la sérotonine ou à la mélanocortine, etc.) [117-120].

1.3.1.2 Dépense énergétique faible

Les composantes de la dépense énergétique totale jouent un rôle important dans la prise de poids. En valeur absolue, la dépense énergétique de repos d'un sujet obèse est plus élevée que celle d'un sujet de poids normal. Cependant, après avoir normalisé cette valeur par kilogramme de poids, les sujets obèses pourraient avoir une dépense énergétique de repos ou une thermogénèse alimentaire réduite [121]. Certaines études ont démontré qu'une dépense énergétique peu élevée favorisait la prise initiale ou le regain de poids chez certains individus [121-123].

La majorité de l'énergie apportée par l'alimentation sert au fonctionnement cellulaire, mais une fraction est libérée sous forme de chaleur : la thermogénèse alimentaire. Une thermogénèse efficace favorise une plus grande libération de l'énergie en excès sous forme de chaleur et influence ainsi de façon significative le gain de poids [124]. Chez les personnes obèses, il a été suggéré un dysfonctionnement au niveau de la composante facultative de la thermogénèse favorisant le gain de poids [125]. Par ailleurs, de récentes évidences concernant l'existence et

l'activité du tissu adipeux brun chez l'adulte suggèrent que certains individus ont une plus grande capacité à ajuster leur thermogénèse que d'autres [126, 127].

En ce qui concerne la dépense énergétique reliée à l'activité physique, il a été rapporté que les individus en surpoids ou obèses ont un niveau d'activité moins élevé que les personnes de poids normal [128, 129]. L'inactivité expliquerait jusqu'à 87% de la prise de poids [114].

1.3.1.3 Canalisation préférentielle des calories vers une mise en réserve adipeuse

Il est possible qu'un aiguillage inapproprié des calories ingérées favorise la prise de poids et ceci en complément ou indépendamment d'une ingestion excessive de calories. En effet, des expériences avec les modèles animaux ont permis d'obtenir des phénotypes d'obésité par augmentation du flux de glucose dans les adipocytes favorisant ainsi la multiplication rapide des pré-adipocytes et la différenciation des adipocytes matures [130]. Chez l'humain, l'oxydation préférentielle de glucides par rapport aux lipides, prédispose à un gain de poids [131]. Aussi, une prépondérance d'adipocytes immatures ainsi qu'une altération de la régulation de l'adipogenèse pourrait participer à une expansion de la masse adipeuse [132].

1.3.1.4 Autres causes possibles

➤ **Flore intestinale**

Selon des évidences récentes, la flore intestinale jouerait un rôle important dans la physiopathologie de l'obésité et des maladies métaboliques. Les bacteroidetes et les firmicutes sont les deux principaux groupes de bactéries commensales du tractus intestinal. Des études ont suggéré que les personnes obèses présentent une réduction importante de la proportion de firmicutes par comparaison aux personnes de poids normal. De plus, une restriction calorique permet de rétablir cette proportion, suggérant que ce changement de la flore intestinale pourrait être imputé à l'apport énergétique excessif [133].

La régulation du métabolisme énergétique par la flore intestinale est réalisée à l'aide de plusieurs mécanismes. Les firmicutes font une extraction plus efficace d'énergie à partir de substrats non digestibles libérant ainsi des acides gras volatiles qui servent de substrats à la

lipogénèse hépatique *de novo*. La flore intestinale intervient aussi dans la régulation de l'expression des gènes impliqués dans l'adipogénèse : par exemple une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase par l'inhibition *Fasting-induced adipocyte factor* (FIAP).

➤ **Durée du sommeil**

La relation entre l'obésité et la durée de sommeil a été beaucoup explorée récemment. Une courte durée de sommeil (généralement < 6 heures par nuit) aussi bien qu'une longue durée de sommeil (généralement > 8 heures par nuit) sont associés à la présence d'une obésité [134]. Cette association varie selon l'âge ; elle est plus prononcée chez les individus plus jeunes. Les quelques études prospectives disponibles sur ce sujet suggèrent également une association inverse entre le nombre d'heures de sommeil rapporté et le gain de poids ou d'IMC dans le temps [134]. Cette relation pourrait être expliquée par des apports caloriques augmentés en rapports avec des dysfonctionnements hormonaux touchant la leptine et la ghréline [134].

1.3.2 Répartition du tissu adipeux : Gras ectopique et risque cardiométabolique

Les évidences scientifiques ont démontré que l'obésité est une condition hétérogène et que la variation du RCM d'un individu obèse à un autre est fortement corrélée avec la distribution du tissu adipeux [135-137]. En effet, le développement de nouvelles technologies en matière d'imagerie telles que la résonance magnétique et la tomographie axiale a permis de déterminer de façon précise la répartition des différents tissus du corps humain (notamment les tissus adipeux et musculaire ainsi que la masse osseuse) [138-140].

La masse grasse corporelle stockée sous forme de TG se retrouve dans deux compartiments [141-143]:

- **sous-cutané** : entre la peau et le muscle, est le site majeur d'accumulation (environ 80% du tissu adipeux total)
- **masse grasse interne (intra-thoracique et intra-abdomino-pelvienne) et les dépôts ectopiques** : inclut les tissus adipeux au niveau du péricarde ainsi que le gras intra et extra-péritonéal. Le tissu adipeux viscéral tel que déterminé par imagerie inclut généralement les tissus adipeux intra-péritonéal (mésentérique et omental) et extra-

péritonéal. Cependant, seul le tissu adipeux intrapéritonéal est irrigué par la veine porte alors que le gras extra-péritonéal est irrigué par la circulation systémique. La masse de tissu adipeux intra-abdominal représente 15-20% et 10% de la masse grasse totale respectivement chez l'homme et la femme[143]. Les facteurs influençant la quantité de tissu adipeux intra-abdominal sont : le sexe, l'âge, le bagage génétique, le mode de vie (alimentation, activité physique, tabagisme) [143]. Il existe aussi une accumulation ectopique du gras du foie, du pancréas, des muscles et du cœur. Comme le démontre la figure 4, le débordement des sites habituels d'accumulation du gras entraîne un débordement vers des sites ectopiques.

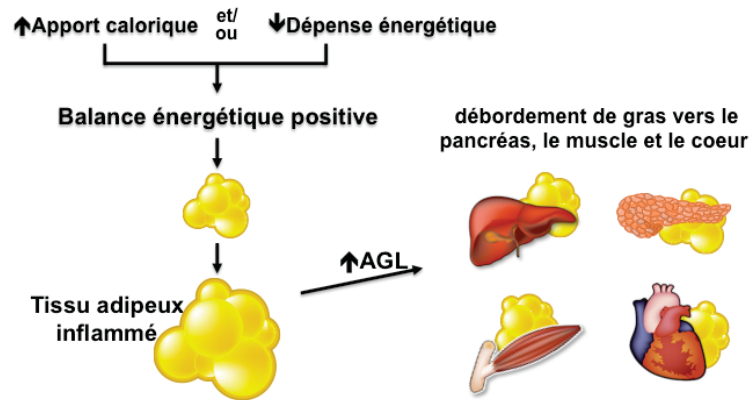


Figure 4. Mécanisme d'accumulation du gras ectopique

AGL : acides gras libres

1.3.2.1 Gras viscéral

Le gras viscéral représente la masse de tissu adipeux au niveau intra-péritonéal [144]. Des études ayant quantifié la masse grasse avec des méthodes de référence (résonance magnétique ou tomographie axiale) ont démontré que l'accumulation du gras viscéral plus que celle de gras sous-cutané était associée au profil métabolique défavorable observé chez des sujets en surpoids ou obèses [97, 145-148].

L'accumulation du gras viscéral semble être un phénotype déterminant dans le développement de l'IR et du DT2 [149, 150]. En effet, une quantité élevée de gras viscéral a été associée à une moindre sensibilité à l'insuline [16, 81, 149, 151]. Par exemple, si on compare des sujets obèses appariés pour la masse grasse, sensibles ou résistants à l'insuline, une des

différences majeures observées pour leur composition corporelle est une plus grande accumulation de masse grasse viscérale chez les sujets obèses résistants à l'insuline [152]. De plus, une étude prospective a démontré une association entre la mesure directe du gras viscéral tel que déterminé par la tomographie axiale et l'incidence de DT2 [153, 154]. Cette corrélation était indépendante de la masse grasse totale, l'insulinémie, la glycémie, la sécrétion à l'insuline et l'histoire familiale de DT2.

Le lien étroit entre l'obésité viscérale et la dyslipidémie est lui aussi bien établi [74, 75, 155]. Plus la masse grasse viscérale est importante et plus accru est le risque d'observer un profil lipidique défavorable caractérisé par une hypertriglycéridémie, un bas niveau de HDL-C ainsi que des particules de LDL petites et denses [156]. Cette combinaison désignée sous le terme de « triade lipidique athérogénique » est un facteur majeur de risque de maladies cardiovasculaires [157-159]. Par ailleurs, la présence des particules de LDL petites et denses est accompagnée d'une augmentation d'Apo B qui elle-même est associée à la présence d'IR [160]. Une étude réalisée chez des hommes a rapporté que la combinaison de ces deux anomalies lipidique avec l'hyperinsulinémie entraîne un risque 20 fois plus élevé de développer une maladie coronarienne [161]. Ce risque était indépendant des facteurs de risque traditionnel et des autres éléments du profil lipidique.

L'hypertension est un facteur de risque de complications cardiovasculaires, de la détérioration du système nerveux central et du déclin de la fonction rénale [162-164]. La relation entre l'accumulation de gras viscéral et le développement de l'hypertension n'est pas encore très bien expliquée. Cependant, quelques études ont démontré une relation entre l'obésité abdominale déterminée par la mesure du TT et l'hypertension [165-167]. Le gras viscéral contribuerait à une tension artérielle élevée par l'altération des composants du système rénine-angiotensine telles que l'angiotensine-II et l'aldostérone, [168]. Par ailleurs, l'obésité abdominale est accompagnée d'un dépôt de gras au ectopique niveau des reins, entraînant une altération structurale et fonctionnelle des néphrons et par suite l'augmentation de la tension artérielle [169].

Au-delà des altérations métaboliques décrites ci-dessus, chez les personnes qui ont une obésité abdominale, d'autres études ont aussi démontré la présence d'une dysfonction

endothéliale, d'inflammation chronique ainsi que des anomalies de la coagulation sanguine pouvant augmenter les risques de thrombose [170, 171]. Par ailleurs, un excès de tissu adipeux viscéral serait en lien avec le développement de certains cancers, notamment le cancer colorectal, et ce indépendamment de la masse grasse totale [172, 173]. Une relation bidirectionnelle a aussi été identifiée entre l'obésité abdominale et l'apnée du sommeil.

1.3.2.2 Gras intrahépatique

La stéatose hépatique se définit comme une infiltration des hépatocytes par des TG sous la forme des gouttelettes lipidiques [174]. La prévalence de la stéatose hépatique est de 74% chez les personnes obèses et de 90% dans les cas d'obésité morbide [175, 176]. Par ailleurs, la stéatose hépatique est considérée comme une manifestation du syndrome métabolique et pourrait donc contribuer au RCM. En effet, une étude a rapporté une prévalence de 67% de syndrome métabolique chez des personnes obèses ayant une stéatose hépatique [177].

Il semblerait qu'en présence d'obésité, le développement de la stéatose hépatique soit lié en grande partie à l'IR. Dans le cas d'une IR périphérique (au niveau du muscle squelettique), l'hyperglycémie et la concentration plasmatique élevée d'acides gras libres (conséquences de l'IR) entraînent une baisse de la β -oxydation des acides gras et favorise une augmentation du stockage des TG dans le foie, favorisant le développement d'une stéatose. À son tour, la stéatose hépatique serait à l'origine d'une IR hépatique due à une altération du métabolisme intra-hépatique du glucose et des lipides [178, 179]. L'IR hépatique se caractérise par une production non freinée de glucose par le foie découlant d'une diminution de la synthèse de glycogène et de l'échec de la suppression de la gluconéogenèse par l'insuline [180]. La production et la composition des lipoprotéines sont aussi altérées par la présence d'une IR hépatique.

La stéatose hépatique peut s'aggraver et devenir « la maladie de foie gras d'origine non alcoolique » (NAFLD : *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*). Une accumulation de plus de 5% de gras dans le foie permet d'établir un diagnostic de NAFLD [174]. Le NAFLD et l'IR hépatique sont des facteurs de risque de développement du DT2 [174, 175]. Des investigations récentes ont démontré que pour un degré d'obésité comparable, la présence de NAFLD était associée à 3 fois plus d'incidence d'intolérance au glucose et de DT2 que son absence. De plus chez des

personnes avec DT2, la NAFLD a été associée à une plus grande sévérité de l'IR au niveau du foie et du tissu adipeux ainsi qu'à une fibrose hépatique [181].

La NAFLD contribue à l'apparition de la dyslipidémie. Il a été rapporté 20 à 80% de cas de dyslipidémie chez des personnes ayant la NAFLD [182]. En effet, l'excès de gras hépatique entraîne une IR hépatique qui se traduit par un défaut de suppression par l'insuline de la sécrétion des *very low density lipoprotein* (VLDL), une augmentation de la concentration d'Apo B et une baisse de celle du HDL-C [183]. La dyslipidémie athérogénique associée au NAFLD contribue au risque de MCV [184]. Sung et al. [185] ont démontré qu'une accumulation de gras hépatique était associée à un risque élevé de calcification des artères coronariennes tandis que l'étude RISC a établi une relation entre la NAFLD et la présence de plaques au niveau de la carotide (indicateur d'athérosclérose)[186]. De plus, les personnes avec une NAFLD présentent des anomalies de la fonction endothéliale et ce indépendamment des composantes du syndrome métabolique[187]. Une accumulation de gras hépatique a été aussi associée à une augmentation de l'adiposité cardiaque avec pour conséquence un risque élevé de maladie coronarienne [188].

La NAFLD peut évoluer en NASH (Non-Alcoholic Steato-hepatitis) qui ajoute une composante inflammatoire importante au dépôt de lipides. Les mécanismes semblent se rapprocher de ce que nous avons décrit pour le tissu adipeux viscéral (section 1.2). Enfin la NASH peut évoluer en cirrhose définie par la présence importante de fibrose. Dans les pays occidentaux la cirrhose secondaire à une NASH est maintenant la première cause avant celles causées par les hépatites ou la prise excessive d'alcool. La cirrhose est un facteur de risque majeur de cancer hépatique (adénocarcinome).

1.3.2.3 Gras épigardique

Le gras épigardique est le tissu adipeux localisé autour du cœur entre le péricarde et le myocarde, au-dessus de l'artère coronaire. Il provient de l'évolution du tissu adipeux brun durant l'embryogenèse. Par ailleurs, le gras épigardique et le myocarde partagent la même micro-circulation et aucune structure ne sépare ces deux entités [38, 189, 190]. Dans les conditions physiologiques normales, le gras épigardique pèse en moyenne 20 g et constitue 1% de la masse grasse corporelle totale et 20% de celle du cœur [38, 191]. Plusieurs études d'imagerie et

d'autopsie ont déterminé que l'épaisseur du gras épicardique était d'environ 4,1 mm pour un cœur normal chez des sujets caucasiens. La différence selon le sexe n'a pas été clairement établie [192]. Par ailleurs, une étude pilote a démontré que l'épaisseur de gras épicardique était plus importante chez des sujets blancs non hispaniques comparés à des afro-américains pour un même âge et IMC [193]. Lorsqu'il est d'épaisseur normale, le gras épicardique joue un rôle anti-inflammatoire et thermogénique tout en donnant aux artères coronaires un support mécanique [194, 195]. Cependant, l'accumulation du gras épicardique est associée au développement du syndrome métabolique, du DT2 et des MCV [192]. En effet, la proximité du gras épicardique de la circulation coronarienne et du cœur serait un important élément en faveur de l'augmentation du risque cardiovasculaire, via la sécrétion de cytokines impliquées dans l'athérosclérose, le stress oxydatif, l'angiogenèse et l'inflammation [196]. Une augmentation de l'adiposité épicardique serait en lien avec la progression de la calcification et la sténose de l'artère coronaire [197, 198]. Ainsi l'accumulation de ce dépôt viscéral a aussi été reliée à la morbidité et à la mortalité coronarienne indépendamment des autres facteurs de risque [199]. La mesure du volume de gras épicardique permettrait aussi de prédire le risque du syndrome coronarien aigu ainsi que le degré de vulnérabilité des plaques athéromateuses [200, 201]. Finalement, la quantité de gras épicardique est plus importante chez des sujets prédiabétiques ou avec DT2 par rapport aux individus normoglycémiques [46, 202].

L'épaisseur du gras épicardique (EFT) mesurée par échocardiographie pourrait représenter un marqueur de risque ainsi qu'une cible thérapeutique modifiable. En effet, l'accumulation et les activités dysfonctionnelles du gras épicardique sont relativement rapides [194]. Les effets positifs des interventions visant une réduction du gras corporel seraient alors susceptibles d'être plus rapidement perceptibles au niveau de l'EFT. Il a été précédemment rapporté une réduction significative de l'EFT chez des patients avec une obésité morbide suivant un régime très faible en calories [203]. La réduction de l'EFT était plus significative que celle du poids et de la circonférence de taille [204]. D'autres études visant la réduction du RCM par l'activité physique et/ou la restriction calorique rapportent une réduction de l'EFT dans l'ordre de 9 à 32%. Cette dernière était associée à une amélioration du RCM [44, 205].

1.3.3 Tissu adipeux et variabilité du risque cardiométabolique

Les relations entre l'obésité et le RCM ne sont pas univoques. Ces dernières années, le concept simpliste de la catégorisation du RCM en tenant compte seulement de l'IMC et/ou de la masse grasse totale a été remis en question par la mise en évidence de différents phénotypes d'obésité.

Dans les années 80, Ruderman et al. [206] ont identifié un sous-groupe d'individus de poids normal mais présentant plusieurs anomalies cardiométaboliques incluant le DT2, les maladies coronariennes précoces, l'hypertriglycémie, l'hypertension et l'hyperinsulinémie. Ces personnes désignées sous le terme de *Metabolically Obese but Normal Weight/métaboliquement obèses mais de poids normal* (MONW) en dépit de leur poids normal et un $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ont une masse grasse totale élevée (>30% du poids corporel) avec une accumulation importante de masse grasse viscérale. Il n'y a pas de définition exacte permettant la classification des MONW, cependant, en se basant sur une masse grasse totale >30% du poids corporel, la prévalence du phénotype MONW varie de 3-28% chez les femmes à moins de 3% chez les hommes [207, 208]. Les facteurs prédisposant au phénotype MONW incluent l'histoire familiale, le poids à la naissance, un gain de poids à l'âge adulte, le métabolisme de repos, le niveau d'activité physique et la qualité de l'alimentation [137, 209-211].

Il a été rapporté une prévalence de syndrome métabolique jusqu'à 4 fois plus élevée chez les sujets MONW comparée aux personnes de poids normal et avec une faible masse grasse totale [212]. Une autre étude au sein d'une cohorte de 1222 personnes MONW a démontré une association de ce phénotype avec des risques élevés d'IR et d'hyperinsulinémie [213]. Une étude au sein d'un groupe de femmes comparant des patients MONW à des sujets pré-obèses et des individus de poids normal, a conclu que les patients MONW présentaient un profil pro-inflammatoire plus marqué que les deux autres groupes. Les caractéristiques métaboliques défavorables et la distribution préférentielle au niveau abdominal de la masse grasse confèrent aux MONW un risque élevé de MCV [212, 214, 215]. Il est à noter aussi chez ce sous-groupe d'individus une augmentation de la mortalité qui est indépendante de celle attribuée aux composantes du RCM [212].

À l'opposé du phénotype de MONW, il existe un sous-groupe de personnes obèses qui semble être protégé de complications métaboliques liées à l'accumulation de la masse grasse. Ce sont les individus dit *Metabolically Healthy but Obese/obèses mais métaboliquement sains* (MHO) qui recoupe largement le concept d'*Insulin-Sensitive but Obese/obèses mais sensibles à l'insuline* (ISO). La prévalence des MHO varie selon les études et dépend des critères utilisés puisqu'il n'a pas encore été établi de définition standardisée [216]. Aux États-Unis, la prévalence des MHO a été estimée à 30-40% au sein de la population adulte [135]. Les individus MHO comparés aux sujets *Metabolically Abnormal Obese/obèses avec complications métaboliques* (MAO) présentent une distribution de la masse grasse différente. En effet, les sujets MHO semblent avoir une meilleure capacité de stockage de la masse grasse dans le tissu adipeux sous-cutané. De ce fait, ils accumulent moins de gras au niveau viscéral et dans les autres sites ectopiques [217-219].

La faible quantité de masse grasse abdominale (gras viscéral) et ectopique (infiltration lipidique hépatique et musculaire) observée chez les MHO est accompagnée de caractéristiques métaboliques favorables. En effet ces individus présentent une meilleure tolérance au glucose ainsi qu'une plus basse insulïnémie [220, 221]. Le phénotype MHO semble aussi être protégé contre le profil dyslipidémique athérogénique associé à l'obésité. En effet, les sujets MHO en comparaison aux individus MAO, présentent une triglycéridémie basse [152, 220, 222-225], de faibles concentrations d'acides gras libres [220], d'Apo B [222, 226], ainsi que des particules de LDL oxydées et des niveaux élevés de HDL-C [152, 220, 222-225]. Un meilleur profil hépatique a aussi été observé [227]. De plus, les individus MHO démontreraient une tension artérielle inférieure à celle des sujets MAO [220, 228, 229], une préservation de la fonction diastolique cardiaque [229] et une faible épaisseur de l'intima-média de la carotide [136, 230]. En ce qui concerne le profil inflammatoire, les MHO par comparaison aux MAO présentent des concentrations moins élevées de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-6 [222] et de CRP [152, 220, 222] alors que les niveaux de cytokine anti-inflammatoires et insulino-sensibilisantes telles que l'adiponectine sont augmentés [152, 231, 232]. Récemment, le rôle d'une faible exposition aux polluants organiques persistants a été évoqué comme une explication possible pour le statut MHO [233].

Malgré un profil métabolique favorable, le risque de mortalité des MHO reste à définir. Certaines études ont estimé que le risque de mortalité toutes causes confondues des individus MHO était comparable à celui des MAO [234, 235] alors qu'une autre investigation plus récente a conclu que les risques de mortalité due aux MCV, aux cancers et à toute causes confondues était plutôt comparable à celui des personnes de poids normal et sans complication métabolique. Ces incertitudes sont possiblement liées au fait que le statut MHO peut évoluer avec le temps vers un statut MAO ainsi qu'à l'absence de consensus sur la définition [216].

1.3. Résistance à l'insuline

1.4.1 Principaux sites de résistance à l'insuline

L'insuline est une hormone anabolique sécrétée par les cellules β du pancréas en réponse à une augmentation de la glycémie et du pool d'acides aminés notamment après un repas. Elle joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie glucidique par la suppression de la production hépatique de glucose (réduction de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse) et le stockage du glucose dans les muscles et le tissu adipeux [236, 237]. Cette hormone intervient aussi dans le métabolisme lipidique par l'augmentation de la synthèse de lipides dans le foie et les adipocytes et aussi par la réduction de la lipolyse (libérations d'acides gras libres) du tissu adipeux [236, 237].

L'IR se définit comme une diminution de la réponse à l'action de l'insuline au niveau des organes cible [238]. Elle joue un rôle clé dans la pathophysiologie de l'obésité, du DT2 et est un élément central du syndrome métabolique (dysglycémie, hypertension, hyperlipidémie, athérosclérose) [239, 240]. Les principaux organes qui peuvent présenter de l'IR sont le muscle, le foie et le tissu adipeux [238]. Toutefois l'impact d'une atteinte prépondérante de l'IR sur l'un ou l'autre de ces organes sur le RCM n'est pas encore bien compris.

Le muscle squelettique est le principal site d'incorporation du glucose sous l'action de l'insuline. En effet, les études in-vivo chez l'humain ont démontré que 75-85% du glucose ingéré lors d'un repas était métabolisé et stocké au niveau du muscle et que seulement une faible quantité était incorporée par le tissu adipeux [236, 241]. L'insuline stimule l'incorporation du glucose dans le tissu musculaire en stimulant la translocation des transporteurs de glucose,

principalement le GLUT4, présents sous forme de vésicules intracellulaires, vers la surface des cellules musculaires [242]. Dans les myocytes, le glucose phosphorylé est stocké sous forme de glycogène ou oxydé pour générer de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) [238].

Plusieurs mécanismes ont été évoqués dans la détermination de l'étiologie de l'IR musculaire. Il est probable qu'elle soit la conséquence d'un défaut de transport du glucose résultant d'anomalies de signalisation cellulaire lors de la translocation, la fusion ou l'activation des transporteurs de glucoses GLUT-4 [242, 243]. Ces anomalies peuvent être inhérentes aux tissus musculaires ou causées par une hyperglycémie chronique (glucotoxicité) [244]. En présence d'une accumulation de masse grasse intra-abdominale, une augmentation de la concentration d'acides gras libres circulants et d'adipokines pro-inflammatoires est significativement associée au développement d'une IR musculaire [245]. Le TNF- α joue un rôle médiateur dans l'augmentation de la concentration d'acides gras libres circulants libérés par le tissu adipeux [246]. Ces derniers constituent un frein à la signalisation de l'insuline au niveau du muscle. En effet, un pool élevé d'acides gras libres favorise la voie de la β -oxydation tout en réduisant celle de l'incorporation et de l'oxydation du glucose [247]. Les acides gras libres inhibent l'activité du glycogène synthétase et du pyruvate déshydrogénase [248, 249]. Conséquemment, le tissu musculaire devient le lieu d'accumulation de TG. Chez des individus non diabétiques et de poids normal, il a été démontré qu'une corrélation négative existe entre la sensibilité à l'insuline et le contenu lipidique des myocytes [250]. Contrairement au TNF- α , l'adiponectine et la leptine améliorent la sensibilité à l'insuline musculaire en stimulant l'oxydation des acides gras libres avec l'AMPK comme médiateur. Cependant une sécrétion chronique de TNF- α contribue à la réduction de celle de l'adiponectine [248].

Une autre hypothèse pouvant expliquer la présence d'une IR musculaire est le défaut de régulation de la circulation sanguine par l'insuline. En effet, l'insuline favorise la dilatation des artérioles terminales et permet ainsi d'augmenter la surface d'échange disponible pour l'incorporation du glucose et des autres nutriments [251]. Baron et al. ont d'ailleurs démontré une excellente corrélation entre l'incorporation du glucose par le muscle et la vitesse de circulation sanguine dans les membres inférieurs aussi bien chez des personnes insulino-

sensibles que des individus avec IR [252, 253]. L'IR réduit donc le débit au niveau des capillaires limitant les interactions (par exemple l'utilisation du glucose) et l'action de l'insuline.

L'accumulation de gras hépatique a un effet délétère sur les voies de signalisation de l'insuline [254]. Par exemple, des souris sans récepteur d'insuline dans le foie présentent une stéatose hépatique associée à une IR généralisée sévère ainsi qu'une intolérance au glucose [255]. Des observations similaires ont été faites chez des souris n'ayant pas le transporteur GLUT4 [256]. L'IR associée à une stéatose hépatique serait la résultante d'une IR musculaire et/ou d'une IR du tissu adipeux. En effet, le glucose non incorporé par le muscle semble être redirigé vers le foie pour constituer un substrat à la lipogenèse de novo [257, 258]. Par ailleurs, le flux élevé d'acides gras libres provenant du tissu adipeux insulino-résistant favorise la synthèse de TG intra-hépatique [259]. Les adipokines du tissu adipeux tels que le TNF- α et l'IL-6 contribuent aussi à l'altération de la sensibilité à l'insuline au niveau des hépatocytes [260]. Finalement, l'inflammation hépatique associée à l'obésité provoque une activation des macrophages hépatiques (cellules de Kupffer) qui exacerbent l'IR hépatique [261].

Au niveau du tissu adipeux, une des cytokines les plus étudiées dans l'explication de l'IR est le TNF- α . Chez des individus obèses et ceux avec DT2, il existe une forte association entre l'hyperinsulinémie, l'IR et les concentrations élevées de TNF- α [262]. En effet, le TNF- α semble réduire la sensibilité à l'insuline des adipocytes en inhibant la cascade de signalisation de l'insuline [263]. Parallèlement, cette adipokine serait aussi un promoteur de la lipolyse par phosphorylation des lipases insulino-sensibles et de la sécrétion de molécules inflammatoires qui exacerbent l'IR locale et systémique [264]. D'autres facteurs tels que le pool d'acides gras libres, l'adiponectine, la résistine et la leptine peuvent aussi moduler l'IR du tissu adipeux. Il existe certaines évidences que le blocage de la voie du TNF- α améliore l'IR [265-267].

1.4.2 Méthodes d'évaluation de la résistance à l'insuline

Les méthodes permettant d'estimer l'IR peuvent se classer en trois catégories: les tests dynamiques, les index simples et les marqueurs biochimiques [268]. Puisque l'IR touche de multiples organes (tissu musculaire, hépatique et adipeux) et différentes facettes du métabolisme

(glucidique, lipidique et protéique) et que l'IR peut varier pour de multiples raisons physiologiques (exercice, puberté, etc.) ou pathologique (infection corticostéroïdes, etc.) les différents tests ne captent par tous les mêmes composantes de l'IR et les mesures obtenues peuvent varier de façon significative sur une courte période.

Les tests dynamiques constituent la mesure directe de l'IR et incluent : le clamp euglycémique hyperinsulinémique (HEC), le test de suppression de l'insuline, le test de tolérance intraveineuse à l'insuline, l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse modélisée selon la méthode du *minimal model*, perfusion continue de glucose avec modélisation mathématique Cigma (*continuous infusion of glucose with model assessment*). DeFronzo et al. [269] ont développé le HEC qui est, en recherche clinique, considéré comme le test de référence pour la mesure de la sensibilité à l'insuline. Brièvement, au cours de ce test, une perfusion intraveineuse d'insuline à débit constant est instaurée afin d'obtenir une stimulation de l'utilisation périphérique du glucose et une suppression de la production hépatique de glucose. Simultanément, une perfusion à débit variable de glucose est réalisée pour maintenir la glycémie à son niveau basal normal. Cette dernière est mesurée toutes les 10 minutes afin d'ajuster le débit d'infusion de glucose. La sensibilité à l'insuline exprimée en mg/kg de poids corporel/min est déterminée à partir du débit d'infusion du glucose (GIR) à l'équilibre «M» qui correspond aux 30 dernières minutes du test dont la durée varie généralement de 2 à 3h. Le HEC reflèterait 60 à 70% de la captation de glucose par le muscle squelettique et seulement 10% de celle réalisée par le tissu adipeux [269]. Le GIR exprimé en mg/kg de poids corporel/min pourrait donc surestimer l'IR chez les personnes obèses [270]. Il a donc été proposé de normaliser le GIR par la masse sans gras (FFM) (mg/kg de FFM/min) ou la masse maigre (LBM) mg/kg de LBM/min [271]. La validité du HEC dépend d'une suppression effective de la production hépatique de glucose qui est atteinte à des débits d'infusion d'insuline variant d'une personne à une autre et selon le degré d'obésité ou la sévérité de l'IR [269]. Chez des personnes obèses ou avec DT2, un débit d'infusion élevé ($\geq 80\text{mU/m}^2/\text{min}$) est nécessaire afin d'assurer une suppression de la production hépatique du glucose, néanmoins le test est alors réalisé à des niveaux largement supra-physiologiques d'insuline. Pour des débits d'infusion d'insuline plus faibles, le glucose infusé peut être tracé grâce à l'incorporation d'isotopes stables comme le D2-Glucose afin de déterminer la production hépatique résiduelle de glucose [272]. Le HEC est une méthode fiable, sensible et

reproductible qui permet de générer des données allant au delà de la mesure de l'IR comme par exemple lorsque ce test est couplé avec la calorimétrie indirecte pour la mesure de l'utilisation des substrats énergétiques (oxydation des lipides et du glucose). Cependant cette méthode de mesure est invasive, coûteuse et nécessite une très bonne maîtrise de la technique et un équipement spécialisé : 2 abords veineux, pompes pour les infusions, méthode de mesure immédiate de la glycémie, personnel spécialisé, etc. En l'absence de consensus sur des paramètres clefs tels que la durée du test, le débit d'insuline à infuser ou encore la normalisation des résultats il est difficile de comparer les résultats [273]. Une autre limite qui empêche de multiples comparaisons est l'absence de standardisation du dosage de l'insuline [274]. La détermination de l'IR par le HEC est donc impossible à réaliser dans les études épidémiologiques. De plus, le HEC ne permet pas d'évaluer la fonction sécrétoire des cellules β , un inconvénient que le test « clamp Botnia » qui incorpore une hyperglycémie intraveineuse juste avant un clamp euglycémique hyperinsulinémique permet en partie de compenser sans pour autant rendre ce test compatible avec les études épidémiologiques [275].

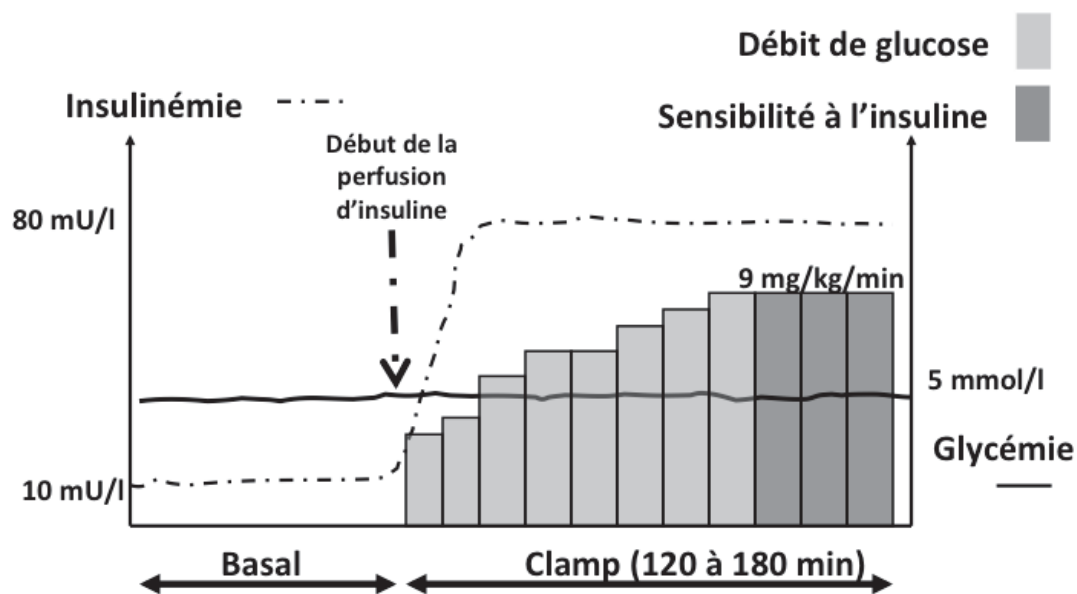


Figure 5. Principe du clamp hyperinsulinémique euglycémique

Comme méthode alternative à la mesure directe de la sensibilité à l'insuline, plusieurs index ont été développés à partir des valeurs de glycémie ou d'insulinémie à jeun ou en utilisant celles obtenues lors d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Une liste non exhaustive de ces indices simples est présentée dans le tableau 2. La formule du *Homeostasis*

Model of Assessment - Insulin Resistance (HOMA-IR) est la simplification mathématique de la construction par modélisation mathématique d'un abaque montrant la correspondance entre glycémie et insulinémie à jeun, pour différents degrés d'IR et de déficience de la fonction des cellules β du pancréas. Le HOMA-IR estime principalement l'IR hépatique et constitue l'un des indices les plus utilisés dans les études épidémiologiques mais aussi dans les études de recherche clinique à cause de sa simplicité et sa bonne corrélation avec les valeurs du HEC. Bien que l'on considère une valeur de HOMA-IR > 2.5 comme indicateur de la présence d'une IR chez les adultes [276], plusieurs études ont proposé des valeurs seuil différentes tenant compte de la spécificité de la population à l'étude (ethnie, âge, sexe, IMC, syndrome métabolique) [277]. Ici aussi l'absence de standardisation du dosage de l'insuline est une limite majeure à l'adoption de ce seuil [274]. Pour limiter une partie de variabilité, certaines formules qui utilisent le logarithme de valeurs de glucose et d'insuline peuvent être préférées [271, 278]. Afin de capturer les différents aspects de l'IR certains auteurs ont incorporé des paramètres du bilan lipidique à des formules à jeun [279].

Plusieurs méthodes utilisent les valeurs d'insuline et de glucose obtenues au cours d'un test dynamique comme une d'HGPO pour estimer la sensibilité à l'insuline. Généralement ces tests sont mieux corrélés au GIR que les tests dérivés de valeurs à jeun [280, 281]. L'indice de sensibilité à l'insuline de Matsuda (ISI-Matsuda) estime à la fois la sensibilité à l'insuline hépatique et musculaire. Cet indice a démontré une bonne corrélation avec le GIR déterminé par le HEC au sein d'une population avec une large variété d'IMC et de degré de tolérance au glucose [282]. En se basant sur les principes ayant permis de modéliser l'ISI-Matsuda, Abdul-Ghani et al. [283] ont proposé deux indices distincts permettant d'évaluer de façon distincte la sensibilité à l'insuline des tissus hépatiques et musculaires. Il existe d'importants débats sur la performance relative des différents indices proposés [284].

1.5. Identification et stratification du risque cardiométabolique

1.5.1 Facteurs de risque traditionnels

L'étude INTERHEART a permis d'identifier 9 facteurs qui représentaient plus de 90% des risques attribuables à partir d'une population 27000 patients de 52 pays de faire un infarctus du myocarde : la dyslipidémie, le tabagisme, l'hypertension, le DT2, l'obésité abdominale, le

stress psychosocial, la consommation insuffisante de fruits et de légumes, la consommation excessive d'alcool immodérée et le manque d'activité physique. Cette section présentera quelques facteurs de risque traditionnels [285].

1.5.1.1 Mode de vie : sédentarité et qualité alimentaire

L'alimentation est un déterminant clé dans l'étiologie du RCM. La qualité du gras ingéré est importante dans la relation entre le RCM et l'alimentation. Des études animales ont démontré qu'une alimentation riche en acides gras saturés pouvait entraîner une hypercholestérolémie et par suite le développement de l'athérosclérose [286]. Dans le même contexte, ce type d'alimentation a été aussi associé à la dysglycémie et au développement de l'IR [287]. Ces résultats ont été plus tard confirmés chez les humains avec des évidences épidémiologiques assez robustes [288-294]. La consommation excessive d'acides gras trans a aussi été associée à un haut risque cardiovasculaire [295-297]. Par contre, les acides gras mono et polyinsaturés sont reconnus pour leur effet bénéfique sur la sensibilité à l'insuline et la santé cardiovasculaire [298-300]. En effet, les acides gras trans et saturés augmenteraient les concentrations en LDL-C alors que les acides polyinsaturés produiraient l'effet inverse [301, 302].

Le type de glucide consommé serait aussi un facteur important de la relation entre l'alimentation et le RCM. La forte consommation de glucides à indice glycémique élevé incluant les sucres raffinés a été associée à un profil métabolique défavorable et un risque accru de maladie coronarienne [303-306]. A l'inverse, de glucides à indice glycémique bas et riches en fibres tels que les fruits et légumes aurait un effet protecteur [307]. En effet, les aliments à indice glycémique élevés sont associés à l'IR [308, 309], la baisse de la concentration de HDL-C [310] et l'hypertriglycéridémie [311, 312]. La qualité alimentaire peut être évaluée grâce à des scores qui permettent une évaluation globale [313].

Un niveau d'activité physique optimal est associé à une réduction du RCM. Par exemple, une étude réalisée au sein d'une cohorte de travailleurs, a conclu que le temps passé assis était positivement corrélé à la dyslipidémie, un profil pro-inflammatoire et l'IR [314]. Des résultats similaires ont été obtenus dans les cohortes du *Canadian Health Measures Survey* [315] et du

NHANES [316]. Inversement, un mode de vie sédentaire a été directement corrélé avec la mortalité cardiovasculaire [317].

1.5.1.2 Age et ménopause

Le vieillissement est associé à l'altération progressive de plusieurs processus physiologiques et pathologiques qui favorisent le déclin de l'état de santé [318, 319]. L'âge est donc un déterminant important de la santé générale et au niveau cardiovasculaire en particulier. Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, plus de 40% des décès seraient attribués aux MCV [320]. Une étude récente a démontré que l'âge était un indicateur simple du risque de MCV. De plus, les performances de prédiction du risque sur 10 ans étaient similaires aux équations de détermination de risque cardiovasculaire de Framingham [321]. Au niveau du tissu cardiaque, le vieillissement entraîne une perte des cellules (apoptose et nécrose) et un changement de structures qui aboutit au développement de plusieurs altérations pathologiques incluant l'athérosclérose, l'hypertension et l'infarctus du myocarde [318, 319]. Le vieillissement du système vasculaire a pour conséquences un épaississement de la paroi des artères et des dysfonctionnements au niveau de l'endothélium [322]. Par ailleurs, le processus de vieillissement est associé à l'installation d'une IR et expose donc à un risque accru du syndrome métabolique et du DT2 [323].

Chez la femme, l'avènement de la ménopause est un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire. En effet, l'interruption de la sécrétion des œstrogènes entraîne la perte de leur effet protecteur contre la dyslipidémie, la dysglycémie et l'altération des vaisseaux et de la fonction endothéliale [324-326]. La suppression de la sécrétion des œstrogènes favorise aussi le développement de l'hypertension et de l'inflammation [324, 325]. La ménopause est aussi associée à des changements de la composition corporelle reflétés par un risque accru de gain de poids et une accumulation préférentielle de la masse grasse au niveau intra-abdominal [327, 328]. Des interventions sont donc nécessaires afin de réduire le risque cardiovasculaire chez les femmes ménopausées notamment celles qui présentent déjà un surplus de poids. Cependant les tentatives de mettre en place un traitement hormonal de remplacement oestro-progestatif n'a pas démontré de bénéfice cardiovasculaire et a mis en évidence certains risques (thrombose, cancer du sein, etc.) [329]. Il existe un large débat sur les bénéfices du traitement hormonal substitutif

incluant le type d'hormone, l'âge optimal, la durée du traitement de traitement sécuritaire et les autres bénéfiques significatif sur les symptômes (bouffée de chaleur), l'humeur et le risque de fracture [329].

1.5.1.3 Diabète de type 2

Le DT2 est un trouble métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique principalement attribuable à la combinaison d'une IR associée avec un défaut de sécrétion d'insuline. Selon les cas, l'une ou l'autre de ces anomalies peut être prédominante [330]. Le DT2 est associé à plusieurs complications notamment une neuropathie périphérique, la néphropathie, la rétinopathie ainsi qu'un risque accru d'accident cardio-vasculaire [331-334]. Des résultats provenant d'études prospectives démontrent que le diabète est un facteur de risque majeur de MCV [335, 336]. En effet, chez le sujet diabétique, le risque de MCV est 2 à 4 fois plus élevé par rapport à un individu non diabétique [337, 338]. De plus, l'étude EPIC-Norfolk (European Investigation in to Cancer in Norfolk) a démontré que le risque de MCV augmentait graduellement avec les valeurs d'hémoglobine glyquée (HbA1c) aussi bien chez les hommes que chez les femmes [339]. Ces résultats sont similaires à ceux de l'UKPDS 35 (United Kingdom Prospective Diabetes Studies) révélant une augmentation de l'incidence de MCV pour des valeurs de HbA1c au-delà de 7% [340]. Les anomalies glycémiques qui caractérisent le DT2 jouent probablement un rôle direct dans l'apparition des MCV et ce de manière indépendante mais aussi synergique avec les facteurs de risque traditionnels tels que l'hypertension, les dyslipidémies. En effet, l'hyperglycémie est responsable d'une augmentation du stress oxydatif et de la glycation des protéines qui résultent en une accumulation des composés glyqués [341]. Ces derniers contribuent à la détérioration du profil inflammatoire, l'activation des macrophages, l'oxydation des particules de LDL et une athérogenèse accélérée aboutissant à une apparition précoce de MCV [342]. Les plaques d'athérosclérose sont plus riches en lipides et plus susceptibles à la rupture chez le sujet diabétique comparé à un individu non diabétique [343, 344]. Les résultats d'études d'intervention visant à réduire les MCV en améliorant le contrôle glycémique ont donné des résultats contradictoires. Quatre études (UKPDS, VADT, ADVANCE et ACCORD) ont évalué deux niveaux de contrôle glycémique et l'hypothèse qu'un meilleur contrôle glycémique serait associé à un risque réduit de MCV. Alors que les études UKPDS, VADT et ADVANCE n'ont pas retrouvé ce bénéfice [340, 345, 346], l'étude ACCORD a

suggéré qu'un traitement intensif pourrait majorer le risque de décès [347]. Inversement, le suivi prospectif observationnel de l'étude UKPDS suggère quant à lui qu'un bénéfice macro-vasculaire apparaît après 10 ans ou plus de suivi [340]. Aussi une méta-analyse de toutes ces études a démontré un effet positif de réduction de MCV d'environ 10%. Plus récemment il a été démontré que certaines classes thérapeutiques ont un effet positif pour réduire le risque cardiovasculaire : l'empaglifozin un inhibiteur de la SGLT2 [348], le liraglutide et le sémaglutide deux analogues du GLP-1 [349]. La méthodologie de ces études minimisant la différence glycémique entre le bras intervention et le bras contrôle, suggère qu'il est probable que les bénéfices obtenus soient indépendants de l'effet sur la glycémie. De multiples hypothèses sont avancées pour ces deux classes de médicaments (effets sur la tension artérielle, la natriurèse, le taux de glucagon, l'utilisation des substrats énergétiques, la perte pondérale, etc.) mais les mécanismes associés aux bénéfices ne sont pas connus. Inversement, d'autres classes thérapeutiques comme les inhibiteurs de la DPP-4 [350] ou l'insuline [351] ont démontré leur sécurité cardiovasculaire alors que des doutes persistent sur la sécurité des glitazones [352]. Les études visant un contrôle lipidique et hypertensif intensif ont montré sans équivoque une réduction du risque de MCV chez les patients atteints de DT2 [353-355]. Finalement, l'étude STENO-2 a permis de conclure qu'une prise en charge multifactorielle intensive du DT2 impliquant une thérapie pharmacologique ciblée (hypoglycémiant, anti-hypertenseurs, hypocholestérolémiant, antiplaquettaire) ainsi qu'une modification des habitudes de vie, avait un effet bénéfique significatif sur le risque de MCV ainsi que la mortalité cardiovasculaire [356]. De façon surprenante une étude visant à comparer deux niveaux d'intensité pour la prescription du mode de vie (étude LOOK-AHEAD) n'a pas démontré de réduction du risque de MCV avec une approche plus intensive [357]. Cette étude a néanmoins démontré de multiples autres bénéfices de l'attitude plus intensive avec une réduction des complications micro-vasculaires, des coûts de traitement, de l'apnée du sommeil, du risque de dépression, etc.

1.5.2 Facteurs de risque émergents

Au début des années 1990, Austin et al. ont décrit la dyslipidémie athérogénique qui inclut une forte proportion de particules de LDL petites et denses, une concentration basse de HDL-C et des niveaux élevés de TG [158]. La dyslipidémie athérogénique est un important

marqueur émergent du RCM et est considérée comme une caractéristique des patients présentant une obésité, le syndrome métabolique, l'IR et le DT2 [358, 359].

Des techniques plus élaborées permettent de déterminer le diamètre des particules de lipoprotéines notamment celui des LDL. Ainsi, plusieurs études ont conclu que les LDL-C de petits diamètres prédisaient le risque cardiovasculaire de façon comparable sinon mieux que le LDL-C total [360-363]. En effet, ces plus petites particules de LDL ont une plus grande susceptibilité à l'oxydation et à induire des processus inflammatoires au niveau de l'endothélium. Elles présentent aussi une faible affinité aux récepteurs de LDL ce qui réduit leur vitesse de clairance et prolonge le temps passé dans la circulation sanguine [364]. Les petites LDL sont donc plus athérogéniques que les plus larges. Elles ont été aussi associées à un risque plus accru d'IR [365].

En dehors de la mesure des éléments traditionnels du profil lipidique, il existe maintenant des techniques bien établies permettant de mesurer les sous-fractions des classes de lipoprotéines. La détermination de l'Apo B est une des techniques les mieux maîtrisées. Chaque particule de non-HDL (LDL, VLDL, IDL) et de chylomicron comporte une particule d'Apo B [366]. Cette lipoprotéine permet ainsi de déterminer le nombre de particules non-HDL dans la circulation sanguine et d'appréhender ainsi le potentiel athérogénique des lipoprotéines non HDL [367]. La supériorité de l'Apo B au LDL-C dans la prédiction d'évènement cardiovasculaires et de la progression des MCV a été démontrée dans des études épidémiologiques prospectives incluant le *Quebec cardiovascular study* [368, 369]. Plusieurs études ont aussi associé les concentrations d'Apo B avec la RI [160, 370].

Malgré la réduction du risque cardiovasculaire par les statines, il persiste chez les patients, un risque résiduel en partie attribué à une concentration basse en HDL [371, 372]. Le rôle du HDL dans la prévention de l'athérosclérose a été bien mis en évidence dans les études animales [373-375]. En effet, le HDL joue un rôle essentiel dans le transport à rebours du cholestérol vers le foie ainsi que la réduction de son infiltration dans le système endothélial et l'inflammation associée. Cette lipoprotéine réduirait aussi contre l'athérosclérose en protégeant contre l'oxydation des LDL [371, 372]. L'Apo A-1 est une composante majeure du HDL et est

impliquée dans le transport à rebours du cholestérol [376]. Le ratio Apo B/Apo A-1 qui indique l'équilibre pro- et anti-athérogénique est maintenant proposé comme un indicateur de la prédiction du risque cardiovasculaire [377, 378]. Chez les humains, les études cliniques ayant utilisé un traitement avec la niacine seule [379] ou en combinaison avec une statine [380] ont conclu qu'une amélioration des concentrations en HDL était associée à une réduction de la taille des plaques d'athérosclérose, de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Une réduction de 0,02mmol/l de HDL a été associée à une augmentation de 2-3% du risque de maladie coronarienne et ce indépendamment des concentrations en LDL [381]. Cependant le rôle direct du HDL dans la réduction du MCV reste controversée [382] et les études les plus récentes sur la Niacine ne semblent pas confirmer le bénéfice sur les MCV si elle est ajoutée dans un contexte de LDL-C abaissé avec une statine [383].

L'obésité, et plus spécifiquement l'accumulation de masse grasse viscérale contribuent de façon significative à l'hypertriglycéridémie (voir section **1.4. RÉPARTITION DU TISSU ADIPEUX : GRAS ECTOPIQUE ET RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE**). Les résultats d'une méta-analyse ont établi un risque relatif élevé de MCV chez les personnes ayant une triglycéridémie élevée en comparaison à ceux qui ont des concentrations basses en TG [384]. L'Apo C3 est un composant clé de lipoprotéines riches en TG. Une mutation de l'Apo C3 entraînant des concentrations basses en TG a été associée à une réduction de la calcification des artères coronaires [385]. La relation directe entre l'hypertriglycéridémie et les MCV a été établie par plusieurs études [386, 387]. Cependant, puisque les études visant la réduction des TG avec un fibrate n'ont pas démontré de réduction du risque de MCV, il a été suggéré un rôle indirect via les concentrations de HDL-C et non HDL-C [388].

Le TT est aussi un facteur émergent de RCM. Lemieux et al. ont proposé l'ajout de la mesure des TG à jeun à celle du TT pour améliorer la précision de cet indicateur dans l'évaluation du risque métabolique relié à l'obésité abdominale : le TT hypertriglycéridémique (TTG) [389, 390]. Plusieurs études ont démontré une relation entre le phénotype de TTG et les maladies cardiovasculaires ainsi que le syndrome métabolique [391-398]. Néanmoins, le caractère dichotomique de cet indicateur ne permet pas son utilisation pour une stratification graduelle du risque et une évaluation optimale du risque cardiovasculaire global [12].

Les autres facteurs émergents du RCM regroupent le syndrome métabolique et l'IR.

1.5.3 Autres facteurs de risque

1.5.3.1 Marqueurs biologiques

1.5.3.1.1 Adipokines

Il est maintenant bien établi que le tissu adipeux est un organe majeur de sécrétion de protéines médiatrices bioactives appelées adipokines [48]. Ces dernières interviennent dans la régulation de l'appétit, la balance énergétique, le métabolisme des lipides, la tension artérielle, la sensibilité à l'insuline, l'homéostasie et l'angiogenèse. L'adiponectine et la leptine sont des adipokines exclusivement secrétées par le tissu adipeux [49].

L'IL-6, est une adipokine pro-inflammatoire dont 15-30% est secrétée par le tissu adipeux. La production est environ 3 fois plus importante dans le gras viscéral que dans le tissu adipeux sous-cutané [399]. L'IL-6 est impliquée dans l'IR et les complications métaboliques associées [400, 401]. Au niveau du foie, cette adipokine contribue à une production accrue de la CRP, un marqueur d'inflammation [402].

La résistine est une adipokine pro-inflammatoire découverte récemment dont les concentrations élevées ont été associées à la présence d'une IR chez la souris [403]. Chez l'humain, la résistine est principalement secrétée par les macrophages infiltrant le tissu adipeux viscéral et serait impliquée dans la pathophysiologie du DT2 et la formation des plaques d'athéroscléroses [404, 405].

L'adiponectine est une adipokine anti-inflammatoire et insulino-sensibilisante dont l'expression par le tissu adipeux est réduite chez les personnes obèses avec IR ou DT2 [406, 407]. L'adiponectine circulante est composée de 247 acides aminés et existe sous plusieurs formes variant des configurations trimériques (*low molecular weight-LMW*), hexamériques (*medium molecular weight-MMW*) à multimériques (*high molecular weight-HMW*) [408]. Des données récentes ont suggéré que la forme HMW serait plus importante dans l'évaluation du RCM, que l'adiponectine totale [52, 53, 409, 410]. Cependant l'utilité du HMW comme marqueur du RCM n'a pas encore été établie clairement.

Dans les cellules adipeuses, l'adiponectine améliore la sensibilité à l'insuline par la réduction de l'effet inhibiteur du TNF- α . Par contre, le TNF- α contribue à la suppression de la production d'adiponectine [401]. Au niveau du muscle squelettique, l'adiponectine se lie à son récepteur AdipoR1 et stimule les protéines impliquées dans le transport et l'oxydation des acides gras tels que le CD36, l'acétyl-coenzyme A oxidase, la protéine découplante mitochondriale-*uncoupling protein-2* (UCP-2) et le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyso-*peroxyso- proliferator activated α* (PPAR- α) [411-413]. Dans le foie, l'adiponectine se lie à son récepteur AdipoR2 et stimule l'adénosine monophosphate kinase (AMPK) entraînant ainsi une réduction de l'activité des enzymes catalysant la gluconéogenèse tels que le glucose-6 phosphatase et le phosphoénolpyruvate carbokinase [411-413].

L'adiponectine préserve aussi la fonction endothéliale et joue un rôle anti-inflammatoire et anti-apoptotique qui contribue, dans les modèles animaux, à la prévention de l'athérosclérose. L'adhésion des monocytes à l'intima de la paroi vasculaire, l'utilisation des LDL oxydées pour la prolifération cellulaire et la réduction de la vasodilatation sont les processus de développement d'une athérosclérose [414, 415]. L'adiponectine inhibe l'expression des protéines favorisant l'adhésion des monocytes à l'endothélium vasculaire notamment les molécules d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1), les molécules d'adhésion intracellulaires (ICAM-1) et les molécules d'adhésion des leucocytes de l'endothélium (ELAM-1) [407]. Elle inhibe aussi la prolifération cellulaire et le stress oxydatif induits par l'oxydation des LDL [416]. De plus, l'adiponectine favorise une amélioration de vasodilatation en stimulant la production de l'oxyde nitrique (NO) [416, 417].

Par ailleurs, des études cliniques ont identifié l'hypo-adiponectinémie comme un élément associé à la pathogenèse du DT2 [407, 418, 419], de la maladie coronarienne [420, 421] et de l'hypertension [422]. Cependant la valeur prédictive de cette hormone pour les événements cardiovasculaires n'est pas encore clairement établie [423].

1.5.3.1.2 Inflammation et stress oxydatif

L'inflammation est maintenant reconnue comme un élément clé associé au développement le développement de l'IR, de la dyslipidémie, du syndrome métabolique et des MCV. L'obésité est associée à la présence d'une inflammation sub-clinique chronique se caractérisant par une augmentation des concentrations d'IL-6, TNF- α , CRP et haptoglobine [424, 425]. La sécrétion de l'IL-6 et du TNF- α est majoritairement favorisée par les macrophages qui infiltrent les cellules adipeuses. En retour, le TNF- α stimule l'expression des *monocytes chemoattractant protein-1 (MCP-1)* qui sont des protéines intervenant dans le recrutement des macrophages par les cellules adipeuses. Ainsi, dans le tissu adipeux d'une personne obèse, la densité des macrophages est considérablement augmentée. De plus, il existe une corrélation entre le nombre de macrophages présents dans le tissu adipeux et la présence ainsi que la sévérité de l'IR [426, 427].

En pratique clinique et aussi en recherche, la CRP-HS (Proteine C-réactive hautement spécifique) est proposée comme un marqueur de l'inflammation associée à une altération du profil cardiométabolique. Les niveaux de CRP constitueraient un reflet des concentrations d'IL-6 et sont associés aussi bien à l'accumulation totale que viscérale de la masse grasse [428]. De plus, une CRP élevée est associée à la présence de syndrome métabolique [429]. Comparativement aux sujets obèses sensibles à l'insuline, les sujets obèses résistants présentent des taux d'IL-6 et de CRP plus élevés [152].

Arsenault et al. [430] ont proposé un score d'inflammation permettant de déterminer la fonction de inflammatoire de l'adiposité viscérale. Le score est défini comme étant le nombre de marqueurs d'inflammation supérieur au 50^{ième} percentile pour la CRP, le TNF- α et l'IL-6 et inférieur au 50^{ième} percentile pour l'adiponectine. Dans cette étude, environ 60% des individus avec une obésité viscérale présentaient un score d'inflammation élevé (≥ 3).

L'obésité et l'IR sont associés au développement du stress oxydatif qui participe à une altération métabolique et au développement des MCV. Le stress oxydatif serait induit par l'hyperglycémie et l'inflammation qui augmenteraient la production des *reactive oxygen species-éléments réactives à l'oxygène* (ROS) notamment l'anion du superoxyde (O_2^-) avec une

suractivation du NADPH oxydase et une réduction de la biodisponibilité du NO [431]. Cette production accrue de ROS entraîne un déséquilibre entre les pools d'oxydants et d'anti-oxydants. Le stress oxydatif pourrait être un marqueur du syndrome métabolique. En effet, une étude a démontré chez des personnes avec le syndrome métabolique une baisse du pool d'anti-oxydants (vitamine C et E) et une augmentation de la peroxydation des lipides et de l'activité de la xanthine oxydase [432]. Il existerait aussi une association entre l'accumulation de gras viscéral et le 8-epi-PGF2 α , un marqueur du stress oxydatif [433]. De plus le 8-oxo-dG, un autre marqueur de stress oxydatif, serait positivement corrélé avec l'insuline et les TG et négativement avec le HDL-C [434]. Ce marqueur indiquerait aussi la présence de plaques d'athéroscléroses au niveau de l'artère carotide [435]. Il est important de noter que les interventions visant à augmenter les taux de vitamines ayant des propriétés anti-oxydantes n'a pas permis de réduire les événements cardiovasculaires [436].

1.5.3.2 *Marqueurs morphologiques*

1.5.3.2.1 Score calcique coronaire et carotide intima media

Le score calcique coronaire (score CAC) est défini comme la mesure des dépôts de calcium au niveau des artères coronaires [437]. Le score CAC a été fortement et constamment associé aussi bien à la morbidité qu'à la mortalité cardiovasculaire [438-441]. Les lignes directrices canadiennes de 2013 pour la prise en charge de la dyslipidémie ont intégré l'utilisation du score CAC comme un marqueur supplémentaire de risque de MCV chez les patients présentant un risque intermédiaire [442]. Cependant, dans la pratique clinique et aussi à des fins de recherche le score CAC tel que déterminé par une tomодensitométrie (CT-scan) n'est pas toujours facilement disponible et expose les patients à une dose de radiation significative.

La mesure de l'épaisseur de l'intima média de la carotide (IMT) est largement utilisée en recherche comme marqueur de la présence et de la progression de l'athérosclérose [443]. Des évidences provenant de plusieurs investigations ont permis de suggérer la mesure de l'IMT comme marqueur de risque cardiovasculaire [444-447]. Une des plus récentes provient de l'étude IMPROVE dans laquelle l'IMT a été mesurée chez plus de 3000 patients ayant au moins trois facteurs de risque cardiovasculaire [448]. Cependant, la supériorité de l'IMT aux facteurs de risque traditionnels tels que déterminés par les scores de risque de Framingham reste encore

controversée [449, 450]. De plus cette mesure nécessite une expérience significative pour obtenir des valeurs précises.

1.5.3.2.2 Mesures du gras ectopique

La tomographie axiale et la résonance magnétique sont considérées comme les méthodes de référence d'évaluation du gras viscéral [451-453]. Cependant ces méthodes sont peu accessibles et dispendieuses. Par ailleurs, la tomographie axiale augmente les risques de cancer liés à l'exposition aux rayons X [454]. Plusieurs investigations ont suggéré l'estimation de la masse grasse viscérale avec la DXA en utilisant des modèles mathématiques variés. La DXA expose les patients à beaucoup moins de radiations et est plus facilement accessible. Par exemple, l'estimation du gras viscéral à partir de l'indice proposé par Bertin et al. [455] (voir tableau 2) a montré une bonne corrélation avec la mesure par CT-scan et est sensible à la perte de poids [456]. D'autres modèles d'estimation du gras viscéral à partir de la DXA ont été récemment proposés par Direk et al. [457]. Avec une cohorte de 3457 femmes, les auteurs ont montré que le gras viscéral estimé corrélait avec les facteurs de RCM tels que l'hypertension et le DT2 ainsi que l'athérosclérose sub-clinique et ce surtout lorsque les mesures de la DXA sont combinées avec les variables anthropométriques le TT et la taille de la cavité abdominale [457]. Bien que la mesure de la masse grasse abdominale avec la DXA soit moins invasive que le CT-scan, l'accessibilité à cet équipement reste encore limitée et les différentes formules proposées ne sont pas toutes bien validées.

La bio-impédance électrique à multifréquence est considérée comme une méthode simple et facile d'accès d'estimation du gras viscéral. Cependant, la validité de la méthode est influencée par le sexe, l'âge, l'état de santé et le degré d'adiposité [458]. Récemment, Samouda et al. [459] (voir tableau 2) ont proposé une méthode innovante d'estimation du gras viscéral en utilisant une formule basée uniquement sur des paramètres anthropométriques tels que le poids, la grandeur, le TT et le tour de la cuisse. Cette formule est ajustée selon le sexe. Les investigateurs ont validé la formule suggérée, en utilisant les valeurs du CT-scan comme référence, dans une cohorte de 253 participants avec une large variété d'IMC. Le modèle a montré une bonne valeur prédictive.

Au-delà de sa valeur quantitative, la détermination de la fonction de la masse grasse viscérale a été aussi suggérée comme marqueur. Dans ce cadre, Amato et al. [460] (voir tableau 2) ont modélisé un indice d'adiposité viscéral (*visceral adiposity index* VAI) qui permettrait d'évaluer le RCM associé à l'altération des fonctions du tissu adipeux viscéral. Le VAI utilise les variables biologiques tels que : HDL-C, TG et des paramètres anthropométriques tels que : sexe, TT et IMC. Initialement le VAI a été validé dans une population de 1498 patients. Une valeur élevée était associée à la sensibilité à l'insuline réduite (clamp euglycémique hyperinsulinémique) et aux événements cardiovasculaires [460, 461]. Chez des personnes avec DT2, le VAI était significativement corrélé avec les concentrations en CRP (un bio-marqueur de l'inflammation sub-clinique) et un large panel d'adipokines incluant l'adiponectine, l'IL-6 et le TNF- α [462]. Une autre étude a montré l'utilité du VAI dans l'évaluation de la présence et la progression de la stéatose hépatique [463]. Récemment, le VAI a été identifié comme un indicateur indépendant de DT2 et de pré-diabète dans une population de 2750 personnes d'origine chinoise âgées de 20-50 ans [464]. Cependant, des résultats d'une étude prospective ayant suivi sur 7 ans des sujets avec un parent diabétique a conclu que le VAI bien qu'étant un prédicteur significatif du risque de DT2, n'ajoutait pas une valeur ajoutée au TT et à l'IMC [465]. Par ailleurs, le *Tehran Lipid and Glucose Study* a démontré qu'un changement de diète substituant les protéines et les acides gras polyinsaturés à des acides gras monoinsaturés était associé à une augmentation significative du VAI après trois ans de suivi [466]. Un des avantages majeur du VAI est qu'il est plus simple à déterminer que la mesure directe du gras viscéral. De plus, cet indice n'est pas significativement associé avec le TT et l'IMC [75]. Cependant, l'utilité du VAI dans la stratification du RCM reste encore à établir par d'autres études indépendantes de celle d'Amato et al. [427]. Par ailleurs, il est nécessaire d'identifier des valeurs seuil qui permettront d'identifier un RCM significatif.

La résonance magnétique est une méthode non-invasive de quantification de l'infiltration des cellules hépatiques par le gras [467]. Cette estimation peut être aussi réalisée par CT-scan ou échographie mais ces méthodes ne permettent d'effectuer qu'une évaluation semi-quantitative [468]. La biopsie du foie est considérée comme la méthode de référence de mesure de la NAFLD mais elle est invasive et les résultats varient en fonction des sites de prélèvements du tissu [469]. Plusieurs scores ont été développés comme alternative aux méthodes de mesure directe pour estimer la stéatose hépatique. Le *fatty liver index* (FLI) est un algorithme

d'estimation de la stéatose hépatique dont la formule comprend des paramètres anthropométriques tels que l'IMC et le TT ainsi que des indicateurs biologiques notamment les TG et une enzyme hépatique le gamma glutamyl transpeptidase (GGT) [470]. Les études de validation ont montré que cet indice a une bonne valeur diagnostic [470-472] et des valeurs élevées de FLI étaient associées à l'IR [472].

Une quantification du gras épigardique peut se faire par résonance magnétique ou tomographie axiale. La détermination de l'épaisseur du gras épigardique par échocardiographie (EFT) a été proposée et évaluée comme méthode simple de détermination de ce tissu adipeux. Chez 60 sujets apparemment sains, l'EFT corrèle mieux avec le gras viscéral déterminée par résonance magnétique que le TT [40, 45]. Il a été aussi établi une association entre l'EFT et les facteurs de RCM, et ce indépendamment du gras intra-abdominal [473]. Dans des études transversales, l'EFT était significativement corrélée avec la tension artérielle, le LDL-C, le HDL-C, l'adiponectine, la glycémie et l'insulinémie à jeun [46, 474-476]. Des valeurs d'EFT au-delà de 5,2 mm ont été associées à la présence d'hypertension, de concentrations sanguines élevées de TG et basses en HDL-C [477]. De plus une relation inverse a été établie entre l'EFT et la sensibilité à l'insuline déterminée par le clamp euglycémique hyperinsulinémique [478]. Une association a été démontrée entre des valeurs élevées de l'épaisseur du gras épigardique et la présence de syndrome métabolique [45, 474, 477]. Iacobellis et al. [47] ont déterminé une relation positive entre les concentrations d'enzymes hépatiques et l'EFT suggérant une corrélation avec la présence de la NAFLD.

Tableau 2. Indices de mesure du gras ectopique

Indices de mesure de l'adiposité viscérale	Formules
Bertin et al. [455]	$(SD-SFW)(TID)/Taille$
Direk et al.[457]	
	Femmes : $2,15 \times TT - 3.63 \times \text{tour de cuisse proximale} + 1,46 \times \text{Age} + 6,22 \times \text{IMC} - 92.713$ Hommes: $6 \times TT - 4.41 \times \text{tour de cuisse proximale} + 1,19 \times \text{Age} - 213,65$
Amato et al. [460] <i>visceral adiposity index</i>	Femmes : $(TT/36,58 + (1,89 \times \text{IMC})) \times (TG/0,81) \times (1,52/HDL-C)$ Hommes : $(TT/39,68 + (1,88 \times \text{IMC})) \times (TG/1,03) \times (1,31/HDL-C)$
Indice d'adiposité hépatique	Formule
Bedogni et al. [470] <i>fatty liver index</i>	$FLI = (e^{0.953} \times \log_e (TG) + 0.139 \times \text{IMC} + 0.718 \times \log_e (GGT) + 0.053 \times TT - 15.745) / (1 + e^{0.953} \times \log_e (TG) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \log_e (GGT + 0.053 \times TT - 15.745)) \times 100$

SD : profondeur sagittale, SFW : largeur du gras sous-cutané, TED : diamètre transverse externe, TID : diamètre transverse interne, IMC : indice de masse corporelle, TG : Triglycérides, TT : tour de taille, HDL-C : *high density lipoprotein cholesterol*, GGT : gamma glutamyl transférase.

1.6. Interventions pour réduire le risque cardiométabolique

1.6.1 Nutrition (aspects qualitatifs et quantitatifs)

1.6.1.1 Qualitatif

Plusieurs diètes avec des compositions alimentaires variées ont été investiguées afin d'améliorer le RCM. Un apport alimentaire faible en gras aussi bien qu'une diète faible en glucide (diètes sans restriction calorique intentionnelle) semblent être bénéfique sur l'amélioration du profil lipidique et de la tension artérielle [479].

La diète DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) fait la promotion d'une alimentation riche en fruits et légumes avec des apports modérés en produit laitiers faible en gras et faible en protéines animales [480, 481]. Ce type d'alimentation est reconnu pour son effet bénéfique principalement sur la tension artérielle mais aussi le profil lipidique [480, 481]. Une étude prospective a aussi démontré une contribution significative de la diète DASH dans la réduction de l'inflammation et des concentrations des enzymes hépatiques chez des participants avec DT2 [482].

Cependant, l'adoption de la diète méditerranéenne (diète Med) est considérée comme l'une des meilleures approches nutritionnelles. Cette alimentation caractéristique des régions méditerranéennes existe sous plusieurs variantes mais on y retrouve généralement une forte consommation de fruits et légumes, de glucides complexes; un apport modéré de poisson; une consommation faible à modérée de vin rouge au cours des repas et la principale source de gras est l'huile d'olive [483].

Plusieurs types d'investigations (intervention, prospective) ont démontré l'effet favorable de la diète Med en prévention primaire du risque cardiovasculaire et de DT2. Par exemple selon les résultats de l'étude EPIC (*European prospective investigation in to cancer and nutrition*), l'adhérence à la diète Med était associée à l'amélioration de la tension artérielle [484]. De plus dans l'étude PREDIMED, une adhérence à la diète Med réduisait l'inflammation et les risques de syndrome métabolique [485]. Une des investigations les plus importantes ayant démontré l'efficacité de l'adhérence à la diète Med dans la prévention secondaire du risque cardiovasculaire est le *Lyon Heart Study* avec une réduction significative des taux de cholestérol

et de la mortalité cardiovasculaire [486, 487]. Afin de mesurer l'effet global des composantes de la diète Med, un score d'adhérence, le *Med diet Score* a été proposé par Panagiotakos et al. et a démontré une bonne association avec les facteurs de risque cardiovasculaires [488].

1.6.1.2 Quantitatif (perte de poids)

La restriction calorique est définie comme une réduction de l'apport calorique journalière dans une proportion de 20-40% tout en maintenant un statut nutritionnel adéquat en protéines et micronutriments afin d'éviter une malnutrition [489]. Les objectifs de restriction calorique incluent une limitation de la consommation d'aliments hautement énergétiques ainsi que la promotion de repas nutritifs mais peu caloriques tout respectant une limite d'apport calorique journalière totale [490]. Ces dernières années, il s'est développé un grand intérêt pour l'utilisation thérapeutique de la restriction calorique dans la réduction du RCM.

Par exemple, une restriction calorique de 6 mois effectuée chez des femmes obèses a permis d'obtenir une perte significative de poids (8,7kg) avec une réduction de l'insulinémie et de la glycémie à jeun [491]. Une autres investigation similaire a conclu à une réduction significative du poids, du tour de taille et du gras viscéral ainsi qu'une amélioration de la tension artérielle et du profil lipidique [492]. La perte de poids par restriction calorique est aussi associée à une diminution du stress oxydatif, de l'inflammation et une réduction significative du risque cardiovasculaire sur 10 ans [493]. L'effet d'une longue période de restriction calorique a aussi été investiguée. En plus des améliorations précédemment citées, une restriction calorique sur une période de six ans permet de réduire les risques d'athérosclérose tels que déterminés par l'épaisseur de l'intima-média de la carotide [494].

Les résultats mitigés à long terme de la perte de poids axée sur la restriction calorique avec ou sans activité physique ont favorisé l'adoption de recommandations pour la chirurgie bariatrique [495]. Ce traitement est indiqué pour les individus avec un $IMC \geq 40$ ou un $IMC \geq 35$ en présence de comorbidités (MCV, DT2, dyslipidémie, apnée du sommeil...) et ce en l'absence de contre-indications absolues (troubles de la santé mentale, dépendance à l'alcool et aux drogues) [496]. La chirurgie bariatrique est basée sur deux grands principes : la restriction et la malabsorption. Cependant, les chirurgies à composante malabsorptive prédominante se sont

démontrées plus efficaces pour la perte de poids et son maintien à long terme. Même si la dérivation biliopancréatique est la chirurgie de référence, la dérivation gastrique avec anse en Y demeure celle la plus pratiquée en Amérique du Nord ainsi que la plus efficace en matière de perte poids et de la réduction des comorbidités reliées à l'obésité [496, 497]. Récemment, une étude de suivi à long terme a démontré qu'après 10 ans, les patients ayant subi une chirurgie bariatrique (dérivation gastrique avec anse en Y) ont démontré une réduction de BMI de 21% supérieure à celles des sujets qui ont suivi seulement un programme de modification du style de vie seulement [498]. La perte de poids induite par la chirurgie bariatrique a été démontrée comme le facteur principal associé à une réduction de RCM à travers une amélioration de composantes du syndrome métabolique. Dans cette étude, toutes les composantes du syndrome métabolique se sont améliorées après la chirurgie. La prévalence du syndrome métabolique a été réduite de 58% chez les personnes opérées par comparaison à une baisse de 10% au sein des individus n'ayant pas subi de chirurgie [499]. Par ailleurs, les résultats du Swedish Obesity subjects ont montré après un suivi de 20 ans une amélioration ou une rémission complète de DT2 chez 80 ans des personnes opérées ainsi qu'une réduction de l'incidence de DT2 de 73% [500].

1.6.2 Activité physique

Aussi bien l'entraînement en aérobie que celui en résistance ont des effets bénéfiques sur le RCM [501, 502]. Ross et Bradshaw [503] ont rapporté qu'un entraînement modéré la plupart des jours de la semaine d'environ 45 min était relié à plusieurs bénéfices cardiométaboliques et ce en l'absence de perte de poids. En effet, la pratique régulière de l'activité physique (AP) était associée à une diminution des masses grasses totale et viscérale et du TT (-6%), une augmentation de la masse musculaire ainsi qu'une amélioration de capacité cardiorespiratoire et de la sensibilité à l'insuline (32-85%) [503]. L'AP seule sans restriction calorique permet aussi une baisse des TG (-12%) ainsi que de la tension artérielle systolique et diastolique (-3 à 4 mmHG) [504]. Par ailleurs, l'effet bénéfique indépendant de l'AP sur le profil cardiométabolique notamment la réduction des masses grasses sous-cutanée et viscérale ne serait perceptible que pour des niveaux d'entraînement supérieurs à 150 min par semaine [505].

1.6.3 Traitements pharmacologiques

Plusieurs médicaments ont été essayés au fil des années pour induire la perte de poids et réduire le RCM. Les premières recherches ont ciblé le système endocannabinoïde avec la commercialisation du Rimonabant, un anorexigène agissant comme bloqueur du récepteur endocannabinoïde CB1 [506]. Cependant, malgré ses effets prometteurs sur le poids et le risque cardiovasculaire, cette molécule a été retirée du marché à cause des effets indésirables psychiatriques importants dont les troubles dépressifs et suicidaires [507, 508].

Orlistat est un inhibiteur de la lipase gastro-intestinale qui entraîne l'excrétion d'environ 30% du gras ingéré. Les résultats de l'étude XENDOS, après 4 ans de traitement, ont démontré que la perte de poids associée à cette médication en combinaison avec une modification des habitudes de vie est modeste et ne dépasse que de 2.7 kg (2.4% du poids initial) celle en lien avec la modification du style de vie seule. La diminution de risque de DT2 liée à cette médication était de 9% comparée à 6.2% sans orlistat [509]. L'orlistat a cependant un effet bénéfique sur le RCM qui est indépendant de la perte de poids : réduction du cholestérol LDL et total, de la glycémie à jeun et des tensions artérielle systolique et diastolique [510-512]. Par contre, plusieurs effets secondaires limitent l'adoption de l'orlistat : selles huileuses ou graisseuses, flatulence, incontinence et urgence fécales.

Chez les personnes avec DT2, le contrôle glycémique est la pierre angulaire dans la prévention des complications microvasculaires et dans la réduction de risques cardiovasculaires [513]. Plusieurs classes d'hypoglycémifiants oraux favorisent un bon contrôle glycémique.

Le tube digestif est considéré depuis quelques années comme un second cerveau pouvant sécréter des hormones et des neurotransmetteurs capables d'intervenir dans le métabolisme des macronutriments et particulièrement la régulation glycémique. Les incrétines sont des hormones qui sont sécrétées par l'intestin en réponse à la prise alimentaire et qui potentialisent la sécrétion glucose-dépendante de l'insuline par les cellules bêta pancréatiques [514]. Les deux principales incrétines (et aussi les plus étudiées) sont le *Glucagon like peptide-1 (GLP-1)* et le *Glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP)*. Elles sont sécrétées par les cellules intestinales (cellules K pour le GIP et L pour le GLP-1) et font partie des hormones digestives du système

APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Le GLP-1 et le GIP exercent leur effet insulinothrompique en activant les récepteurs couplés aux protéines G exprimés par les cellules bêta du pancréas. Ces polypeptides ont aussi de nombreuses actions extra-pancréatiques et interviennent notamment dans : la motricité intestinale gastro-intestinale, le contrôle de l'appétit/satiété et du poids corporel, le métabolisme des lipides et la fonction immunitaire. Le potentiel des incrélines dans la régulation glycémique est maintenant utilisé sur le plan pharmacologique pour le traitement du DT2.

Les analogues du GLP-1 sont des hypoglycémisants qui miment les effets du GLP-1 endogène dans le tractus gastro-intestinal mais qui en atteignant des niveaux pharmacologiques, ont des effets plus prononcés sur le contrôle de la satiété via leur effet sur le système nerveux central. Les analogues du GLP-1 sont utilisés en deuxième ligne du traitement du DT2 et permettent une réduction de 1-1.5% de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ainsi que de la glycémie postprandiale [515]. Récemment cette classe a aussi démontré un effet positif en réduisant le risque cardiovasculaire tant pour le liraglutide [349] que le semaglutide [516] alors que le lixinatide n'a pas démontré d'impact [517]. En plus de leur effet sur le contrôle glycémique, les analogues du GLP-1, ont un impact significatif sur la réduction de l'IMC et du TT et sont maintenant acceptés pour le traitement pharmacologique visant la perte de poids lorsqu'ils sont utilisés à des doses plus élevées (liraglutide 3mg) [518]. Selon les études de composition corporelle, cette perte de poids serait majoritairement composée de gras viscéral et sous-cutané [519]. Le processus par lequel, les analogues du GLP-1 entraînent la perte de poids n'a pas encore été complètement élucidé. Il impliquerait une réduction de la sensation de faim ainsi qu'une satiété postprandiale précoce en partie liée à un effet sur le système nerveux central et à un ralentissement de la vidange gastrique [520]. Les inhibiteurs du *Sodium-glucose co-transporter 2* (SGLT-2) en bloquant la réabsorption rénale du glucose et du sodium favorisent une glycosurie et une natriurèse qui se traduisent par de multiples bénéfices : baisse des glycémies, perte de poids, amélioration de la tension artérielle et pour une des molécules baisse du risque cardiovasculaire et protection de la fonction rénale [521]. Les autres classes médicamenteuses ont soit démontré leur neutralité sur le poids et le risque cardiovasculaire (Metformin ; inhibiteurs de la DPP-4) [521] ou encore sont associées à un risque de prise de poids et/ou à des doutes sur la sécurité cardiovasculaire (sulfonylurés et glitazones) [521].

Le DT2 est relié à long terme à un déclin progressif de la sécrétion d'insuline en rapport avec la réduction de la masse et/ou fonction des cellules bêta pancréatiques [522]. Le but de l'insulinothérapie dans le DT2 est d'assurer un bon contrôle du métabolisme du glucose et réduire le risque cardiovasculaire, tout en évitant les hypoglycémies. Pour ce faire, il a été recommandé, la combinaison d'une insuline au coucher avec des hypoglycémiant oraux [351, 513]. Les craintes les plus fréquentes dans l'initiation de l'insulinothérapie chez le patient avec le DT2 sont : l'hypoglycémie, le gain de poids ainsi que la peur des injections. Le choix du type d'insuline est donc important. Des études ont démontré que pour un contrôle glycémique comparable, l'insuline à action intermédiaire NPH était associée à plus d'évènements d'hypoglycémie que les insulines basales analogues (Glargine, Detemir) [523-525]. De plus, l'Étude Apollo a permis de tirer des conclusions similaires en comparant une insuline basale analogue (Glargine) à une insuline à action rapide (Lispro). Dans ce contexte, l'adoption des insulines basales analogues dans l'initiation de l'insulinothérapie en combinaison aux hypoglycémiant oraux est recommandée en pratique clinique mais peut être limitée par les considérations d'accessibilité pour le remboursement.

La plupart des patients avec DT2 sont en surpoids ou obèses. De ce fait, la prise de poids supplémentaire induite par l'insulinothérapie est aussi un facteur important qui retarde le début du traitement [526, 527]. L'insuline favorise la prise de poids par plusieurs mécanismes. En effet, cette hormone est reconnue comme ayant un effet anabolique sur les fibres musculaires et le tissu adipeux [528][529]. Par ailleurs, il existerait une cause génétique à la prise de poids sous insuline. En effet, dans le *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), dans une étude qui a démontré les bienfaits pour la réduction des complications micro et macro-vasculaires chez les patients diabétiques de type 1, les auteurs ont conclu que les personnes ayant une histoire familiale de DT2 avaient une prise de poids plus élevée [530]. Cependant, le type d'insuline choisi pourrait influencer la prise de poids. Ainsi plusieurs études ont rapporté que l'insuline intermédiaire NPH entraîne une prise de poids légèrement plus importante que la basale analogue Detemir [524, 531-533]. Des résultats similaires ont aussi été rapportés en comparant l'insuline Glargine à l'insuline Detemir [534, 535]. En dehors de la prise de poids, la modification de la composition corporelle en termes de répartition du gras reste encore à

élucider. L'étude ORIGIN a cependant démontré que l'introduction précoce de l'insuline ne majorait pas le risque cardiovasculaire [351].

CHAPITRE 2 : HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS

2.1 Hypothèses

Les travaux reliés à la présente thèse sont basés sur les hypothèses suivantes :

Hypothèse globale : Des indicateurs anthropométriques, biologiques et composites peuvent servir à l'évaluation du risque cardiométabolique chez les femmes post-ménopausées sédentaires, en surpoids ou obèses.

Hypothèses spécifiques :

Chez les femmes post-ménopausées sédentaires, en surpoids ou obèses,

1. Le *Body adiposity index* est un bon indicateur du pourcentage total de tissu adipeux et corrèle de façon significative avec les indicateurs du risque cardiométabolique
2. Le *Visceral adiposity index* est un indicateur utile du risque cardiométabolique associé au dysfonctionnement du gras viscéral et est sensible à la perte de poids modérée résultant d'une modification de style de vie
3. La mesure de l'adiponectine à haut poids moléculaire est plus pertinente que celle de l'adiponectine totale dans l'évaluation du risque cardiométabolique
4. L'adiponectine à haut poids moléculaire est plus sensible que l'adiponectine totale à une hyperinsulinémie aigüe comme celle induite lors d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique
5. Les indices mesurant la sensibilité à l'insuline globale sont plus pertinents dans l'identification des obèses sensibles à l'insuline que les indices évaluant principalement la sensibilité à l'insuline du muscle ou celle du foie seulement
6. La résistance à l'insuline hépatique est associée à un risque de dysglycémie plus élevé et à une résistance à l'insuline globale plus sévère que la résistance à l'insuline musculaire.

Chez les personnes avec le DT2 et dont l'objectif de glycémie n'est pas atteint par l'utilisation des anti-diabétiques oraux,

7. l'initiation de l'insulinothérapie avec l'insuline Detemir est plus efficace que celle avec l'insuline Glargine dans la réduction du gras épigardique.

2.2 Objectifs

Pour répondre à ces hypothèses, les objectifs de la présente thèse sont :

Objectif global : Évaluer l'utilité de certains indicateurs anthropométriques, biologiques et dans la détermination du risque cardiométabolique chez les femmes post-ménopausées sédentaires, en surpoids ou obèses

Objectifs spécifiques :

Chez les femmes post-ménopausées sédentaires, en surpoids ou obèses de déterminer :

1. La capacité d'indices reflétant l'accumulation de la masse grasse totale ou viscérale à détecter une variation du risque cardiométabolique dans le cadre d'études prospectives d'intervention avec une perte de poids significative.
2. La supériorité de l'adiponectine à haut poids moléculaire par rapport à l'adiponectine totale dans la stratification du risque cardiométabolique (étude transversale)
3. La pertinence des indices de sensibilité à l'insuline dans la classification des obèses sensibles à l'insuline versus ceux résistants à l'insuline (étude transversale)
4. Les contributions relatives de la résistance à l'insuline hépatique comparée à la résistance à l'insuline musculaire dans la stratification du risque cardiométabolique (étude transversale).

Chez les personnes avec le DT2 débutant une insulinothérapie,

5. L'effet différent du type d'insuline utilisé sur la réduction du gras épigardique (étude prospective).

CHAPITRE 3 : MÉTHODOLOGIE

3.1 SOMMAIRE DES ÉTUDES

3.1.1 Études MONET et CAO

L'étude Montreal-Ottawa New Emerging Team (MONET) (2003 à 2006; n=137) et l'étude sur les facteurs protégeant des Complications Associées à l'Obésité (CAO) (2005 à 2007; n=59) sont deux études d'intervention nutritionnelle hypocalorique réalisées chez des femmes post-ménopausées, non diabétiques, en surpoids ou obèses. Elles ont eu lieu à l'unité métabolique dirigée par le Dr Rémi Rabasa-Lhoret entre 2003 et 2007. L'objectif visé par l'étude MONET était de déterminer l'effet d'un entraînement en résistance lors d'une perte de poids induite par une diète hypocalorique (6 mois) et lors du maintien de la perte de poids (12 mois) sur la composition corporelle, la dépense énergétique et les profils métabolique, hormonal, inflammatoire et psychosocial. L'étude CAO visait la détermination et la comparaison de l'impact d'une perte de poids sur la composition corporelle ainsi que les profils métabolique, et psychosocial chez des femmes résistantes et celles sensibles à l'insuline. Les études MONET et CAO ont été approuvées par le comité d'éthique de l'Université de Montréal.

Le recrutement des participantes à ces deux études s'est fait par le biais d'annonces publiées dans les journaux de la région de Montréal. Toutes les participantes à l'étude ont préalablement lu et signé un formulaire de consentement (voir annexe 1 pour étude MONET et annexe 2 pour étude CAO). Les critères d'inclusion dans les deux études étaient les suivants : 1) âge : entre 50 et 75 ans (55 à 70 ans pour l'étude CAO), 2) IMC ≥ 27 kg/m² (30 kg/m² pour l'étude CAO), 3) confirmation biologique du statut post-ménopausique : concentration plasmatique de l'hormone de stimulation folliculaire (FSH) 30 U/litre), 4) activité physique : < 2 heures par semaine d'activités physiques structurées (pour l'étude CAO : < 3 heures par semaine), 5) consommation d'alcool faible à modérée (< 2 consommations par jour), et 6) sans hormonothérapie de remplacement depuis au moins 12 mois.

Les volontaires étaient exclues de l'étude dans les cas suivants : 1) diabète (glycémie à jeun > 7,1 mmol/L ou glycémie à 2 heures > 11,1 mmol/L après une HGPO de 75 g de glucose), 2) maladie thyroïdienne non traitée (selon la valeur de la TSH plasmatique), 3) maladie chronique rénale ou hépatique, 4) asthme nécessitant une médication avec des stéroïdes, 5)

maladie cardiovasculaire ou vasculaire périphérique, 6) prise dans les derniers 3 mois de narcoleptiques, stéroïdes ou d'agents antihypertenseurs ou hypolipémiants, 7) dyslipidémie ou hypertension nécessitant une intervention médicale rapide (cholestérol total >8 mmol/L, TG >4.5 mmol/L, tension artérielle systolique >160 mm Hg ou diastolique >100 mm Hg), 8) histoire d'alcoolisme ou d'abus de drogues, 9) valeurs sanguines anormales (hématocrite <32 ou >48 %, créatinine >130 µmol/L), 10) prise de médicaments stimulant la perte de poids, de drogues psychoactives ou d'agonistes adrénergiques par n'importe quelle voie d'administration, 11) variation du poids corporel \pm 2 kg au cours des 3 derniers mois (moins de \pm 3 kg pour l'étude CAO), 12) histoire connue de maladies inflammatoires de même que de cancer.

Intervention de perte de poids dans l'étude MONET et dans l'étude CAO

L'objectif de l'intervention était l'induction d'une perte de 10% du poids initial sur une période de 6 mois à l'aide d'une restriction calorique combinée ou non à un entraînement en résistance. La randomisation dans les deux groupes était aléatoire à raison de 2 sujets dans le bras **restriction calorique seule** (n=89) pour un sujet dans le bras **restriction calorique couplée au programme d'entraînement** (n=48). Dans l'étude CAO, les sujets étaient tous exposés à une restriction calorique comparable à celle de l'étude MONET.

Pour déterminer la restriction calorique, 500-800 kilocalories (kcal) étaient retranchées du métabolisme de repos (mesuré par calorimétrie indirecte de repos) multiplié par un facteur d'activité physique 1,4, ce qui correspond à un état sédentaire [536]. Il est à noter que la restriction calorique ne pouvait pas être inférieure à 1200 kcal/jour. La composition de l'apport alimentaire en macronutriments était standardisée avec 55%, 30% et 15% de l'apport énergétique provenant des glucides, lipides et protéines, respectivement, selon l'*American Heart Association* [537]. Ainsi, chaque participante avait une rencontre avec la nutritionniste de l'étude pour l'explication et la remise de sa prescription alimentaire personnalisée. Des rencontres individuelles avec la nutritionniste avaient lieu tous les deux mois et les participantes étaient aussi invitées à des rencontres de groupe d'une durée de 1-1,5 heures dirigées par la nutritionniste. Les thèmes de discussion de ces rencontres étaient : les groupes alimentaires et leur contenu en calories/nutriments ainsi que la taille des portions, l'auto-évaluation des apports alimentaires et de la distribution des macronutriments, les lipides alimentaires et la taille des

portions, les fibres et les moyens d'atteindre un apport de 25 g/jour, les protéines et leur effet sur la satiété, les desserts (la nécessité et les valeurs caloriques et nutritionnelles), l'identification des signaux physiologiques et émotionnels de la faim, les étapes de préparation à perdre du poids, les régimes à la mode et les produits pour la perte de poids. Il était demandé à toutes les participantes de ne pas modifier leurs pratiques d'activités physiques habituelles pendant la perte de poids.

Pour l'entraînement en résistance (étude MONET seulement), les participantes devaient se rendre dans la salle d'exercice de l'unité métabolique 3 jours non consécutifs par semaine. Le programme était composé de quatre phases progressives. La phase 1 de l'entraînement servait d'introduction et était d'une durée de 3 semaines. Elle incluait 15 répétitions/série, 2-3 séries par exercice et 90-120 secondes de repos entre chaque série. La phase 2 d'une durée de 5 semaines était composée de 12 répétitions/série, 2-3 séries par exercice et 90 secondes de repos entre chaque série. La phase 3, la plus longue, durait 9 semaines et consistait en 8-10 répétitions/série, 2-4 séries par exercice et 120-180 secondes de repos entre chaque série. La dernière phase (phase 4), durait 8 semaines et consistait en 10-12 répétitions/série, 3-4 séries par exercice et 60-90 secondes de repos entre chaque série. Le programme était composé de 6 exercices visant le renforcement des muscles suivants: pectoraux, deltoïdes, biceps et ischiojambiers ainsi que l'extension des triceps. Ces exercices permettent d'avoir un programme d'entraînement en résistance pour tous les principaux groupes musculaires du corps. Chaque session d'exercice était supervisée individuellement par des entraîneurs personnels qualifiés. Chaque séance d'entraînement incluait également une période d'échauffement qui consistait en une marche de faible intensité sur un tapis roulant d'une durée de 10 minutes.

Il est à noter que l'étude MONET comportait également une 2^e phase, qui avait pour but d'évaluer l'ajout d'un entraînement en résistance à des conseils nutritionnels lors d'une phase de maintien de poids de 12 mois suivant une perte de poids de 6 mois induite par restriction calorique seule. Cependant, les données de cette 2^e phase de l'étude MONET dépassent le cadre des analyses présentées dans cette thèse. Dans la même logique les données sur l'intervention dans l'étude CAO ne sont pas présentées dans cette thèse. L'intervention ne sera donc pas décrite en détail.

3.1.2 Étude NOVO mise sous-insuline

L'étude NOVO mise sous insuline «*Effects of basal insulin analogue Detemir on body composition, epicardial fat and energy metabolism*» est un essai clinique pilote d'initiation de l'insulinothérapie chez des personnes ayant le DT2 et dont le contrôle glycémique n'est pas optimal avec les anti-diabétiques oraux. Cette étude a été conduite de 2009-2014 et avait pour objectif les effets de l'initiation de l'insuline Detemir par comparaison à l'insuline Glargine sur la composition corporelle, le gras épigardique et le métabolisme énergétique. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM).

Les volontaires ont été recrutés dans la clinique externe de diabète de l'IRCM. Toutes les personnes intéressées ont préalablement lu et signé un formulaire de consentement (voir annexe 3). Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants : 1) âge: 18-80 , 2) avec DT2, 3) contrôle inadéquat de la glycémie avec une hémoglobine glyquée (HbA1c) $\geq 7,5 - 12,0\%$, 4) au moins 1500 mg de metformine, 5) poids stable depuis les 3 mois précédents l'inclusion (± 5 kg), 6) moins de 4h d'exercice physique par semaine. Les critères d'exclusion étaient les suivants : 1) diabète de type 1 ou diabète secondaire, 2) pas d'insulinothérapie dans les six mois précédents l'inclusion excepté un traitement à l'insuline ponctuel durant moins de 6 jours, 3) Hypoglycémie sans signe précurseur ou épisodes majeures et récurrentes d'hypoglycémie, 4) chirurgie bariatrique ou toute médication ayant des effets connus sur le poids (hormone de croissance, testostérone à moins que le dosage soit stable depuis plus de 3 mois, corticostéroïdes systémiques, médicaments anti-obésité, antidépresseurs), 5) insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 40 ml/min), 6) insuffisance cardiaque de class IV sur l'échelle du *New York Heart Association* (NYHA) ou histoire récente d'infarctus du myocarde, d'angine ou arythmie ventriculaires dans les 6 mois précédents l'inclusion, 7) diagnostic de cancer dans l'année précédant l'inclusion , 8) maladie psychiatrique majeure, histoire de toxicomanie, 9) grossesse ou allaitement, 10) Per-protocole: augmentation de la dose de glyburide à plus de 5mg DIE; introduction d'une seconde dose d'insuline.

Les participants éligibles à l'étude et ayant accepté d'y participer ont été randomisés de façon aléatoire selon un modèle 1:1 dans un des deux groupes d'intervention et suivis pendant six mois.

Groupe detemir: Insulin detemir (crayon Novopen IV) en combinaison avec une dose stable de Metformine.

Group glargine: Insulin glargine (crayon solostar Pen) en combinaison avec une dose stable de Metformine.

Un total de 42 personnes (21 dans chaque groupe) ont été incluses pour cette étude. Une personne a été exclue du groupe glargine pour non-adhésion au protocole et 5 du groupe detemir pour diverses raisons incluant: perte de vue (n=1), déséquilibre glycémique nécessitant une intensification de l'insulinothérapie impliquant l'introduction d'insulines prandiales en plusieurs injections par jour (n=4).

Le traitement à l'insuline a été débuté à la visite de randomisation avec une dose initiale de 10 unités. Il a été demandé à chaque participant de faire une injection à la même heure et ce tous les soirs (entre 9h et 11h du soir). Ils devaient aussi réaliser des glycémies capillaires de façon régulière et augmenter la dose d'insuline d'une unité jusqu'à atteindre la cible de glycémie à jeun optimale qui était de 5,5 mmol/l. Pour ce faire, il leur a été remis du matériel de mesure de la glycémie (glucomètre, bandelettes, lancettes) lors d'une séance d'enseignement sur le monitoring de la glycémie. L'infirmière en charge de ces rencontres donnait aussi un enseignement détaillé sur la prévention et le traitement des hypoglycémies ainsi que la reconnaissance des signes précurseurs. A l'inclusion, chaque participant bénéficiait aussi d'une rencontre individuelle avec une diététiste afin de réviser les stratégies d'alimentation saine et équilibrée. Cette session incluait aussi des conseils sur l'activité physique et un rappel des effets bénéfiques sur la glycémie.

Les résultats de cette étude qui seront discutés dans le cadre de la présente thèse concernent principalement les effets de l'intervention sur la composition corporelle et le gras épigardique.

3.2 PRINCIPALES MESURES

3.2.1 Anthropométrie

Le poids des sujets a été déterminé au 20 g près par une balance électronique (Balances Industrielles de Montréal Inc., Montréal, Canada). La taille a été mesurée à 0,1 cm près à l'aide d'un stadiomètre mural (Perspectives Entreprises, Portage, MI). Lors de ces mesures les participants portaient des vêtements légers. L'IMC est déterminé comme suit : poids corporel (kg)/taille²(m). Le TT a été mesuré, en expiration au niveau du bord supérieur de la crête de l'iliaque à l'aide d'un ruban flexible et non extensible muni d'une tension. La précision de la mesure était à 0,5 cm près. Ces mesures ont été réalisées le matin, lorsque les participants sont à jeun et en utilisant des techniques de références [538, 539]. Les techniciens pouvaient différer mais tous ont reçu une formation adéquate pour la prise de ces mesures anthropométriques.

3.2.2 Composition corporelle

La distribution totale et régionale du tissu adipeux a été déterminée par DXA à l'aide du système LUNAR Prodigy iDXA (General Electric Lunar Corporation, Madison, WI, logiciel version 13.20.033) pour l'étude Novo mise sous insuline et LUNAR Prodigy DXA (General Electric Lunar Corporation, Madison, WI, logiciel version 6.10.019) pour les études MONET et CAO. Cette technique utilise le balayage à faisceau de rayons X de faible puissance pour mesurer la composition corporelle : masse maigre, masse adipeuse globale et locale ainsi que la masse osseuse. Les équipements (DXA et iDXA) étaient calibrés de façon journalière selon les recommandations du fabricant. Au sein de notre laboratoire, la précision du DXA a été vérifiée par des analyses de test-retest réalisées chez 20 sujets. Le coefficient de corrélation intraclasse et le coefficient de variation pour la masse grasse sont de 0,999 et de 1,1%, respectivement. Une récente étude de validation conduite au sein de 52 sujets (IMC : 16-43 kg/m²) a rapporté des coefficients de corrélation intra-classe 0,99-1,00 (p<0,001) pour la mesure de la composition corporelle par le iDXA avec un coefficient de variation pour la masse grasse était de 0,82% [540]. Dans toutes les études, la mesure a été effectuée le matin alors que les participants étaient à jeun.

Pour les études MONET et CAO, la mesure du tissu adipeux viscéral et sous-cutané a été réalisée par tomодensitométrie (GE High Speed Advantage CT Scanner; General Electric

Medical Systems, Milwaukee, WI). Les sujets étaient examinés dans la position couchée, les bras allongés et maintenus au-dessus de leur tête. Le scan est réalisé au niveau de la vertèbre L4-L5 en utilisant une image repère du corps. L'aire occupée par le tissu adipeux viscéral été quantifiée suite à la délimitation de la cavité intra-abdominale qui est située à l'intérieur des muscles obliques et abdominaux et des vertèbres postérieures. L'aire occupée par le tissu adipeux sous-cutané a été quantifiée suite à la mise en évidence de la masse grasse qui est située entre la peau et les muscles abdominaux. Les sections de tissus adipeux ont été mises en évidence et analysées par ordinateur en utilisant une étendue d'atténuation de -190 à -30 unités Hounsfield (HU). Les aires du muscle squelettique, de la masse grasse et de l'atténuation musculaire ont été calculées par la délimitation des régions d'intérêt et puis l'analyse par ordinateur des surfaces en utilisant une étendue d'atténuation de -190 à -30 HU pour la masse grasse et de 0 à 100 HU pour le muscle squelettique [541].

3.2.3 Gras épicardique

L'épaisseur du gras épicardique a été déterminée par échocardiographie telle que décrite par Iacobellis et al. [40, 474]. Durant la mesure, le sujet est maintenu allongé en position latérale gauche. Une échographie bi-dimensionnelle est réalisée à l'aide d'un échographe (Acuson Aspen, Siemens, Roadmountain View, États-Unis) avec un transducteur de 2,5 MHz. La prise de l'image est effectuée à la fin d'une diastole, d'un bord à l'autre de la paroi du ventricule droit et en réalisant une coupe parasternale longitudinale puis une autre transversale. Les prises d'images ont été effectuées durant trois cycles cardiaques (fin de diastole) pour chaque coupe. La détermination de l'épaisseur du gras épicardique est une moyenne des mesures effectuées. Les études précédentes ont rapporté d'excellents coefficients de corrélation intra-class et inter-classe, suggérant une excellente reproductibilité de la mesure [542, 543]. Les échographies ont été réalisées par deux techniciennes expérimentées et les images étaient enregistrées sur des cassettes. La lecture des mesures a été effectuée en aveugle par Dr Iacobellis.

3.2.4 Estimation de l'adiposité globale et du gras ectopique

Dans les études MONET et CAO, le pourcentage d'adiposité totale a été estimé à partir du *body adiposity index* (BAI) tel que proposé par Bergman et al. [104]. L'infiltration hépatique du gras a été estimée à partir du *fatty liver index* (FLI) selon la formule de Bedogni et al. [470]

L'estimation de la fonction de l'accumulation et de la dysfonction du gras viscéral a été déterminée avec le *visceral adiposity index* (VAI) tel que proposé par Amato et al. [460].

$$\text{BAI} = \text{tour de hanche}/\text{taille}^{1,5} - 18$$

$$\text{FLI} = \left(e^{0,953 \times \log_e(\text{TG}) + 0,139 \times \text{IMC} + 0,718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{TT} - 15,745} \right) / \left(1 + e^{0,953 \times \log_e(\text{TG}) + 0,139 \times \text{IMC} + 0,718 \times \log_e(\text{GGT}) + 0,053 \times \text{TT} - 15,745} \right) \times 100$$

$$\text{VAI} = (\text{TT}/36,58 + (1,89 \times \text{IMC})) \times (\text{TG}/0,81) \times (1,52/\text{HDL-C})$$

3.2.5 Tension artérielle

La tension artérielle au repos a été mesurée en position assise au bras gauche à l'aide d'un sphigmomanomètre automatique Dinamap (Welch Allyn Inc., San Diego, CA). Suite à une période de repos de 10 minutes, cinq lectures ont été effectuées à une minute d'intervalle et la moyenne des quatre dernières lectures a été utilisée pour déterminer la tension artérielle des participantes pour les études MONET et CAO. Pour l'étude Novo mise sous insuline, trois lectures ont été réalisées à une minute d'intervalle et la moyenne de ces trois lectures était la valeur enregistrée.

3.2.6 Tolérance au glucose et sensibilité à l'insuline

Pour les études MONET et CAO, la tolérance au glucose a été déterminée à l'aide d'une HGPO de 75 g de glucides. Les participantes devaient être à jeun, pour 12 heures précédant le test. Des prises de sang ont été effectuées à jeun puis à toutes les 30 minutes à l'aide d'un cathéter veineux et recueillis dans des tubes contenant un gel séparateur activateur de coagulation. La durée totale du test était de 2 heures. En utilisant les valeurs de glycémie plasmatique les participantes ont été classées suivant leur tolérance au glucose : Hyperglycémie à jeun (glycémie plasmatique ≥ 6.1 , et ≤ 6.9 mmol/l); normogluco-tolérant (glycémie à 2 heures ≤ 6.1 mmol/l); hyperglycémie à 2 heures (glycémie à 2 heures; ≥ 7.8 mmol/l, et ≤ 11.0 mmol/l); hyperglycémie combinée (hyperglycémie à jeun combinée avec hyperglycémie à 2 heures). Ces classifications ont été réalisées en utilisant les recommandations de l'Association canadienne du diabète [330].

La sensibilité à l'insuline a été déterminée à l'aide d'indices calculés à partir des valeurs de glycémie et d'insulinémie obtenues lors de l'HGPO. Les formules des différents indices sont présentées dans le tableau 2 du CHAPITRE 1.

3.2.7 Analyses sanguines

Les analyses sanguines décrites ci-après ont été réalisées sur du plasma, du sérum, ou du sang complet dont la collecte a été faite le matin à jeun (8-12 heures de jeûne). Le sérum était recueilli dans des tubes contenant un gel séparateur activateur de coagulation. Les tubes identifiés étaient conservés à la température ambiante pour 30 minutes ou jusqu'au processus complet de la coagulation sanguine. Le plasma a été collecté dans des tubes contenant de l'acide éthylène diamine tétra acétique dipotassique (EDTA K2). Après les prélèvements sanguins, les tubes ont été centrifugés à 4°C pour 10 min à 4500 rpm (3900 g). De même que pour le plasma, le sang complet a été collecté dans des tubes contenant l'anticoagulant EDTA K2. Tous les échantillons ont été aliquotés et conservés au congélateur à -80°C jusqu'au moment des analyses.

3.2.7.1 Bilan lipidique

Les concentrations sériques de cholestérol total et des TG, et le contenu sérique en cholestérol des HDL ont été déterminés à l'aide d'un Cobas Integra 400 (Roche Diagnostic, Montréal, QC, Canada). Le sérum a été analysé le jour de la collecte. Le contenu en cholestérol des LDL a été calculé selon l'équation de Friedewald [544]. Les concentrations sériques en Apo B ont été mesurées par immunonéphélométrie à l'aide d'un analyseur Image (Beckman-Coulter, Villepinte, France).

3.2.7.2 Enzymes hépatiques

Les concentrations en enzymes hépatiques: alanine amino transférase (ALT), aspartate amino transférase (AST) et gamma-glutamyl transférase (GGT) ont été déterminées à l'aide d'un Cobas Integra 400 (Roche Diagnostic, Montréal, QC, Canada).

3.2.7.3 Adiponectine et protéine C-réactive

L'adiponectine totale ainsi que sa composante à haut poids moléculaire (HMW) ont été mesurées en duplicata par la méthode immuno-enzymatique *Enzyme-Linked ImmunoSorbent*

Assay ELISA) à l'aide d'une trousse commerciale (catalogue no. EZHADP-61 K & EZHMWA-64K; Linco Research). Les concentrations ont été déterminées en utilisant le plateau de lecture Synergy HT (Bio-tech, Montréal, Canada) et le programme informatique KC4. La covariance intra-essai était de $2,9 \pm 2,1\%$ pour l'adiponectine totale et $3,3 \pm 3,1\%$ pour la composante HMW.

La concentration sérique en protéine C réactive de haute sensibilité (hsCRP) a été déterminée par immunonéphélométrie à l'aide d'un analyseur Immage (Beckman-Coulter, Villepinte, France).

3.2.7.4 Glycémie, insulinémie et hémoglobine glyquée

La glycémie plasmatique a été mesurée en duplicata à l'aide d'un Cobas Integra 400 (Roche Diagnostic, Montréal, QC, Canada).

La concentration plasmatique d'insuline a été mesurée en duplicata par radioimmunoessai en utilisant une trousse commerciale spécifique pour l'humain (Linco, St-Charles, MO, USA).

Le pourcentage d'hémoglobine glyquée (HbA1c) a été quantifié à partir du sang total par immuno-turbidimétrie à l'aide du ADVIA1650 (Bayer Health Care Diagnosis, Toronto, ON, Canada).

Tableau 3. Récapitulatif des investigations faites pour chaque étude

	Étude MONET		Étude CAO		étude NOVO mise sous insuline	
	Inclusion	Post perte de poids	Inclusion	Post perte de poids	Inclusion	Post initiation insuline
Clamp hyperinsulinémique-euglycémique	X	X	X	X		
HGPO	X	X	X	X		
Absorptiométrie biphotonique	X	X	X	X	X	X
Tomographie assistée par ordinateur	X	X	X	X		
Echographie cardiaque					X	X
Tension artérielle	X	X	X	X	X	X
Mesures anthropométriques	X	X	X	X	X	X
Analyses sanguines						
Bilan lipidique et lipoprotéiques	X	X	X	X		
hs-CRP	X	X	X	X		
Adiponectine			X	X		
Enzymes hépatiques	X	X	X	X		
Insulinémie	X	X	X	X		
Glycémie	X	X	X	X	X	X
HbA1c					X	X

HbA1C: Hémoglobine glyquée, HGPO: Hyperglycémie provoquée par voie orale, hs-CRP: Protéine C réactive hautement sensible

CHAPITRE 4 : RÉSULTATS

4.1 *Manuscrit #1 intitulé: Relationship between the body adiposity index and cardiometabolic risk factors in obese postmenopausal women. Eur J Nutr. 2013;52(1):145-51.*

Par **Elisha B**, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Abdalnour J et Karelis AD

Contribution des co-auteurs:

Elisha B: analyse statistiques, interprétation des résultats, rédaction du manuscrit

Rabasa-Lhoret R, Messier V et Abdalnour J: révision du manuscrit

Karelis AD: émission de l'hypothèse de recherche, révision du manuscrit

Karelis AD, Messier V : collecte des données

Ce premier manuscrit, basé sur une analyse secondaire, démontre la relation entre un indice d'adiposité totale, le *body adiposity index* et les facteurs de risque cardiométabolique. L'étude a été réalisée dans une population de femmes en surpoids ou obèses post-ménopausées et sédentaires. Les participantes ont suivi un programme de perte de poids (restriction calorique seule ou avec entraînement en résistance). Ce manuscrit a été publié dans la revue scientifique *European Journal of Nutrition* (facteur d'impact 2015 : 3,239).

Relationship between the Body Adiposity Index and Cardiometabolic Risk Factors in Obese Postmenopausal Women

Belinda Elisha^{3,4,5}, Rémi Rabasa-Lhoret^{3,4,5,6}, Virginie Messier⁴, Joseph Abdunour⁷ and Antony D. Karelis^{1,2,3}

¹Department of Kinanthropology, Université du Québec à Montréal, Montreal, QC, Canada

²Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montreal, QC, Canada.

³Department of Nutrition, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

⁴Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), Montreal, QC, Canada

⁵Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montreal, QC, Canada

⁶Endocrinology Division, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montreal, QC, Canada

⁷School of Human Kinetic, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada

ABSTRACT

Objective: The purpose of the present secondary analysis study was to investigate the ability of the body adiposity index (BAI) to detect changes in % body fat levels before and after a weight loss intervention when compared to % body fat levels measured using dual-energy X ray absorptiometry (DXA) and to examine the relationship between the BAI with cardiometabolic risk factors.

Methods: The study population for this secondary analysis included 132 non-diabetic obese sedentary postmenopausal women (age: 57.2 ± 4.7 yrs, BMI: 35.0 ± 3.7 kg/m²) participating in a weight loss intervention that consisted of a caloric restricted diet with or without resistance training. We measured: 1) visceral fat using CT-scan 2) body composition using DXA, 3) hip circumference and height from which the BAI was calculated, and 4) cardiometabolic risk factors such as insulin sensitivity (using the hyperinsulinemic-euglycemic clamp), blood pressure as well as fasting plasma lipids, hsC-reactive protein (CRP), leptin and glucose.

Results: Percent body fat levels for both methods significantly decreased after the weight loss intervention. In addition, the percent change in % body fat levels after the weight loss intervention was significantly different between % body fat measured using the DXA and the BAI (-4.5 ± 6.6 vs. -5.8 ± 5.9 %; $p = 0.03$, respectively). However, we observed a good overall agreement between the two methods, as shown by the Bland-Altman analysis, for percent change in % body fat. Furthermore, similar correlations were observed between both measures of % body fat with cardiometabolic risk factors. However, results from the multiple linear regression analysis showed that % body fat using the BAI appeared to predict cardiometabolic risk factors differently than % body fat using the DXA in our cohort.

Conclusions: Estimating % body fat using the BAI seem to accurately trace variations of % body fat after weight loss. However, this index showed differences in predicting cardiometabolic risk factors when compared to % body fat measured using DXA.

RÉSUMÉ

Objectifs: Le but de cette analyse secondaire était premièrement d'investiguer la capacité du *body adiposity index* (BAI) à détecter les changements au niveau du % de masse grasse totale après une intervention de perte poids par comparaison à la mesure effectuée avec l'absorptiométrie biphotonique à rayon X (DXA). Le deuxième objectif était d'examiner l'association entre le BAI et les facteurs de risques cardiométaboliques.

Methods: La population incluse dans cette analyse secondaire était composée de 132 femmes non diabétiques obèses postménopausées et sédentaires (âge: $57,2 \pm 4,7$ ans, IMC: $35,0 \pm 3,7$ kg/m²) qui participaient à une intervention de perte de poids axée sur une restriction calorique seule ou avec entraînement en résistance. Nous avons déterminé : 1) le gras viscéral avec la tomodensitométrie, 2) la composition corporelle par DXA, 3) le tour de hanche et la grandeur qui ont servi à calculer le BAI et 4) les facteurs de risques cardiométaboliques tels que la sensibilité à l'insuline (en utilisant le clamp euglycemic-hyperinsulinemic), la tension artérielle ainsi que les lipides plasmatiques à jeun, la protéine c-reactive hautement sensible (HsCRP), la leptine et la glycémie.

Résultats : Les deux méthodes d'évaluation ont démontré une diminution de la masse grasse totale après l'intervention de perte de poids. De plus, le pourcentage de changement du % masse grasse totale après la perte de poids était significativement différente lorsqu'on comparait le DXA et le BAI ($-4,5 \pm 6,6$ vs. $-5,8 \pm 5,9$ %; $p = 0,03$, respectivement). Par contre nous avons observé une bonne concordance entre les deux méthodes pour le % de changement du % de masse grasse totale. Par ailleurs, des associations similaires avec les facteurs de risque cardiométabolique et le pourcentage de masse grasse totale ont été observées en comparant les deux méthodes. Cependant, les analyses de regressions linéaires ont démontré que ces deux méthodes prédisaient différemment le risque cardiométabolique.

Conclusion: L'utilisation du BAI semble retracer les variations du % de masse grasse totale après la perte de poids. Cependant la prédiction du risque métabolique par cet index semble différente de celle du DXA pour la mesure du % de masse grasse totale.

INTRODUCTION

Obesity is widely recognized as an important risk factor for the development of metabolic complications such as insulin resistance, hypertension and dyslipidemia, which may increase the risk of cardiovascular diseases and type 2 diabetes [8, 9]. The risk of developing obesity related complications could be proportional to the degree of obesity and more specifically to android fat accumulation [3]. Several methods have been developed to measure % body fat such as the dual energy X-ray absorptiometry (DXA), which could be considered as the gold standard method in clinical research [16]. However, this method is expensive and not practical in a clinical routine setting or large epidemiological studies. Bioelectrical impedance analysis (BIA) is a noninvasive and simple method that has also been used for the measurement of % body fat. However, several studies have reported contradictory results with the accuracy of BIA for the measurement of % body fat with the DXA in adults and children [4-7, 14, 15] and thus health professional should proceed with caution. Finally, the body mass index is routinely used as a clinical marker for the identification of obese subjects, however, this method lacks accuracy for the assessment of % body fat [13, 17, 18]. Therefore, other simple, accurate and inexpensive methods are needed to estimate body fat percentage for clinical and epidemiological research.

Interestingly, a potential method in estimating body fat percentage using height and hip circumference has been proposed by the study of Bergman et al. [1]. The authors developed the body adiposity index (BAI) using the following equation to determine estimated % body fat: $BAI = Hip / Height^{1.5} - 18$. In that study, the BAI was shown to be strongly associated with % body fat using DXA ($r = 0.85$; $P < 0.001$) in a population of Mexican-Americans and African-Americans. Moreover, the relationship between % body fat using DXA and the BAI was comparable for men and women. In addition, the BAI offers an additional advantage since the use of body weight is not required, which strengthens the practical use of this index.

However, to our knowledge, the possible association between % body fat, estimated using the BAI, with cardiometabolic risk factors and the ability to detect changes in % body fat by way of weight loss has not been investigated. Such research may give us a better understanding on the potential use of this index to examine health outcomes such as cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Therefore, in order to provide additional essential elements supporting the use of this surrogate measure of % body fat, the purpose of the present study was 1) to examine the ability of the BAI to detect changes in % body fat levels before and after a weight loss intervention

when compared to % body fat levels measured using a DXA and 2) to determine if both measures of % body fat have comparable associations with cardiometabolic risk factors in a population of sedentary obese postmenopausal women, a group at increased risk for developing metabolic complications.

METHODS

Subjects: The present study is a secondary analysis of two 6-months weight loss studies with identical interventions and inclusion criteria [2, 10-12]. That is, the weight loss study from the MONET group (n = 84) and the weight loss study from the CAO group (n = 48). The study sample consisted of 132 obese postmenopausal women aged between 46 and 69 years old. Out of the 132 subjects, 100 were randomized in the caloric restricted diet group and 32 in the caloric restricted diet group with resistance training. The studies were approved by the *Université de Montréal* ethics committee. After reading and signing the consent form, each participant was invited to the Metabolic Unit for a series of tests. Methods for body composition, anthropometrics, visceral fat, blood samples, blood pressure and insulin sensitivity were determined as previously described [2, 10-12]. Briefly, insulin sensitivity was measured using the hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique. A GE High Speed Advantage CT scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI) was used to measure visceral fat content. Serum concentrations of total-cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides and glucose were analysed using the COBAS INTEGRA 400 (Roche Diagnostic, Montreal, Canada). Serum levels of high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) were assessed by immunonephelometry on IMMAGE analyser (Beckman-Coulter, Villepinte, France), the inter- and intra-assay variations were below 5%. Serum leptin levels were measured by a commercial radioimmunoassay (Linco Research, St-Charles, MO, USA), the intra- and inter-assay variations were below 10% and 15%, respectively. In addition, weight loss intervention protocols that consisted of a caloric restricted diet with and without resistance training were performed as previously described [2, 12]. Women were included in the study if they met the following criteria: 1) body mass index of 30 kg/m² or more, 2) cessation of menstruation for more than 1 year and a follicle-stimulating hormone level ≥ 30 U/l, and 3) free of known inflammatory disease. On physical examination or biological testing, all participants had no history or evidence

of: 1) cardiovascular disease, peripheral vascular disease or stroke, 2) diabetes (fasting glucose < 7.0 mmol/L and 2-hours post 75 g OGTT < 11.1 mmol/L), and 3) medications that could affect cardiovascular function and/or metabolism.

Body fat percentage measurement and estimation:

Body composition: Body weight, % body fat and lean body mass was measured using dual energy X-ray absorptiometry (General Electric Lunar Corporation version 6.10.019, Madison, USA).

Body adiposity index (BAI): Percent body fat levels were also estimated using the BAI [1]. This method uses hip circumference (in cm) and height (in m) to estimate % body fat. The authors developed the following equation to determine estimated % body fat: $BAI = Hip / Height^{1.5} - 18$. In that study, the BAI was shown to be strongly associated with % body fat using DXA ($r = 0.85$; $P < 0.001$). This index was validated in a population of Mexican-Americans (age: 35 yrs, BMI: 29.5 kg/m², % body fat: 33.2 %) and African-Americans (age: 35 yrs, BMI: 30.0 kg/m², % body fat: 29.7 %).

Statistical Analysis: Data are expressed as the mean \pm standard deviation. Pearson correlations were performed to examine the relationship between percent change in % body fat levels and percent change in cardiometabolic risk factors. A paired t-test was performed to compare pre and post % body fat values as well as percent change in % body fat between the DXA and the BAI. In addition, Bland and Altman analysis were performed to evaluate the extent of agreement between both methods for % body fat. Finally, a stepwise multi-linear regression analysis was performed to identify predictors of percent change in visceral fat, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, insulin sensitivity, blood pressure, hsC-reactive protein (hsCRP) and leptin. Independent variables considered in the final model for all of the previous cardiometabolic risk factors were percent change in % body fat, visceral fat, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, insulin sensitivity, blood pressure, leptin and hsCRP. It should be noted that we used two separate models for each cardiometabolic risk factor that either included % body fat from the DXA in one model and the BAI in another model as an independent variable. This analysis was performed in order to examine if % body fat using both methods predicted cardiometabolic risk factors similarly. Statistical analysis was performed using SPSS for Windows version 19 (Chicago, IL, USA). Significance was accepted at $P < 0.05$.

RESULTS

Physical and metabolic characteristics of the 132 obese postmenopausal women are presented in Table 1.

There were no differences in % body fat levels between the caloric restricted group with resistance training and the caloric restricted only group using both measures of % body fat before and after the weight loss intervention (data not shown). Therefore, we pooled all data from both groups.

Table 2 shows % body fat values of both methods before and after the weight loss intervention. Both % body fat levels measured with the DXA and the BAI significantly decreased after the weight loss intervention. In addition, the percent change in % body fat levels after the weight loss intervention was significantly different between % body fat measured using the DXA and the BAI (-4.6 ± 6.6 vs. -5.8 ± 5.9 %; $p = 0.03$, respectively). Moreover, we noted significant differences in % body fat levels between the DXA and the BAI before (48.0 ± 4.0 vs. 41.2 ± 4.9 %; $p < 0.001$, respectively) and after (45.5 ± 5.1 vs. 38.5 ± 5.4 %; $p < 0.001$, respectively) the weight loss intervention.

A significant relationship was found between % body fat measured using DXA and % body fat estimated by the BAI at baseline ($r = 0.54$, $p < 0.01$) and after the intervention ($r = 0.59$, $p < 0.01$). Pearson correlation coefficients between the percent change in both measures of % body fat and percent change in cardiometabolic characteristics are presented in Table 3. We noted a significant relationship between percent change in % body fat measured using DXA and percent change in % body fat estimated by the BAI ($r = 0.60$, $p < 0.01$). Both measures of percent change in % body fat were similarly significantly correlated with percent change in BMI, waist circumference, visceral fat, % lean body mass and leptin. Furthermore, no associations were observed between both measures of percent change in % body fat with percent change in total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, fasting glucose, insulin sensitivity and blood pressure. Finally, the only correlation that varied between both measures in % body fat was with hsCRP.

We performed a stepwise regression analysis to identify independent predictors of percent change in cardiometabolic risk factors (Table 4). Our results show that the change in % body fat using the BAI predicted cardiometabolic risk factors differently than the change in % body fat

using the DXA in our cohort. That is, the percent change in BAI was an independent predictor of the percent change in insulin sensitivity and hsCRP whereas the percent change in % body fat using the DXA did not predict the change in insulin sensitivity and hsCRP. Furthermore, independent predictors for the percent change in visceral fat, LDL-cholesterol and triglycerides were different when the BAI or % body fat using the DXA were interchanged as an independent variable in the model. In contrast, both methods in % body fat predicted leptin similarly.

Finally, Bland-Altman plots were used to show the mean overall differences and limits of agreement between the DXA and the BAI for pre and post as well as percent change in % body fat (figure 1 A, B, C). The *x*-axis indicates the mean of the results of the two methods, whereas the *y*-axis represents the differences of the two methods. The overall mean difference was 6.8 ± 4.3 for pre % body fat, 6.9 ± 4.8 for post % body fat and -1.4 ± 5.6 for percent change in % body fat. Furthermore, Bland-Altman analysis showed a bias for pre % body fat and no biases for post % body fat and percent change in % body fat.

DISCUSSION

It is important in clinical research to develop simple and accurate methods for the measurement of % body fat. Thus, the purpose of the present study was to investigate the ability of the BAI to detect changes in % body fat levels before and after a weight loss intervention when compared to % body fat levels measured using a DXA. We also examined the relationship between measured or estimated % body fat with cardiometabolic risk factors. Such data could be essential to establish the validity of this surrogate measure for routine clinical and practical use in research protocols as well as in epidemiological studies.

The present study extend the findings of Bergman et al. [1] by examining the ability of this index to detect changes in % body fat before and after a weight loss intervention and by exploring its relationship with cardiometabolic risk factors. Our results showed that % body fat values at baseline were underestimated with the BAI compared to % body fat values using DXA as shown by the Bland-Altman analysis. However, we observed a good overall agreement between the two methods for post % body fat and percent change in % body fat. This suggests that the bias seems to decrease after a weight loss intervention. Moreover, similar relationships (significant or non-significant) were observed between both measures of % body fat with cardiometabolic risk factors. For example, we found comparable correlations between percent change for both measures of % body fat with percent change in BMI, waist circumference, visceral fat, % lean

body mass and leptin. Finally, results from the multiple linear regression analysis showed that % body fat using the BAI predicted cardiometabolic risk factors differently than % body fat using the DXA in our cohort.

Collectively, these results suggest the BAI may lack accuracy in measuring % body fat before a weight loss intervention. This may be due to a lower correlation observed between the BAI and DXA in the present study ($r = 0.54$) compared to the study of Bergman et al. [1] ($r = 0.85$). Furthermore, the population of the present study was composed of only Caucasian obese postmenopausal women whereas the study of Bergman et al. [1] was composed of Mexican-Americans and African-Americans. Therefore, the present results may be explained, at least in part, by the differences in ethnicities used in both studies. Additional research on the precision of this index may be needed in other populations. However, this index appears to have a good ability to detect changes in % body fat after weight loss. Finally, this index showed inconsistencies to predict cardiometabolic risk factors compared to % body fat measured with DXA in our cohort of obese postmenopausal women.

This study has several limitations. Our findings are limited to a cohort composed of Caucasian non-diabetic sedentary obese postmenopausal women who participated in a university-based research weight loss program. Further research of this index should be performed in other populations. However, our results are strengthened by the use of pre and post weight loss data as well as the use of gold-standard techniques to measure body composition, visceral fat, insulin sensitivity and blood profile in a relatively large sample size of well-characterized obese postmenopausal women.

In conclusion, the BAI seems to underestimate % body fat levels at baseline in Caucasian obese postmenopausal women. Furthermore, changes in % body fat after a weight loss intervention appeared to be well detected with this index. Finally, this index showed differences in predicting cardiometabolic risk factors when compared to % body fat measured using DXA. Further research in obese postmenopausal women may be needed to support the usefulness of this index for the surrogate measure of % body fat in clinical research.

ACKNOWLEDGMENTS

This manuscript was supported by CIHR (Canadian Institute for Health Research) grants: 63279 MONET study (Montreal Ottawa New Emerging Team) and 88590 SOMET study (Sherbrooke

Montreal Ottawa Emerging Team) as well as the J-A DeSève chair for clinical research to RRL. RRL and AK hold scholarships from the *Fonds de Recherche en Santé du Québec*. BE holds a Vanier scholarship from the CIHR.

DISCLOSURE

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, Xiang AH, Watanabe RM (2011) A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)* 19:1083-1089. doi oby201138 [pii]

10.1038/oby.2011.38.
2. Brochu M, Malita MF, Messier V, Doucet E, Strychar I, Lavoie JM, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R (2009) Resistance training does not contribute to improving the metabolic profile after a 6-month weight loss program in overweight and obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3226-3233. doi jc.2008-2706 [pii]

10.1210/jc.2008-2706.
3. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodes-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P (2008) Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1039-1049. doi ATVBAHA.107.159228 [pii]

10.1161/ATVBAHA.107.159228.
4. Gibson AL, Holmes JC, Desautels RL, Edmonds LB, Nuudi L (2008) Ability of new octapolar bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-component-model percentage body fat in Hispanic, black, and white adults. *Am J Clin Nutr* 87:332-338.
5. Haroun D, Taylor SJ, Viner RM, Hayward RS, Darch TS, Eaton S, Cole TJ, Wells JC (2010) Validation of bioelectrical impedance analysis in adolescents across different ethnic groups. *Obesity (Silver Spring)* 18:1252-1259. doi 10.1038/oby.2009.344.
6. Jaffrin MY (2009) Body composition determination by bioimpedance: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12:482-486. doi 10.1097/MCO.0b013e32832da22c.
7. Jensky-Squires NE, Dieli-Conwright CM, Rossuello A, Erceg DN, McCauley S, Schroeder ET (2008) Validity and reliability of body composition analysers in children and adults. *Br J Nutr* 100:859-865. doi 10.1017/S0007114508925460.

8. Katzmarzyk PT, Gagnon J, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C (2001) Fitness, fatness, and estimated coronary heart disease risk: the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 33:585-590.
9. Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E (2007) 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary]. *CMAJ* 176:S1-13. doi 176/8/S1 [pii]
10.1503/cmaj.061409.
10. Lavoie ME, Rabasa-Lhoret R, Doucet E, Mignault D, Messier L, Bastard JP, Faraj M (2010) Association between physical activity energy expenditure and inflammatory markers in sedentary overweight and obese women. *Int J Obes (Lond)* 34:1387-1395. doi ijo201055 [pii]
10.1038/ijo.2010.55.
11. Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, Primeau V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R (2010) Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 18:911-917. doi oby2009364 [pii]
10.1038/oby.2009.364.
12. Messier V, Rabasa-Lhoret R, Doucet E, Brochu M, Lavoie JM, Karelis A, Prud'homme D, Strychar I (2010) Effects of the addition of a resistance training programme to a caloric restriction weight loss intervention on psychosocial factors in overweight and obese post-menopausal women: a Montreal Ottawa New Emerging Team study. *J Sports Sci* 28:83-92. doi 918036187 [pii] 10.1080/02640410903390105.
13. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, Lopez-Jimenez F (2010) Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 34:791-799. doi 10.1038/ijo.2010.5.

14. Pateyjohns IR, Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM (2006) Comparison of three bioelectrical impedance methods with DXA in overweight and obese men. *Obesity (Silver Spring)* 14:2064-2070. doi 10.1038/oby.2006.241.
15. Pietrobelli A, Rubiano F, St-Onge MP, Heymsfield SB (2004) New bioimpedance analysis system: improved phenotyping with whole-body analysis. *Eur J Clin Nutr* 58:1479-1484. doi 10.1038/sj.ejcn.1601993.
16. Plank LD (2005) Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:305-309. doi 00075197-200505000-00011 [pii].
17. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Jensen MD, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Korinek J, Lopez-Jimenez F (2007) Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *European heart journal* 28:2087-2093. doi 10.1093/eurheartj/ehm243.
18. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, Allison TG, Batsis JA, Sert-Kuniyoshi FH, Lopez-Jimenez F (2008) Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)* 32:959-966. doi 10.1038/ijo.2008.11.

Table 1. Baseline physical and metabolic characteristics of the 132 participants

Variables	Mean \pm SD	Range
Age (years)	57.2 \pm 4.7	46.0 – 69.3
Body mass index (kg/m ²)	35.0 \pm 3.7	30.0 – 48.5
Lean body mass (%)	49.1 \pm 4.0	39.7 – 59.8
% Body fat	48.0 \pm 4.0	37.6 – 57.9
Body adiposity index (%)	41.2 \pm 4.9	32.0 – 61.3
Waist circumference (cm)	101 \pm 8.2	85.5 - 117
Hip circumference (cm)	121.1 \pm 9.4	105.5 – 166.5
Visceral fat (cm ²)	206 \pm 51	104 – 346
Insulin sensitivity (mg/min/kg LBM)	11.4 \pm 3.4	3.0 – 22.9
Total cholesterol (mmol/l)	5.2 \pm 0.9	3.1 – 7.3
LDL-cholesterol (mmol/l)	3.1 \pm 0.7	1.4 - 5.1
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.4 \pm 0.3	0.9 – 2.5
Triglycerides (mmol/l)	1.6 \pm 0.8	0.5 – 5.1
Fasting glucose (mmol/l)	5.3 \pm 0.5	4.1 – 6.6
hsC-reactive protein (mg/l)	3.7 \pm 2.4	0.4 – 10.1
Leptin (ng/ml)	26.0 \pm 10.4	8.3 – 71.2
Systolic blood pressure (mmHg)	123 \pm 13	93 - 167
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.6 \pm 7.6	60 - 100

Table 2. % Body fat values before and after the weight loss intervention

	% Body fat (DXA)	% Body fat (BAI)	P value (between both methods)
Pre (%) (n = 131)	48.0 ± 4.0	41.2 ± 4.9	0.000
Post (%) (n = 84)	45.5 ± 5.1*	38.5 ± 5.4*	0.000
Percent change (n = 84)	-4.5 ± 6.6	-5.8 ± 5.9	0.03

Values are mean ± SD.

* Significantly different between pre values (P < 0.001)

Table 3. Bivariate correlations between percent change in % body fat and percent change in cardiometabolic risk factors

Risk Factors	Δ % Body fat (DXA)	Δ % Body fat (BAI)
Δ % Body fat (BAI)	0.60**	-
Δ Body mass index	0.59**	0.68**
Δ Waist circumference	0.55**	0.70**
Δ Visceral fat	0.49**	0.47**
Δ % Lean body mass	0.34**	0.30*
Δ Total cholesterol	0.20	0.13
Δ LDL-cholesterol	0.17	0.12
Δ HDL-cholesterol	-0.04	0.02
Δ Triglycerides	0.17	0.13
Δ Fasting glucose	0.07	0.11
Δ Insulin sensitivity	-0.08	-0.22
Δ hsC-reactive protein	0.22	0.29**
Δ Leptin	0.36**	0.36**
Δ Systolic blood pressure	-0.13	0.05
Δ Diastolic blood pressure	-0.10	0.09

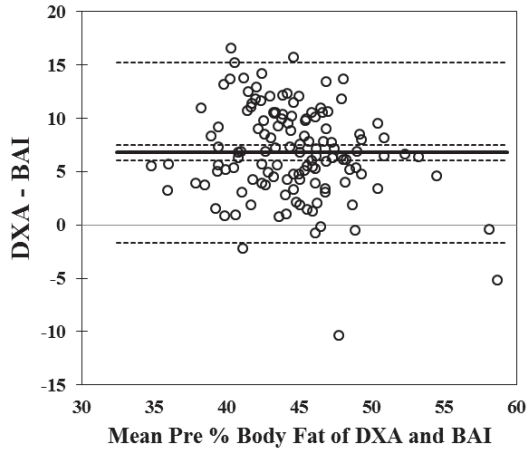
*P < 0.05; ** P < 0.01

Table 4. Stepwise linear regression analysis regarding independent predictors of cardiometabolic risk factors

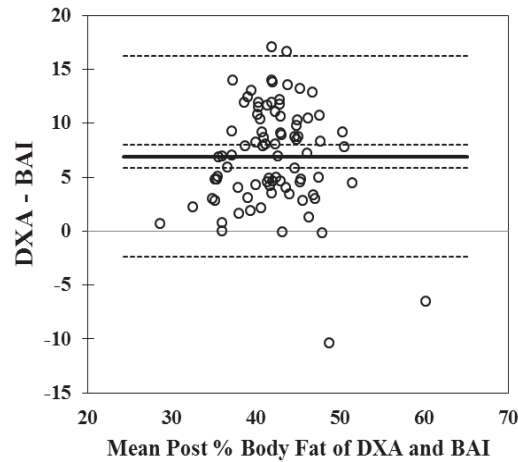
Dependent variable	Step	Independent variable	Partial r²	Total r² cumulative	Beta- coefficients	P value
Δ Insulin sensitivity	1	Δ Visceral fat	0.07	0.07	-0.27	0.03
Δ Insulin sensitivity *	1	Δ BAI	0.08	0.08	-0.29	0.02
Δ Visceral fat	1	Δ % Body fat	0.307	0.307	0.56	<0.01
	2	Δ Blood pressure	0.084	0.391	0.27	0.04
	3	Δ Triglycerides	0.035	0.426	0.19	0.05
Δ Visceral fat*	1	Δ BAI	0.256	0.256	0.51	<0.01
Δ LDL-cholesterol	1	Δ Triglycerides	0.08	0.08	0.28	0.02
Δ LDL-cholesterol*	1	Δ Leptin	0.078	0.078	0.28	0.02
Δ Triglycerides	1	Δ Visceral fat	0.086	0.086	0.26	0.03
	2	Δ LDL-cholesterol	0.059	0.145	0.25	0.03
Δ Triglycerides*	1	Δ Leptin	0.098	0.098	0.31	0.03
Δ hsCRP	1	Δ Leptin	0.074	0.074	0.27	0.02
Δ hsCRP*	1	Δ BAI	0.09	0.09	0.31	0.02
Δ Leptin	1	Δ % Body fat	0.161	0.161	0.37	<0.01
	2	Δ Triglycerides	0.049	0.210	0.22	0.04
Δ Leptin*	1	Δ BAI	0.140	0.140	0.33	<0.01
	2	Δ Triglycerides	0.065	0.205	0.26	0.03

* The BAI was used as an independent variable instead of % body fat from the DXA

A



B



C

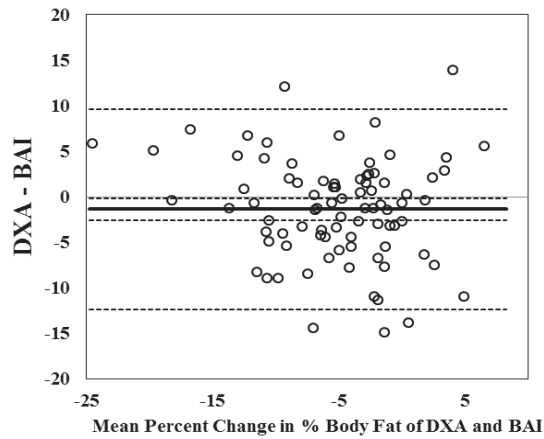


Figure 1. A: Limits of agreement between the DXA and the BAI for pre % body fat ($r = -0.21$, $p = 0.01$); B: post % body fat ($r = -0.06$, $p = 0.58$) and C: percent change in % body fat ($r = -0.15$, $p = 0.19$). Solid line represents the mean difference.

4.2 *Manuscrit #2 intitulé: The Visceral Adiposity Index: Relationship with cardiometabolic risk factors in obese and overweight postmenopausal women - A MONET group study. Appl Physiol Nutr Metab. 2013;38 (8):892-9.*

par **Elisha B**, Messier V, Karelis AD, Coderre L, Bernard S, Prud'homme D et Rabasa-Lhoret R.

Contribution des co-auteurs:

Elisha B: analyse statistiques, interprétation des résultats, rédaction du manuscrit

Messier V, Karelis AD, Coderre L, Bernard S, Prud'homme D : révision du manuscrit

Rabasa-Lhoret R: émission de l'hypothèse de recherche, révision du manuscrit

Karelis AD, Messier V : Collecte des données

Ce deuxième manuscrit, basé sur une analyse secondaire, démontre la relation entre un indice d'accumulation et de fonction du gras viscéral, le *visceral adiposity index* et les facteurs de risque cardiométabolique. L'étude a été réalisée dans une population de femmes en surpoids ou obèses post-ménopausées et sédentaires. Les participantes ont suivi un programme de perte de poids (restriction calorique seule ou avec entraînement en résistance). Ce manuscrit a été publié dans la revue scientifique *Applied Physiology Nutrition and Metabolism* (facteur d'impact 2012 : 2,551).

The Visceral Adiposity Index: Relationship with Cardiometabolic Risk Factors in Obese and Overweight Postmenopausal Women: A MONET group study

Belinda Elisha^a, Virginie Messier^b, Antony Karelis^c, Lise Coderre^d, Sophie Bernard^d, Denis Prud'homme^e, and Rémi Rabasa-Lhoret^{b*}

^aDepartment of Nutrition, Université de Montréal, 2375 chemin de la Côte Sainte-Catherine, H3T 1A8, Montreal, Quebec, Canada

^bInstitut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), Faculty of Medicine, Department of medicine, Université de Montréal, 110 avenue des Pins Ouest, H2W 1R7, Montreal, Quebec, Canada

^cDepartment of Kinanthropology, Université du Québec à Montréal, 141 avenue du Président Kennedy, H2X 1Y4, Montreal, Quebec, Canada

^dFaculty of Medicine, Department of medicine, Université de Montréal, 2900, boulevard Édouard-Montpetit, H3T 1J4, Montreal, Quebec, Canada

^eSchool of Human Kinetics, Faculty of Health Sciences, University of Ottawa, 125 University avenue, K1N 6N5, Ottawa, Canada

ABSTRACT

A recent study suggested visceral adipose index (VAI) as an indicator of adipose tissue distribution and function associated with cardiometabolic risk. We aim to examine the association between VAI and VAT, insulin sensitivity as well as large panel of associated cardiometabolic risk factors and to determine if changes in VAI after weight loss intervention will reflect changes in VAT. We performed a secondary analysis using the data of 99 overweight and postmenopausal women that completed a 6-month weight loss program (Monet Study). VAI was calculated according to Amato et al. equation. At baseline, VAI was associated with VAT ($r = 0.284$, $p < 0.01$) but not with SAT while BMI and WC were significantly related to both. BMI and WC demonstrated significantly stronger predictive value of VAT accumulation (AUC=0.84 and 0.86, respectively) than VAI (AUC=0.61; $p < 0.01$). However, VAT, BMI, WC and VAI were similarly related to fasting insulin and glucose disposal rates. After a 6-month weight loss program VAI decreased significantly and similarly in both intervention groups ($p < 0.01$). In addition, %change in VAI, showed significantly weakest correlation ($r=0.25$) with %change in VAT than BMI ($r=0.56$; $p < 0.01$ for r comparisons) and was not a significant predictor of inter individual percentage of change in VAT while BMI explained 33.7%. VAI is a weak indicator of VAT function and did not predict changes in VAT after weight loss. Furthermore, this index was not superior to BMI or WC. However, VAI is a good indicator of metabolic syndrome.

RÉSUMÉ

Une étude récente a évalué le potentiel du *visceral adiposity index* (VAI) comme un indicateur de la distribution et de la fonction du tissu adipeux en relation avec le risque cardiométabolique. Notre but était de déterminer l'association entre le VAI, le gras viscéral (VAT), la sensibilité à l'insuline ainsi qu'une variété de facteurs de risque cardiométaboliques. Nous avons aussi pour objectif d'évaluer si le changement du VAI après une perte de poids reflète celui du VAT. Une analyse secondaire a été effectuée en utilisant des données sur 99 femmes en surpoids et postménopausées qui ont été recrutées dans un programme de perte de poids de 6 mois (étude MONET). Le VAI a été calculé en utilisant l'équation proposée par Amato et al. A l'inclusion, le VAI était associé au VAT ($r = 0,284$, $p < 0,01$) mais pas avec le gras sous-cutané. L'indice de masse corporelle (IMC) et le tour de taille (TT) étaient significativement associés aussi bien au VAT qu'au VAI. L'IMC et le TT avaient démontré une valeur prédictive du VAT (AUC=0,84 et 0,86, respectivement) par comparaison au VAI (AUC=0,61; $p < 0,01$). De plus, le % de changement du VAI a démontré une plus faible corrélation ($r=0,25$) avec le % de changement du VAT par comparaison à l'IMC ($r=0,56$; $p < 0,01$ pour la comparaison des r). Contrairement à l'IMC qui expliquait 33% des changements en VAT, le VAI n'était pas un prédicteur significatif. Le VAI s'est démontré dans notre cohorte comme un indicateur peu puissant de la fonction du VAT et ne prédit pas les changements après perte de poids. Par ailleurs, cet index n'était pas supérieur à l'IMC ou au TT. Cependant le VAI est un bon indicateur du syndrome métabolique.

INTRODUCTION

Regional adipose tissue distribution is a key factor explaining the relationship between adiposity and cardiometabolic risk factors (Mathieu et al. 2011; Leiter et al. 2011). Particularly, it is now well-known that excessive visceral adipose tissue (VAT) accumulation conveys the greatest risk of metabolic complications (Despres et al. 2008a; Despres et al. 2008b). Excess VAT accumulation has been associated with insulin resistance and related metabolic abnormalities such as atherogenic dyslipidemia, hypertension, and sub-clinical inflammatory state (Canoy et al. 2007). Direct measurement of VAT with imaging techniques such as computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) are expensive, time consuming, may expose subjects to high amount of radiations when using the CT-scan (Baerlocher and Detsky 2010; Baskerville et al. 2009; Berrington et al. 2009) which may theoretically increase the risk of cancer (Mayo 2008). Large epidemiological studies have demonstrated the usefulness of waist circumference (WC) measurement as an indicator of abdominal adipose tissue (Canoy et al. 2007; Balkau et al. 2007; Yusuf et al. 2005). WC measurement is recommended in addition to BMI for abdominal fat estimation in order to improve the evaluation of individuals risk associated with obesity and to assess metabolic syndrome (Alberti et al. 2009; Zieve 2004; Cornier et al. 2011). However, WC is a crude marker of abdominal adiposity and is largely influenced by subject's total adiposity (higher BMI, will generally results in higher WC value). Therefore, it is useful to determine indirectly cardiometabolic risk associated with VAT accumulation using an accessible and accurate index. Amato et al. (2010) suggested a novel sex-specific index for the evaluation of adipose tissue distribution and function using waist circumference (WC), body mass index (BMI), triglycerides (TG) and high density lipoproteins cholesterol (HDL-C): the visceral adipose index (VAI). This index is based on a model of adipose tissue distribution. VAI was modeled among 315 healthy primary-care patients with BMI between 20-30 kg/m² from the AlkaMeSy (Alkam Metabolic Syndrome) Study. The authors also showed among 1498 primary-care patients from the cohort of the AlkaMeSy Study that this index was significantly correlated to both VAT area and volume but not with subcutaneous adipose tissue (SAT) determined with magnetic resonance imaging (MRI). Moreover, high VAI was associated with the presence metabolic syndrome factors such as high blood pressure, fasting plasma glucose and TG as well as low HDL-C. Furthermore, high VAI was independently related with cardiovascular events (coronary heart disease and/or myocardial infarction as well as transient ischemic attack and/or

ischemic stroke); while no relation was found with BMI or WC. In addition, VAI was strongly correlated with insulin sensitivity determined by euglycemic-hyperinsulinemic clamp among three subgroups of respectively type 1 diabetes, type 2 diabetes as well as non-diabetic individuals. However, once again these associations were not detected between insulin sensitivity and BMI or WC, the two recommended measures of excessive and android fat distribution in clinical practice (Leiter et al. 2011).

Up to now, no independent investigation has been conducted to validate the use of VAI as an indicator of VAT. The purpose of the present secondary analysis study was to examine among a sample of sedentary, overweight and obese postmenopausal women, the association between VAI and VAT, insulin sensitivity measured with the gold standard euglycemic-hyperinsulinemic clamp as well as large panel of associated cardiometabolic risk factors and to determine if changes in VAI after weight loss intervention will reflect changes in VAT.

MATERIALS AND METHODS

Study design

The present study is a secondary analysis of the baseline and post-intervention data from the MONET (Montreal Ottawa New Emerging Team) weight loss intervention study in postmenopausal women (Brochu et al. 2009). The study was designed to reduce body weight by 10 %. Briefly 137 overweight/obese postmenopausal women were randomly assigned in a 2:1 fashion to a 6-month caloric restriction diet (CR) alone or a CR diet + resistance training program (RT). During the weight loss program, 30 women out of 137 dropped out of the study, yielding a dropout rate of 21.9%. Women's reasons for dropouts has been previously described and were as follows (Messier et al.2010): health problems not related to training (n=5); minor injury related to RT (n= 3); refusal of 6-month post-testing (n=3); conflicting time schedules (n=4); personal/family problems 2); weight loss too slow (n=3); travel distance to the research unit (n=3); unspecified reasons (n=7). Dropout rate was similar between the CR + RT group and the CR group (25% vs. 20 %, P-value non-significant). Thus, 107 women (71 CR and 36 RT + CR) completed the 6-month weight loss phase (Messier et al. 2010). Data for pre and post intervention computed tomography (CT) and VAI were only available for 99 subjects. Sixty-eight subjects were in the CR group and 31 subjects were in the CR + RT group. Thus, the study sample consisted of 99 overweight and obese postmenopausal women aged between 49 and 70

years old. The study was approved by the *Université de Montréal* ethics committee. Women were included in the study if they met the following criteria: 1) body mass index of 27 kg/m² or more (one subject display a BMI below 27 kg/m² during weight stabilisation period), 2) cessation of menstruation for more than 1 year and a follicle-stimulating hormone level ≥ 30 U/l, 3) sedentary (<2 h per week of structured exercise) and 4) free of known inflammatory disease. On physical examination or biological testing, all participants had no history or evidence of: 1) cardiovascular disease, peripheral vascular disease or stroke, 2) diabetes (fasting glucose < 7.0 mmol/L and 2-hours post 75 g oral glucose tolerance test < 11.1 mmol/L), and 3) medications that could affect cardiovascular function and/or metabolism. After reading and signing the consent form, each participant was invited to the Metabolic Unit for a series of tests. Weight loss intervention protocols were performed as previously described (Brochu et al. 2009).

Body composition and body fat distribution

Methods for body composition, body fat distribution were determined as previously described (Karelis et al. 2008; Karelis et al. 2005). Briefly, fat mass and lean body mass were evaluated using dual X-ray absorptiometry (DXA).

Visceral fat measurement and estimation

A GE High Speed Advantage CT scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) was used to measure VAT area. The software used to calculate the visceral fat area was advantage workstation from GE 4.1; VOXta 3.0.64u volume viewer 3D soft. The subjects were examined in the supine position with both arms stretched above their head. The position of the scan was established at the L4-L5 vertebral disc using a scout image of the body. VAT area was quantified by delineating the intra-abdominal cavity at the internal most aspect of the abdominal and oblique muscle walls surrounding the cavity and the posterior aspect of the vertebral body. SAT area was quantified by highlighting fat located between the skin and the external most aspect of the abdominal muscle wall. The cross-sectional areas of adipose tissue were highlighted and computed with an attenuation range of - 190 to - 30 Hounsfield Units (HU).

Visceral Adiposity Index calculation

VAI score was calculated using the formula suggested by Amato et al. (2010) for women by with the following equation:

$$VAI = \left(\frac{WC}{36.58 + (1.89 \times BMI)} \right) \times \left(\frac{TG}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{HDL - C} \right)$$

Metabolic syndrome

Using the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III-modified criteria (Leiter et al. 2011; Grundy et al. 2005), metabolic syndrome was diagnosed by the presence of 3 out of 5 following criteria: TG: ≥ 1.7 mmol/l; HDL-C: < 1.3 mmol/l; Systolic blood pressure ≥ 130 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg; Fasting glucose: ≥ 5.6 mmol/l. Since most obese individuals have large waist circumferences, this phenotype becomes non-discriminatory in the identification of individuals with the metabolic syndrome. Therefore, waist circumference was replaced VAT area. Based on previous reports (Despres and Lamarche 1994; Ross et al. 1996) the defining level for VAT as a risk factor was set at 130 cm² or greater. It should be noted that this definition has been used previously in other studies from our laboratory (Karelis et al. 2008, Karelis et al. 2006).

Biochemical measurements

After an overnight fast (12 h), venous blood samples were collected to measure fasting total cholesterol, HDL-C, low density lipoproteins cholesterol (LDL-C), TG, apolipoprotein-B (ApoB), glucose, high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and insulin levels. Analyses were done as previously described (Karelis et al. 2008; Karelis et al. 2005).

Oral glucose tolerance test (OGTT)

A 2-h 75-g oral glucose tolerance test was performed after a 12-h fast according to the guidelines of the American Diabetes Association (Sacks et al. 2011). Blood samples were collected through a venous catheter from an antecubital vein in vacutainer tubes containing EDTA (SST Gel et Clot Activator) at 0, 30, 60, 90 and 120 min. Plasma glucose was rapidly measured on the COBAS INTEGRA 400+ (Roche Diagnostic, Montreal, Canada).

Hyperinsulinemic-euglycemic clamp

Insulin sensitivity was measured using the hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique following the procedure described by De Fronzo et al. (1979). Details on the technique and measurement have been previously described (Brochu et al. 2008). Insulin sensitivity measured during the clamp represents a glucose infusion rate (GIR) during the last 30 min of the clamp at the steady state and is expressed as milligrams per minute per kilogram of lean body mass (mg/min/kg of LBM).

Statistical analysis

The results are expressed as mean \pm standard deviation. For baseline data analysis, Pearson correlations were performed to examine: a) the relationship between VAT with VAI, BMI and WC, b) the association between VAT, VAI, BMI and WC with cardiometabolic risk factors. After verification of the normality of variables with a Kolmogorov-Smirnov test, we found out that baseline hs-CRP values were not normally distributed. Therefore, log transformed values (base 10) of this variable was used in the correlation analysis. Comparison of correlations was made using the method described in Dawson and Trapp (2004) as previously described (Antuna-Puente et al. 2009; Bastard et al. 2007; Matsuda and DeFronzo 1999). For comparison analysis between pre-intervention and post-intervention data, an analysis of variance for repeated measures (ANOVA) was first performed to observe changes in VAT values as well as VAI, BMI and WC following the intervention within each group and between groups (with time \times group interaction); the Bonferroni correction was applied. Prior to ANOVA analysis, an unpaired T test was performed to compare group's VAT, VAI, BMI and WC means respectively before intervention. Pearson correlations were also performed between percentage of changes in VAT, VAI, BMI and WC with cardiometabolic risk factors which were found significantly correlated with VAT or VAI at baseline. Comparison of correlations was also made using the method described in Dawson and Trapp (2004). To determine the diagnostic value of VAI, a receiver operating characteristics curves (ROC) were plotted for the prediction of VAT and insulin sensitivity. For this purpose, participants' were divided in VAT tertiles (tertile 1:82.6-160.6 cm² and tertile 3: 208.3-345.6). Those in the upper tertile (n=33) were considered having high VAT while those in the lower tertile were classified in the low VAT group (n=33). Therefore, the group in the second tertile was excluded for this analysis. ROC curves were also plotted for the prediction of glucose disposal rates (insulin sensitivity) by BMI, WC, VAT and VAI. As for VAT, 66 participants were also considered for this analysis using upper and lower tertiles of insulin sensitivity. VAI diagnostic value was compared to those obtained with BMI and WC using student t-tests (Hanley and McNeil 1983). Finally, a stepwise multi-linear regression analysis was conducted at baseline to identify predictors of VAT. Independent variables included were VAI with either BMI or WC. Stepwise multi-linear regression was also performed with percentage of change in VAT as dependent variable and percentage of changes in VAI, BMI and WC as independent variables. Statistical analysis was performed using SPSS Version 17.0 for

Windows (Chicago, IL, USA) and MedCalc Version 11.6.1.0 (Mariakerke, Belgium). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Physical and metabolic characteristics of the 99 participants at baseline are described in **Table 1**. As shown in **Table 2**, the VAI values were only significantly associated with VAT ($r = 0.28$, $p < 0.01$; Figure 1) but not with total fat mass or SAT. In contrary, both BMI and WC were correlated with VAT ($r = 0.57$, $p < 0.01$ for both) but also total fat mass ($r = 0.89$, $p < 0.01$; $r = 0.73$; $p < 0.01$, respectively) and SAT ($r = 0.84$, $p < 0.01$; $r = 0.72$; $p < 0.01$, respectively). Moreover, similarly to VAT, BMI, WC and VAI showed significant association with plasma fasting insulin levels ($r = 0.44$, $r = 0.36$, $r = 0.34$, $r = 0.34$; $p < 0.01$ respectively) as well as glucose disposal rates ($r = -0.31$, $r = -0.32$, $r = -0.30$, $r = -0.33$; respectively (figure2) $p < 0.01$). However, VAI did not correlate with hsCRP while VAT, BMI and WC were both significantly related to the inflammatory marker ($r = 0.36$, $p < 0.01$; $r = 0.39$, $p < 0.01$; $r = 0.21$; $p < 0.05$ respectively). Only VAI displayed significant association with 2h-plasma glucose and apolipoprotein B (ApoB) levels ($r = 0.24$, $p < 0.05$; $r = 0.36$, $p < 0.01$ respectively). However, the correlation between VAI and apoB did not remain significant after controlling this analysis for triglycerides levels. A coefficients of correlation comparison analysis demonstrated that the relationship between VAT and BMI as well as WC was significantly stronger than the correlation between VAT and VAI ($p < 0.01$). Results were confirmed by the ROC curves (Figure 3) plotted for the prediction of VAT. BMI and WC AUCs [AUC=0.84 (95 % CI 0.73 – 0.92); AUC=0.86 (95 % CI 0.75 – 0.93) respectively] were similar and both significantly higher than VAI AUC [AUC=0.61 (95 % CI 0.49 – 0.73); $p < 0.01$]. Moreover, VAT, VAI, BMI and WC correlated similarly with fasting insulin and glucose disposal rates (see **Table 2**). VAT, VAI, BMI and WC showed similar AUCs for the prediction of the glucose disposal rates (see Figure 4).

Unpaired t-tests were used to compare baseline means of VAT, WC and VAI respectively among the two interventions groups. Results confirmed similar means values across groups before intervention for each variable (**Table 1**). Following the 6-months intervention mean weight loss in this sub-sample was -5.0 ± 5.1 kg for CR group and -7.5 ± 5.1 kg for CR+ RT group ($p=0.16$). Compared to the main Monet study, the mean weight loss for CR+ RT group was slightly higher

while results were similar for CR group (Brochu et al. 2009). A repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was performed to observe changes in VAI following the intervention. The weight loss program resulted in significant decreased of VAI values for both group (-0.37 ± 0.87 ; $p=0.05$ for CR group and -0.43 ± 0.86 ; $p=0.04$ for CR+ RT group). However, there was no difference between CR and CR+RT for changes in VAI ($p=0.77$). Similarly, there was no difference between CR and CR+RT group for changes in VAT ($-22.4 \pm 29.1 \text{ cm}^2$ vs. $-25.2 \pm 33.1 \text{ cm}^2$; $p=0.673$; follow-up VAT values were $163.6 \pm 57.0 \text{ cm}^2$ vs. $157.2 \pm 62.4 \text{ cm}^2$; $p=0.621$), SAT ($-44.3 \pm 46.8 \text{ cm}^2$ vs. $-58.7 \pm 37.0 \text{ cm}^2$; $p=0.135$), total fat mass ($-4.0 \pm 3.6 \text{ kg}$ vs. $-5.6 \pm 4.1 \text{ kg}$; $p=0.065$), lean body mass ($-0.9 \pm 2.5 \text{ kg}$ vs. $-0.5 \pm 2.3 \text{ kg}$; $p=0.419$), BMI ($-2.0 \pm 1.8 \text{ kg/m}^2$ vs. $-2.4 \pm 1.7 \text{ kg/m}^2$; $p=0.263$) and WC ($-3.6 \pm 6.4 \text{ cm}$ vs. $-5.3 \pm 7.4 \text{ cm}$; $p=0.266$). Therefore, the two groups were pooled for post-intervention correlation analyses. **Table 3** shows correlations between percentages of changes in body composition and selected metabolic variables (ApoB, TG, HDL-C, fasting insulin, glucose disposal rates and hs-CRP) with percentages of changes in VAI, BMI and WC respectively. Percentages of changes in VAI, BMI and WC were significantly correlated with percentages of changes in VAT ($r = 0.25$, $p < 0.05$; $r = 0.56$, $p < 0.01$; $r = 0.34$, $p < 0.01$ respectively). Figure 5 shows the correlation between percentages of changes in VAT and percentages of changes in VAI. Coefficient of correlations comparison analyses showed that percentages of changes in BMI values were more strongly related to percentages of changes in VAT than percentages of change in VAI and WC ($p < 0.01$ and $p < 0.05$ respectively).

Moreover, percentages of changes in VAT, VAI and BMI were significantly and similarly correlated with percentage of change in fasting insulin ($r = 0.27$, $p < 0.01$; $r = 0.26$, $p < 0.05$; $r = 0.42$, $p < 0.01$ respectively). However, only percentages of changes in BMI significantly correlated with percentages of changes in glucose disposal rates and hs-CRP ($r = 0.28$, $r = 0.35$; $p < 0.01$ respectively). Figure 6 shows the correlation between percentages of change in glucose disposal rates and percentages of changes in VAI. Finally, we performed a multi-linear stepwise regression analysis to identify independent predictors of baseline VAT and percentage of changes after the 6-months of weight loss program. As shown in **Table 4**, baseline VAT was better predicted by BMI or WC ($R^2 = 0.32$, $p < 0.01$) while VAI only explained between 5-6% of variance in each model. In addition, VAI was not a significant predictor of percentage of change in VAT.

Figure 7 shows rates of metabolic syndrome (ATPIII) according to VAI quintiles at baseline. Results demonstrated significant increase of metabolic syndrome rates for quintile 4 and 5 of VAI values ($p < 0.001$). An ROC curve analysis to determine the predictive value of metabolic syndrome by VAI showed a high AUC of 0.95 (95%CI: 0.88-0.97, $p < 0.001$). The best cut-off value $VAI \geq 2.6$ with 96.4% sensibility and 80.0% specificity.

DISCUSSION

In the present secondary analysis study, we explored the association between VAI, VAT and a panel of cardiometabolic risk factors including insulin sensitivity among a sub-sample of sedentary, overweight and obese postmenopausal participants of our MONET (Montreal Ottawa New Emerging Team) weight loss intervention study (Brochu et al. 2009). We also examined to what extent changes in VAI after weight loss will reflect changes in VAT.

Consistent with Amato et al. (2010) study, we confirmed that VAI was significantly, but weakly, associated with VAT but not with SAT. Our results were supported by the multi-linear stepwise regression analysis outcome, where VAI only explained between 5-6% of the inter individual variation in VAT, and the ROC curves analyses. We also showed that similarly to VAT, high VAI was associated with high plasma fasting insulin levels along with low insulin sensitivity as determined by euglycemic hyperinsulinemic clamp. It should be noted that BMI and WC alone were also associated with insulin sensitivity as well as plasma fasting insulin. Thus, apart from the fact that VAI was specifically associated to VAT, this index did not seem to add any information beyond BMI and WC alone while assessing insulin sensitivity related to VAT accumulation. Surprisingly, no association was found between VAI and BMI as well as WC. However, our findings are similar to previous report (Amato et al. 2010). Furthermore, a recent study among 5964 subjects has shown VAI was slightly superior when compared to BMI, WC, TG, and HDL respectively as a predictor of diabetes incidence independent of traditional risk factor such as age, family history of diabetes, smoking, fasting and 2h-glucose whereas individual VAI components were not (Bozorgmanesh et al. 2011). Our study results also indicated a significant association between VAI and 2h-glucose.

We found a significant relationship between the systemic inflammation indicator hs-CRP and VAT as well as BMI and WC but not with VAI. The association between abdominal obesity, cardiovascular risk and systemic sub-inflammation state as determined by hs-CRP has been well

demonstrated (Brooks et al. 2010). Therefore, the absence of significant association between the VAI and hs-CRP is surprising but could be partly explain by the weak correlation observed between VAI and VAT in our cohort. Our results also showed that, VAI was associated with ApoB, a well-known indicator of cardiovascular risk (Chan and Watts 2006; Forti and Diament 2007). One could suggest that using this index would also indicated cardiovascular risk associated with high apoB values, however the association between ApoB and VAI was not independent of TG values.

Nevertheless the weak association between VAI and VAT, this index displayed a good correlation with presence of metabolic syndrome in our study participants. However, results are expected because most of the variables used to compute VAI are the same as for the clinical identification of the metabolic syndrome. Finally, it is less complicated to use clinical criteria to find individuals likely to have features of the metabolic syndrome than to compute VAI.

After the weight loss intervention, changes in VAI were only weakly associated to those in VAT but not SAT. In addition, changes in VAI were comparable to VAT variations. However, both changes in BMI and WC were also associated to VAT change. In addition, similar to VAT and VAI, changes in BMI and WC were also associated to plasma fasting insulin variations levels. Therefore, based on the lack and/or the weak association between changes in VAI, VAT and cardiometabolic risk factors, our results did not support the utility of VAI to estimate the effect of a weight loss on VAT and associated cardiometabolic risk factors.

The present study had some limitations. First, it is a secondary data analysis. Second, due to the composition of our cohort, the conclusions of the present study are restricted to non-diabetic postmenopausal overweight and obese women. Third, the sample size and duration of the study does not allow to examine true cardiovascular risk predicted with VAI values. However, we used gold-standard techniques to measure, body composition, visceral fat and, insulin sensitivity in a well-characterized group of overweight and obese postmenopausal women.

In conclusion, among our sample of overweight and obese postmenopausal women, VAI is a weak specific indicator of VAT accumulation and this index was not superior to BMI or WC to assess cardiometabolic risk. Additional studies should o be performed to better clarify the clinical usefulness of this indicator.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by grants from the Canadian Institute of Health Research (T0602145.02) to New and Emerging Teams in Obesity (University of Montreal and University of Ottawa; MONET project). A.D. Karelis, and R. Rabasa-Lhoret are supported by the Fonds de la recherche en santé du Québec. R. Rabasa-Lhoret holds the J-A. De Sève chair in clinical research. B. Elisha hold a Vanier studentship from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

CONFLICT OF INTEREST

None declared

REFERENCES

- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., et al. 2009. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, **120**(16): 1640-1645. doi: CIRCULATIONAHA.109.192644. PMID:19805654.
- Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., et al. 2010. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, **33**(4): 920-922. doi:10.2337/dc09-1825. PMID:20067971.
- Antuna-Puente, B., Disse, E., Faraj, M., Lavoie, M. E., Laville, M., Rabasa-Lhoret, R., et al. 2009. Evaluation of insulin sensitivity with a new lipid-based index in non-diabetic postmenopausal overweight and obese women before and after a weight loss intervention. *Eur. J. Endocrinol.* **161**(1): 51-56. doi:10.1530/EJE-09-0091. PMID:19429699
- Baerlocher, M. O., and Detsky, A. S. 2010. Discussing radiation risks associated with CT scans with patients. *JAMA*. **304**(19): 2170-2171. doi:10.1001/jama.2010.1591 PMID:21081730
- Balkau, B., Deanfield, J. E., Despres, J. P., Bassand, J. P., Fox, K. A., Smith, S. C., Jr., et al. 2007. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of

- waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*, **116**(17): 1942-1951. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676379. PMID:17965405
- Baskerville, J. R., Chang, J. H., Viator, M., Rutledge, W., Miryala, R., Duval, K. E., et al. 2009. Dose versus diagnosis: iatrogenic radiation exposure by multidetector computerised tomography in an academic emergency department with measurement of clinically actionable results and emergently treatable findings. *Emerg. Med. J.* **26**(1): 15-19. doi:10.1136/emj.2008.059543. PMID:19104088.
- Bastard, J. P., Vandernotte, J. M., Faraj, M., Karelis, A. D., Messier, L., Malita, F. M., et al. 2007. Relationship between the hyperinsulinemic-euglycaemic clamp and a new simple index assessing insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Metab.* **33**(4): 261-268. doi:10.1016/j.diabet.2007.02.004. PMID:17499540.
- Berrington de Gonzalez, A., Mahesh, M., Kim, K. P., Bhargavan, M., Lewis, R., Mettler, F., et al. 2009. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch. Intern. Med.* **169**(22): 2071-2077. doi:10.1001/Archinternmed.2009.440. PMID:20008689.
- Bozorgmanesh, M., Hadaegh, F., and Azizi, F. 2011. Predictive performance of the visceral adiposity index for a visceral adiposity-related risk: type 2 diabetes. *Lipids Health. Dis.* **10**: 88. doi:10.1186/1476-511X-10-88. PMID:21619588.
- Brochu, M., Malita, M. F., Messier, V., Doucet, E., Strychar, I., Lavoie, J. M., et al. 2009. Resistance training does not contribute to improving the metabolic profile after a 6-month weight loss program in overweight and obese postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**(9): 3226-3233. doi:10.1210/jc.2008-2706. PMID:19567540.
- Brochu, M., Mathieu, M. E., Karelis, A. D., Doucet, E., Lavoie, M. E., Garrel, D., et al. 2008. Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: a Monet study. *Obesity* **16**(5): 1085-1093. doi:10.1038/oby.2008.23. PMID:18356851.
- Brooks, G. C., Blaha, M. J., and Blumenthal, R. S. 2010. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am. J. Cardiol.* **106**(1): 56-61. doi:10.1016/j.amjcard.2010.02.017. PMID:20609648.

- Canoy, D., Boekholdt, S. M., Wareham, N., Luben, R., Welch, A., Bingham, S., et al. 2007. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation* **116**(25): 2933-2943. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673756. PMID:18071080.
- Chan, D. C., and Watts, G. F. 2006. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *QJM*, **99**(5): 277-287. doi:10.1093/qjmed/hcl027. PMID:16504986.
- Cornier, M.A., Després, J.P., Davis, N., Grossniklaus, D.A., Klein, S., and Lamarche, B. 2011. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, **124** (18):1996-2019. doi:10.1161/CIR.0b013e318233bc6a. PMID:21947291.
- Dawson, B., and Trapp, R. 2004. *Comparing correlations with variables in common in the same group*. In *Basic and Clinical Biostatistics* (4th edition). Edited by B. Dawson and R.Trapp. McGraw-Hill, New-York, United-States. pp.197–198.
- DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., and Andres, R. 1979. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* **237**(3): E214-223. URL:<http://ajpendo.physiology.org/content/237/3/E214.reprint>. PMID:382871.
- Despres, J. P., Arsenault, B. J., Cote, M., Cartier, A., and Lemieux, I. 2008. Abdominal obesity: the cholesterol of the 21st century? *Can. J. Cardiol.* **24** (Suppl D): 7D-12D. doi:10.1016/S0828-282X(08)71043-2. PMID:18787730.
- Despres, J. P., and Lamarche, B. 1994. Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease. *J. Intern. Med.* **236**(1): 7-22. doi:10.1111/j.1365-2796.1994.tb01114.x. PMID:8021576.
- Despres, J. P., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E., et al. 2008. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **28**(6): 1039-1049. doi:10.1161/ATVBAHA.107.159228. PMID:18356555.
- Forti, N., and Diament, J. 2007. Apolipoprotein B and A-I: cardiovascular risk factor? *Rev. Assoc. Med. Bras.* **53**(3): 276-282. doi:S0104-42302007000300029. PMID:17665079.
- Grundey, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. et al. 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart

- Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, **112**(17): 2735-2752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404. PMID:16157765.
- Hanley, J. A., and McNeil, B. J. 1983. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* **148**(3): 839-843. URL:<http://radiology.rsna.org/content/148/3/839.abstract>. PMID:6878708.
- Karelis, A. D., Lavoie, M. E., Messier, V., Mignault, D., Garrel, D., Prud'homme, D., et al. 2008. Relationship between the metabolic syndrome and physical activity energy expenditure: a MONET study. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* **33**(2): 309-314. doi:10.1139/h07-193. PMID:18347686.
- Karelis, A. D., Henry, J. F., St-Pierre, D. H., Prud'homme, D., and Rabasa-Lhoret, R. 2006. Degradation in insulin sensitivity with increasing severity of the metabolic syndrome in obese postmenopausal women. *Diabetes Obes. Metab.* **8**(3): 336-341. doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00503. PMID:16634994.
- Karelis, A. D., Faraj, M., Bastard, J. P., St-Pierre, D. H., Brochu, M., Prud'homme, D., et al. 2005. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**(7): 4145-4150. doi:10.1210/jc.2005-0482. PMID:15855252.
- Leiter, L. A., Fitchett, D. H., Gilbert, R. E., Gupta, M., Mancini, G. B., McFarlane, P. A. et al. 2011. Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group. *Can. J. Cardiol.* **27**(2): e1-e33. doi:10.1016/j.cjca.2010.12.054. PMID:21459257.
- Mathieu, P., Lemieux, I., and Despres, J. P. 2010. Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin. Pharmacol. Ther.* **87**(4): 407-416. doi:10.1038/clpt.2009.311. PMID:20200516.
- Matsuda, M., and DeFronzo, R. 1999. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, **22**(9): 1462-1470. doi:10.2337/diacare.22.9.1462. PMID:10480510.
- Mayo, J. R. 2008. Radiation dose issues in longitudinal studies involving computed tomography. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **5**(9): 934-939. doi:10.1513/pats.200808-079QC. PMID:19056720.

- Messier, V., Hayek, J., Karelis, A.D., Messier, L., Doucet, E., Prud'homme, D. et al. 2010. Anthropometric, metabolic, psychosocial and dietary factors associated with dropout in overweight and obese postmenopausal women engaged in a 6-month weight loss programme: a MONET study. *Br. J. Nut.* **103**(8):1230-1235. doi:10.1017/S0007114509993023. PMID:19930768.
- Ross, R., Rissanen, J., and Hudson, R. 1996. Sensitivity associated with the identification of visceral adipose tissue levels using waist circumference in men and women: effects of weight loss. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **20**(6): 533-538. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8782729>. PMID:8782729.
- Sacks, D. B., Arnold, M., Bakris, G. L., Bruns, D. E., Horvath, A. R., Kirkman, M.S., et al. 2011. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **34**(6): e61-99. doi:10.2337/dc11-9998. PMID:21617108.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M. G., Commerford, P., et al. 2005. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*, **366**(9497): 1640-1649. doi:10.1016/S0140-6736(05)67663-5. PMID:16271645.
- Zieve, F. J. (2004). The metabolic syndrome: diagnosis and treatment. *Clin Cornerstone*. **6** (Suppl 3): S5-13. PMID: 15707265.

Table 1: Baseline physical, body composition and metabolic characteristics of the study participants (n=99)

	<i>Total group (N=99)</i>		<i>Caloric restriction (N=68)</i>	<i>Caloric restriction and resistance training (N=31)</i>
	<i>Mean</i>	<i>Range</i>		
Age (years)	58.1 ± 4.7	48.8-70.5	58.2±4.8	57.7±4.5
BMI (kg/m ²)	32.1 ± 4.3	26.11-45.8	32.3±4.7	31.7±3.5
Waist circumference (cm)	103.0 ± 10.6	81.5-136.0	102.7±11.0	103.7±9.9
Fat mass (kg)	38.1 ± 8.6	24.0-62.6	37.9±8.5	37.8±7.7
Lean body mass (kg)	42.8 ± 6.5	32.6-61.0	43.1±7.0	42.0±5.5
Visceral adipose tissue (cm ²)	184.9 ± 55.0	82.6-345.6	186.0±56.2	182.4±53.1
Subcutaneous adipose tissue (cm ²)	464.9 ± 110.8	260.8-752.9	468.9±115.6	456.2±101.0
Visceral adiposity index	2.5 ± 1.4	0.5-7.8	2.5±1.4	2.5±1.5
Total cholesterol (mmol/l)	5.4 ± 0.8	3.3-7.4	5.4±0.9	5.4±0.8
LDL-cholesterol (mmol/l)	3.2 ± 0.8	1.4-5.1	3.2±0.8	3.3±0.7
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.4 ± 0.2	1.0-2.0	1.4±0.2	1.4±0.2
Triglycerides (mmol/l)	1.7 ± 0.7	0.5-4.4	1.7±0.7	1.7±0.8
Apolipoprotein B (g/l)	1.0 ± 0.2	0.5-1.4	1.0±0.3	1.0±0.3
Fasting insulin (µUI/ml)	15.4 ± 6.3	4.9-44.5	15.7±5.9	15.7±5.9
Fasting glucose (mmol/l)	5.2 ± 0.5	3.9-6.6	5.2±0.6	5.2±0.6
2h glucose (mmol/l)	6.4 ± 1.8	3.7-11.0	6.2±1.8	6.9±1.9
Glucose disposal rates (mg/min/kg of LBM)	11.2 ± 2.9	4.7-22.2	10.9±2.5	10.9±2.5
High sensitive C-Reactive protein (mg/l)	2.8 ± 1.9	0.3-8.6	3.0±2.0	3.0±2.1
Systolic blood pressure (mmHg)	122 ± 14	92-160	120±15	126±13
Diastolic blood pressure (mmHg)	76 ± 8.0	61-100	75±7	78±8

No significant difference was found between groups at baseline

Table 2: Bivariate correlations between VAT and VAI and cardiometabolic risk factors among overweight and obese postmenopausal women (n=99)

	Visceral adipose tissue	Visceral adiposity index	Body mass Index	Waist circumference
BMI	0.567**	0.08	-	0.722*
Waist circumference	0.571**	0.122	0.722**	-
Fat mass	0.475**	0.082	0.888**	0.730*
Lean body mass	0.530**	0.201*	0.643**	0.630**
Visceral adipose tissue	-	0.284**	0.567**	0.571**
Subcutaneous adipose tissue	0.35**	0.068	0.840**	0.725**
Total cholesterol	-0.072	0.073	-0.158	-0.228*
LDL-cholesterol	-0.059	-0.067	-0.123	-0.114
HDL-cholesterol	-0.218*	-0.639**	-0.135	-0.025
Triglycerides	0.230	0.947**	0.052	0.007
Apolipoprotein B	0.070	0.357**	-0.085	-0.132
Fasting insulin	0.444**	0.344**	0.357**	0.337**
Fasting glucose	0.178	0.153	0.041	0.080
2h glucose	0.135	0.241*	0.110	0.173
Glucose disposal rates	-0.310**	-0.335**	-0.322**	-0.298**
High sensitive C-Reactive protein	0.364**	0.135	0.387**	0.206*
Systolic blood pressure	0.129	0.055	0.065	0.244**
Diastolic blood pressure	0.72	0.064	0.098	0.161

p-value signification: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$

Bivariate correlations (baseline variables) showed significant relationships between VAT (visceral adipose tissue) and VAI (visceral adiposity index); VAT and BMI (body mass index); VAT and WC (waist circumference). Glucose disposal rates (insulin sensitivity) was significantly related to both VAT, VAI, BMI and WC. High sensitive C-Reactive protein did not significantly correlate with VAI

Table 3: Pearson correlations of change in selected metabolic characteristics with weight, BMI, waist circumference and VAI change after weight loss program among overweight and obese postmenopausal women (n=99)

	Δ VAT	Δ VAI	Δ BMI	Δ WC
Δ VAT	-	0.246*	0.564**	0.345**
Δ SAT	0.497**	0.137	0.754**	0.433**
Δ LBM	-0.170	-0.62	-0.458**	0.155
Δ ApoB	0.081	0.182	0.187	0.287**
Δ TG	0.230*	0.934**	0.109	0.069
Δ HDL-cholesterol	-0.164	-0.561**	-0.030	-0.032
Δ fasting insulin	0.271**	0.256*	0.416**	-0.190
Δ glucose disposal rates	-0.215	-0.158	-0.276**	0.104
Δ High sensitive C-Reactive protein	0.166	0.009	0.331**	0.194

Δ : percentage of change

p-value signification: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$

Significant correlations have been found between Δ VAT and Δ VAI as well as Δ BMI and Δ WC.

Δ glucose disposal rates (insulin sensitivity) and Δ High sensitive C-Reactive protein were only related to Δ BMI but not Δ VAT, Δ VAI and Δ WC.

ApoB: apolipoprotein B, BMI: body mass index, LBM: lean body mass, SAT: subcutaneous adipose tissue, TG: triglycerides, VAI: visceral adiposity index, VAT: visceral adipose tissue, WC: waist circumference.

Table 4: Stepwise regression analysis regarding predictors of baseline VAT among overweight and obese postmenopausal women (n=99)

Dependent variable	Step	Independent variable	Partial r²	Total r²	P value
				cumulative	
Baseline VAT (model 1)	1	BMI	0.321	0.321	<0.001
	2	VAI	0.057	0.378	<0.001
Baseline VAT (model 2)	1	WC	0.319	0.319	<0.001
	2	VAI	0.046	0.360	<0.001
Δ VAT (model 1)	1	Δ BMI	0.337	0.337	<0.001
Δ VAT (model 2)	1	Δ WC	0.087	0.087	0.003

For Baseline analysis, independent variables introduced were for model 1: BMI and VAI and for model 2: WC and VAI

For percentages of changes analysis, independent variables introduced were for model 1: Δ BMI and Δ VAI and for model 2: Δ WC and Δ VAI

In the model 1 predicting baseline VAT, BMI was the first important predictor explaining 32% of variance while the second predictor VAI explained 6% of variance. Similar results for the prediction of baseline in the Model 2 where BMI has been replaced by WC.

For the prediction of Δ VAT, VAI was not a significant predictor and has been excluded from the final models.

BMI: body mass index, VAI: visceral adiposity index, VAT: visceral adipose tissue, WC: waist circumference.

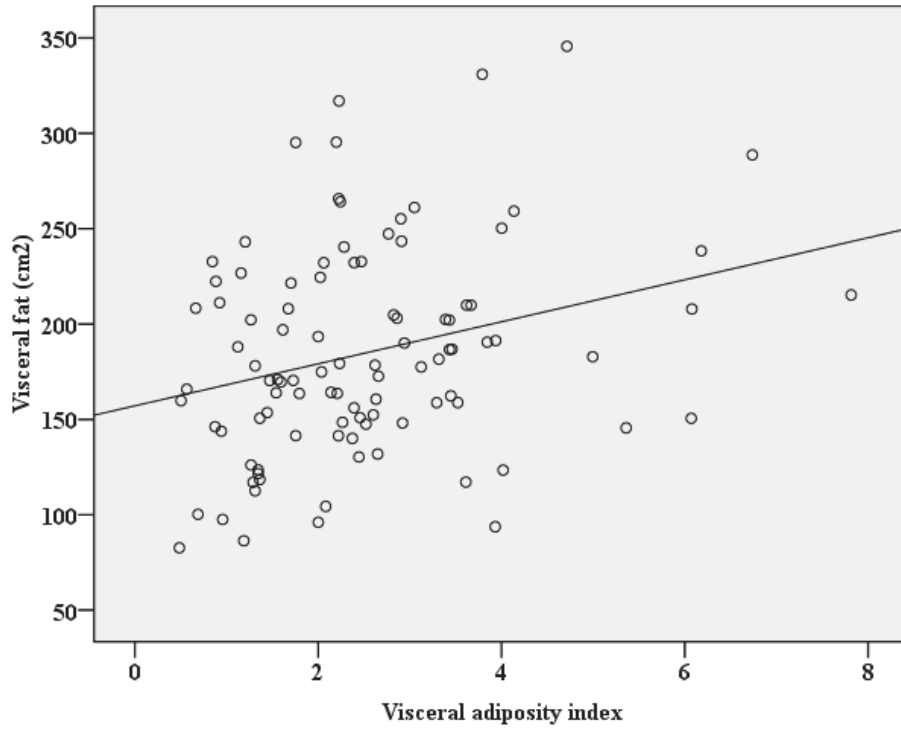


Figure 1: Correlation between baseline visceral fat and visceral adiposity index in obese and overweight postmenopausal women ($r=0.28$; $p < 0.01$).

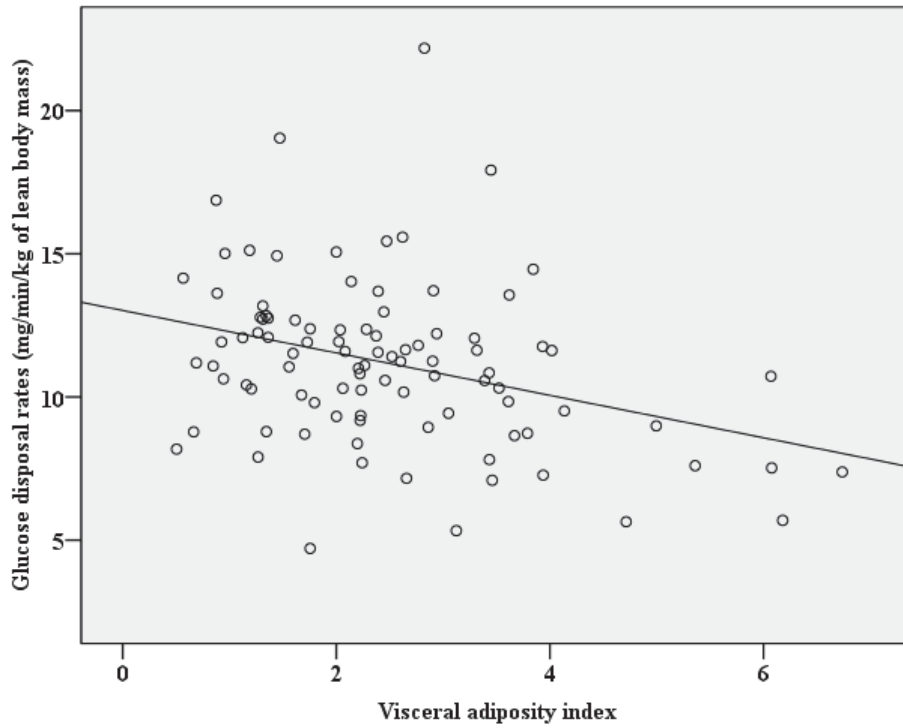


Figure 2: Correlation between baseline glucose disposal rates (insulin sensitivity) and baseline visceral adiposity index in obese and overweight postmenopausal women ($r=-0.33$; $p < 0.01$).

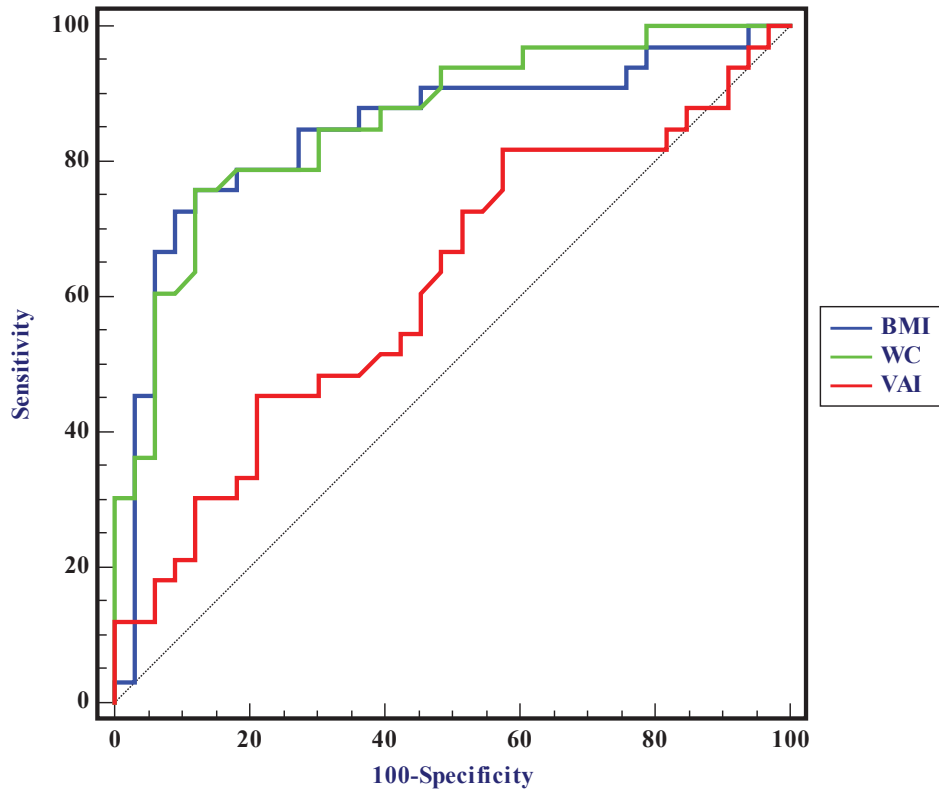


Figure 3: ROC curves of body mass index (BMI), waist circumference (WC) and visceral adiposity index (VAI) for the prediction of visceral fat (VAT) accumulation (n=66). AUC of VAI [0.61 (95 % CI 0.49 – 0.73)] was significantly different from BMI [0.84 (95 % CI 0.73 – 0.92); $p = 0.007$] and WC [0.86 (95 % CI 0.75 – 0.93); $p = 0.003$]. No significant difference between BMI and WC ($p=0.73$).

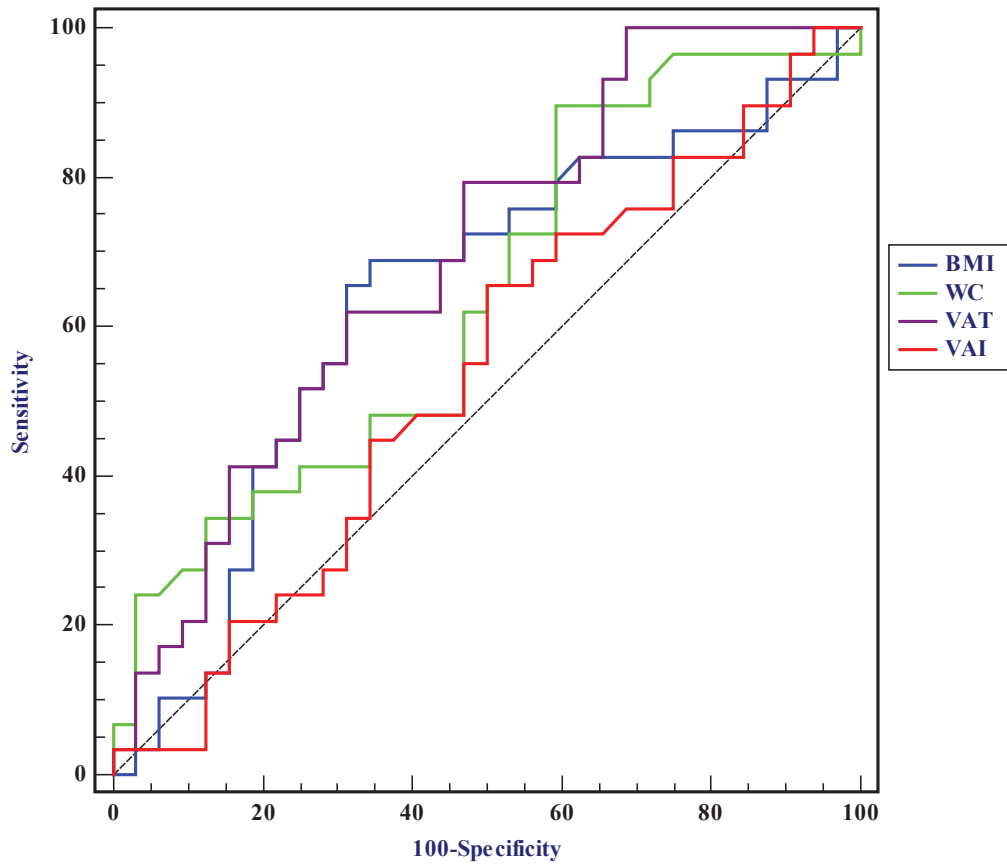


Figure 4: ROC curves of body mass index (BMI), waist circumference (WC), visceral fat (VAT) and the visceral adiposity index (VAI) for the prediction of insulin sensitivity (glucose disposal rates; n=66).

AUC of VAI [0.54 (95 % CI 0.40 – 0.66)] was not significantly different from BMI [0.63(95 % CI 0.50 – 0.75); $p = 0.32$], WC [0.64 (95 % CI 0.51 – 0.76); $p = 0.29$] or VAT [0.69 (95 % CI 0.56 – 0.80); $p = 0.10$].

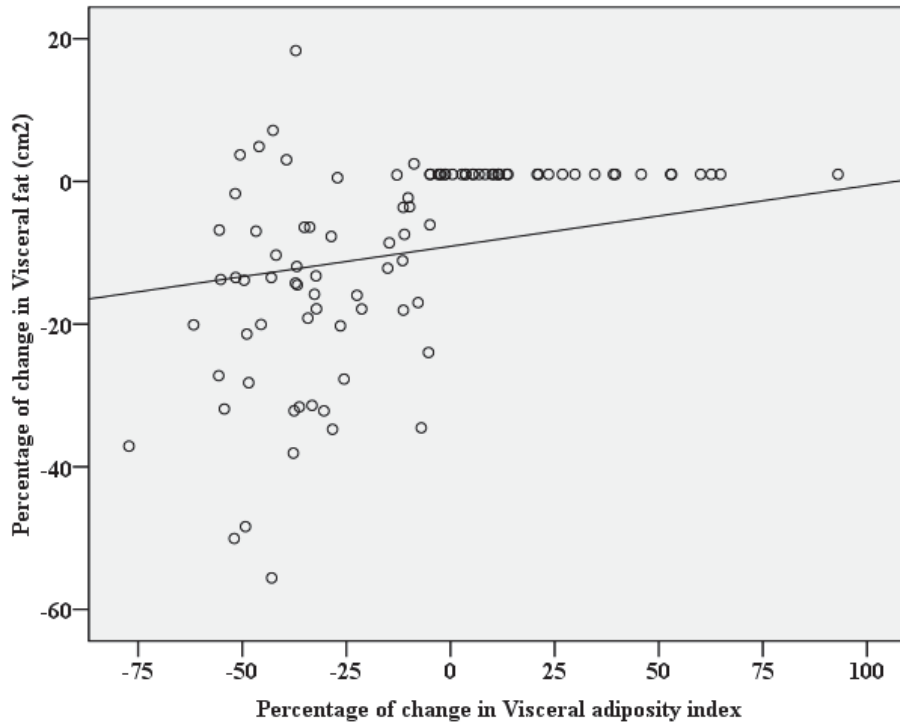


Figure 5: Correlation between percentages of percentage of changes in visceral adiposity index (VAI) and percentage of changes in visceral fat after the 6-month weight loss program in obese and postmenopausal women ($r=0.25$; $p<0.05$).

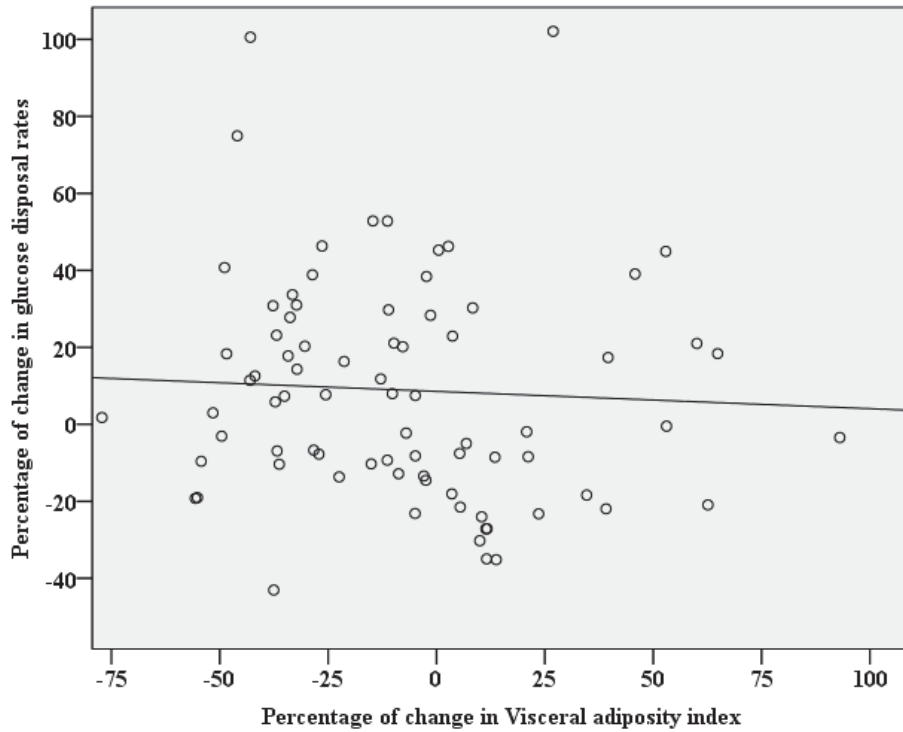


Figure 6: Correlation between percentage of changes in the visceral adiposity index and percentage of changes in glucose disposal rates (insulin sensitivity) after the 6-month weight loss program ($r=-0.16$; $p=0.15$).

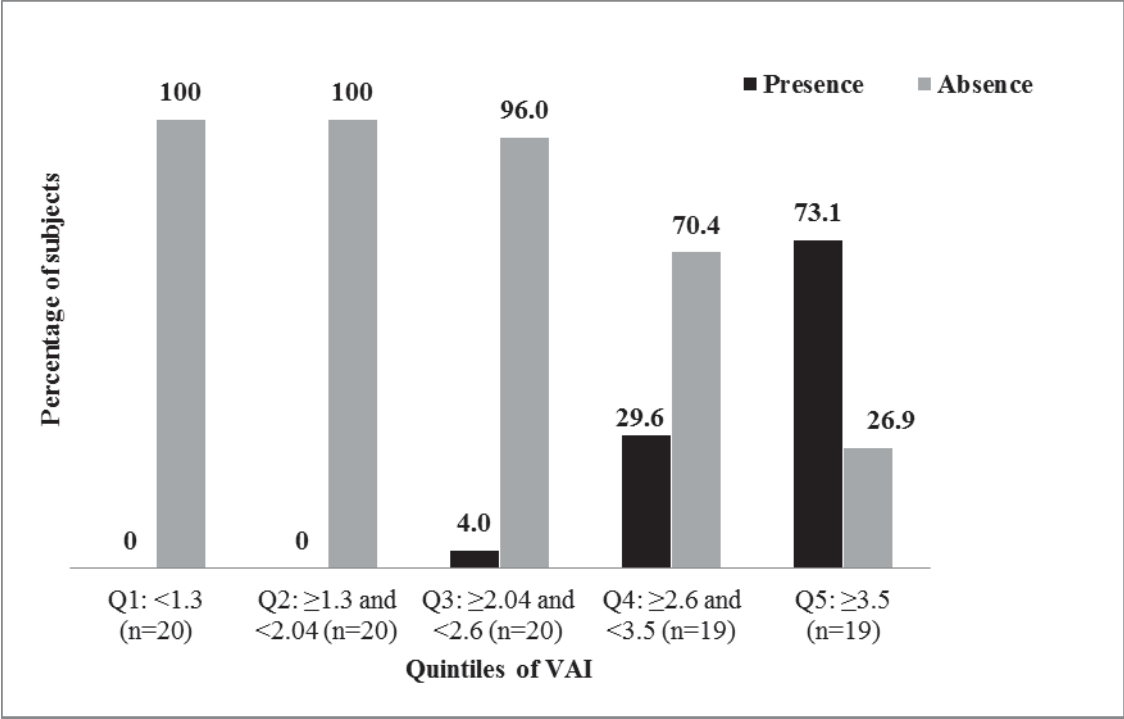


Figure 7: Relation between quintiles of VAI (visceral adiposity index) and presence of metabolic syndrome among overweight and obese postmenopausal women (p<0.001).

4.3 *Manuscrit #3 intitulé: Similar associations of total adiponectin and high molecular weight adiponectin with cardio-metabolic risk factors in a population of overweight and obese postmenopausal women: a MONET study. Horm Metab Res. 2010;42(8):590-4.*

Par **Elisha B**, Ziai S, Karelis AD, Rakel A, Coderre L, Imbeault P, Rabasa-Lhoret R.

Contribution des co-auteurs:

Elisha B: analyse statistiques, interprétation des résultats, rédaction du manuscrit

Ziai S, Karelis AD, Rakel A, et Coderre L : révision du manuscrit

Imbeault P: collecte des données et révision du manuscrit

Rabasa-Lhoret R: émission de l'hypothèse de recherche, révision du manuscrit

Le troisième manuscrit, basé sur une analyse secondaire, évalue la pertinence de mesurer la composante à haut poids moléculaire de l'adiponectine au lieu de l'adiponectine totale comme indicateur biologique du risque cardiométabolique. L'étude a été réalisée dans une population de femmes en surpoids ou obèses post-ménopausées et sédentaires. Ce manuscrit a été publié dans la revue scientifique *Hormone and Metabolism Research* (facteur d'impact 2012 : 2,121).

Similar Associations of Total Adiponectin and High Molecular Weight Adiponectin with Cardio-metabolic Risk Factors in a Population of Overweight and Obese Postmenopausal Women: A MONET Study

B. Elisha^{1,2,3}, S. Ziai^{1,2,3}, A. D. Karelis⁴, A. Rakel^{5,6}, L. Coderre^{2,7}, P. Imbeault⁸, R. Rabasa-Lhoret^{1,2,3,5,6}

¹ Department of Nutrition, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

² Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), Montreal, Quebec, Canada

³ Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montreal, Quebec, Canada

⁴ Department of Kinanthropology, University of Quebec at Montreal, Montreal, Quebec, Canada

⁵ Endocrinology Division, Department of Medicine, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁶ Centre de recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁷ Department of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

⁸ School of Human Kinetics, Faculty of Health Sciences, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

ABSTRACT

The aim of the study was to examine the association between total adiponectin and high molecular weight (HMW) adiponectin levels with cardio-metabolic risk factors in a population of sedentary, overweight, and obese postmenopausal women. Cross-sectional study was carried out on 55 nondiabetic sedentary overweight and obese postmenopausal women aged between 50 and 70 years. Insulin sensitivity was assessed by euglycemic-hyperinsulinemic clamp technique. Body composition and visceral fat were measured using dual X-ray absorptiometry and computed tomography, respectively. Other cardio-metabolic risk factors included: plasma lipids, hsC-reactive protein, energy expenditure (doubly labeled water), peak oxygen consumption, muscle strength (using weight training equipment) as well as total and HMW adiponectin. Correlations of total and HMW adiponectin with various cardio-metabolic risk factors were comparable. In addition, regression analysis results showed similar independent predictors of total and HMW adiponectin. Finally, the receiver operator characteristic (ROC) curves for total and HMW adiponectin to predict insulin sensitivity showed no difference between the areas under curve (AUC) (AUC total adiponectin=0.80 [95% CI: 0.66–0.95] versus AUC HMW adiponectin=0.76 [95% CI: 0.60–0.91], $p=0.36$). The present study indicates that HMW adiponectin does not seem to provide additional information than total adiponectin in relation to cardio-metabolic risk factors in overweight/obese postmenopausal women.

RÉSUMÉ

Le but de cette étude était de déterminer l'association entre l'adiponectine totale ainsi que l'adiponectine de haut poids moléculaire (HMW adiponectine) et les facteurs de risque cardiométaboliques au sein d'une population de femmes sédentaires, postménopausées en surpoids ou obèses. Une étude transversale a été conduite avec 55 femmes non diabétiques, sédentaires, postménopausées et âgées de 50 à 70 ans. La sensibilité à l'insuline a été évaluée par la technique du clamp euglycémique-hyperinsulinémique. La composition corporelle et le gras viscéral ont été déterminés respectivement par absorptiométrie biphotonique au rayon X et tomodensitométrie. Les autres facteurs de risques cardiométaboliques incluaient : l'adiponectine totale, le HMW adiponectine, les lipides plasmatiques, le protéine c-réactive hautement sensible, la dépense énergétique totale journalière (évaluée par la technique de l'eau doublement marquée), la consommation maximale en oxygène et la force musculaire (déterminée avec des équipements d'entraînement musculaires). La corrélation entre l'adiponectine totale et les facteurs de risque cardiométaboliques était similaire à celle du HMW adiponectine avec ces mêmes indicateurs. De plus, l'analyse de régression avait montré des prédicteurs indépendants similaires pour l'adiponectine totale et le HMW adiponectine. Finalement, l'analyse des courbes opérateur-receveur pour la prédiction de la sensibilité à l'insuline par l'adiponectine totale et le HMW adiponectine, respectivement, ne démontre pas de différence entre les aires sous la courbe (AUC) (AUC adiponectine totale=0,80 [95% CI: 0,66–0,95] versus AUC HMW adiponectine=0,76 [95% CI: 0,60–0,91], p=0,36). La présente étude permet de conclure que dans notre population de femmes postménopausées en surpoids/obèses la mesure du HMW adiponectine ne donne pas d'information supplémentaire par comparaison à la détermination de l'adiponectine totale.

INTRODUCTION

Adiponectin is one of the most abundant proteins produced by adipose tissue and its favorable biological functions range from insulin-sensitizing to anti-atherogenic properties [1] [2] [3] [4]. Furthermore, high circulating adiponectin levels may protect against adipose-related inflammation and the metabolic syndrome in lean as well as obese individuals [5]. Moreover, high adiponectin levels have been shown to be associated with a lower risk of cardiovascular diseases [6] and type 2 diabetes [7].

Adiponectin, in human serum forms a wide range of multimers from trimers (low molecular weight-LMW), hexamers (medium molecular weight-MMW) to high molecular weight (HMW) multimers [8]. Several studies published to date have evaluated associations between total adiponectin levels and cardio-metabolic risk factors [9] [10]. However, it has been suggested that assessment of total adiponectin levels may be insufficient and that analysis of the relative levels of the multimeric forms such as HMW should be undertaken in relation with metabolic complications [11]. In fact, human adiponectin gene mutations, which specifically impair the formation of HMW adiponectin, have consistently been associated with type 2 diabetes [12] [13]. However, controversies remain about the usefulness of considering the multimeric forms of adiponectin. For example, while some studies have shown that HMW adiponectin predicted the metabolic syndrome [14] [15] [16] and insulin resistance [16] [17] better than total adiponectin, others reported no significant differences [18] [19]. Thus, compared to total adiponectin, the additive value of direct measurement for HMW adiponectin concentration remains controversial. It is thus important to investigate the association of these two parameters with a large panel of cardio-metabolic risk factors. Therefore, the purpose of the present study was to examine the association between cardio-metabolic risk factors and total as well as HMW adiponectin levels in a population of sedentary, overweight, and obese postmenopausal women, a group at increased risk for developing type 2 diabetes [20] and cardiovascular disease [21].

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

The study sample consisted of 55 nondiabetic sedentary overweight and obese postmenopausal women aged between 50 and 70 years enrolled in the Montreal Ottawa New Emerging Team (MONET). The present study is a sub-study conducted on a sub-group of women for which both total and HMW adiponectin were available out of a total of 137 subjects tested at baseline of a weight loss program [22]. This study was approved by the University of Montreal ethics committee. After reading and signing the consent form, each participant was invited to the Metabolic Unit for a series of tests. Women were included in the study if they met the following criteria: cessation of menstruation for more than 1 year with a follicle-stimulating hormone level of 30 U/l or higher, sedentary for at least more than 3 months (<2 h a week of structured exercise), nonsmokers, free of known inflammatory diseases, no use of hormone replacement therapy, BMI of 27 kg/m² or more. Moreover, on physical examination or biological testing, all participants had no history or evidence of cardiovascular diseases, peripheral vascular diseases or stroke, diabetes (fasting serum glucose <7.0 mmol/l and 2 h post 75 g oral glucose tolerance test <11.0 mmol/l), orthopedic limitations, and medication that could affect cardiovascular function and/or metabolism. One month before testing, weight stability within ±2 kg was verified by monitoring body weight for each subject on a weekly basis at our laboratory. Because of this weight stabilization, 3 subjects displayed a body mass index (BMI) slightly less than 27 kg/m² on testing day. Methods for body composition (Dual X-ray absorptiometry and CT-scan), glucose disposal rates to measure insulin sensitivity (euglycemic hyperinsulinemic clamp, 3 h, insulin infusion at the rate of 75 mU·m⁻²·min⁻¹), blood samples (lipid profile, liver enzymes, hsCRP), fasting glucose and insulin as well as 2-h glucose levels (oral glucose tolerance test), energy expenditure (indirect calorimetry and doubly labeled water), muscle strength, and cardiorespiratory fitness (VO₂ peak) were determined as previously described [22] [23] [24] [25] [26].

Total and HMW adiponectin measurements

Adiponectin levels were measured in duplicate using a commercially available Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) kit (catalogue no. EZHADP-61 K & EZHMWA-64K; Linco Research) following manufacturer's directions. The concentrations were determined by using Synergy HT plate reader (Bio-tech, Montreal, Canada) and KC4 software. The mean intra-assay

CV were $2.9 \pm 2.1\%$ for total adiponectin and $3.3 \pm 3.1\%$ for HMW. The entire samples specific to a subject were assayed on the same plate to avoid inter-assay variance.

Statistical analysis

The data are expressed as mean \pm SD. We first verified the normality of the distribution of variables with a Kolmogorov–Smirnov test and found that cholesterol HDL (HDL-C), γ -glutamyltransferase (GGT), total adiponectin, and HMW adiponectin were not normally distributed. Therefore, we used the log transformed values (base 10) for these variables in the analysis. Pearson correlations were first performed to examine the relationship between total adiponectin and HMW adiponectin with cardio-metabolic risk factors. Moreover, a stepwise regression analysis was performed to identify predictors of total and HMW adiponectin. Independent variables considered in the final model for both total adiponectin and HMW adiponectin were HDL-C, visceral adipose tissue (VAT), and glucose disposal rates. Finally, receiver operating characteristic (ROC) curves for the prediction of insulin sensitivity by total adiponectin and HMW adiponectin were plotted. The comparisons of the areas under the curve were performed by student t-tests [27]. Statistical analysis was performed using SPSS for Windows (Chicago, IL, USA). Significance was accepted at $p < 0.05$.

RESULTS

Physical and metabolic characteristics of the 55 overweight and obese postmenopausal women are presented in [Table 1] , [2]. Pearson correlations between total adiponectin, HMW adiponectin as well as HMW/total adiponectin ratio with cardio-metabolic risk factors are presented in [Table 3]. Significant correlations were observed between both total and HMW adiponectin with HDL-C ($r=0.38$, $p<0.01$; $r=0.30$, $p<0.05$ respectively), total cholesterol/HDL-C ($r=-0.31$, $p<0.05$; $r=-0.35$ $p<0.01$, respectively) as well as glucose disposal rates ($r=0.41$, $p < 0.01$; $r=0.33$, $p < 0.05$, respectively). Moreover, no significant differences were found between total and HMW adiponectin after comparison of the correlation coefficients. Total adiponectin was also significantly correlated with VAT ($r=-0.27$, $p < 0.05$) and waist circumference ($r=-0.27$, $p < 0.05$) while HMW adiponectin correlated with HOMA ($r=-0.31$, $p < 0.05$). In addition, waist circumference was highly correlated with VAT ($r=0.71$, $p < 0.001$). No other significant associations were observed between total adiponectin or HMW adiponectin with the other cardio-metabolic variables. The correlation between total adiponectin and HMW

adiponectin was $r=0.73$, $p < 0.001$. Finally, the HMW/total adiponectin ratio showed a significant relationship only with apolipoprotein B ($r=-0.28$, $p < 0.05$).

Stepwise regression analysis was performed to identify independent predictors of total and HMW adiponectin. [Table 4] illustrates the summary of the model. Our results showed that HDL-C was the first predictor of total adiponectin, explaining 18% of the variance and glucose disposal rates was the first predictor of HMW adiponectin, explaining 14% of the variance. The second predictor for total adiponectin was glucose disposal rates explaining 9% of variance whereas the second predictor for HMW adiponectin was HDL-C explaining 7% of variance.

We performed a ROC analysis to quantify the power of total adiponectin as well as HMW adiponectin in predicting insulin sensitivity ([Fig. 1]). ROC curves for total adiponectin and HMW adiponectin levels were plotted in order to discriminate between subjects that were classified as insulin sensitive or as insulin resistant based on the upper and lower tertiles of glucose disposal rates. The areas under the curve (AUC) for total adiponectin and HMW adiponectin levels were then compared to determine which of the two had the better predictive power of insulin sensitivity. Total adiponectin AUC [0.80 (95% CI: 0.66–0.95)] was not significantly different from HMW adiponectin AUC [0.76 (95% CI: 0.60–0.91)]; $p=0.36$.

DISCUSSION

Higher adiponectin levels are associated with a lower risk of insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases in prospective studies of diverse populations [18].

The major finding in the present study was that in a population of overweight and obese postmenopausal women, correlations of total and HMW adiponectin with a wide range of cardio-metabolic risk factors were comparable. For example, we found similar significant correlations between total and HMW adiponectin with HDL-C, total cholesterol/HDL-C, and glucose disposal rates. In addition, no other significant correlations were observed between both forms of adiponectin with cardio-metabolic risk factors. Moreover, regression analysis results showed similar independent predictors of total and HMW adiponectin. Furthermore, the ROC curve performed showed that both total and HMW adiponectin could predict insulin sensitivity with the same efficacy. It should be noted that only few correlations varied between total adiponectin and HMW adiponectin. Indeed, we noted a significant association between visceral fat as well as waist circumference with total adiponectin but not with HMW adiponectin. Inversely, we

reported a significant association with HOMA and HMW adiponectin but not with total adiponectin. Finally, the HMW/total adiponectin ratio was only correlated with apolipoprotein B, suggesting that this ratio does not appear to provide additional information when compared to total adiponectin or HMW adiponectin. However, further studies are still needed to examine the usefulness of this ratio with cardio-metabolic risk factors.

Collectively, these observations support previous findings suggesting that HMW and total adiponectin levels do not differ in predicting the variance of insulin sensitivity [18] [19] and have comparable associations with a wide range of cardio-metabolic risk factors. Indeed, Komura et al. [19] reported that measurement of total and HMW adiponectin were equally useful in assessing cardio-metabolic risk among male patients with coronary artery disease. Similar to our results, the authors found that HDL-C was a predictor of both total and HMW adiponectin.

It should be noted that it is not our intention to convey the notion that a particular form of adiponectin may be superior to the other. A more prudent statement would be that, despite animal data suggesting that the HMW form of adiponectin may protect better against cardio-metabolic risk factors [28], in humans it may not be necessary to measure both total adiponectin and HMW adiponectin in studies investigating the relationships between adiponectin and cardio-metabolic risk factors. Studies investigating hard endpoints such as type 2 diabetes or cardiovascular event occurrence will provide a more definitive answer.

There are several limitations in the present study. First, our cohort is composed of nondiabetic sedentary overweight and obese postmenopausal women. Thus, our findings are limited to this population. Second, the characteristics of the cohort reflect strict inclusion and exclusion criteria. Third, we used a cross-sectional approach, which does not allow us to draw conclusions as to any causal associations. Despite these limitations, our results are strengthened by using gold-standard techniques to measure insulin sensitivity, body composition, visceral fat, and exercise capacity in a well-characterized group of overweight and obese postmenopausal women.

In conclusion, correlations of plasma total and HMW adiponectin with various cardio-metabolic risk factors were similar in overweight and obese postmenopausal women. This suggests that HMW adiponectin does not seem to provide additional information as compared to total adiponectin in order to evaluate cardio-metabolic risk in this population.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by grants from the Canadian Institute of Health Research New and Emerging Teams in Obesity (University of Montreal and University of Ottawa; MONET project). Antony D. Karelis, and Rémi Rabasa-Lhoret are supported by the Fonds de la recherche en santé du Québec. Rémi Rabasa-Lhoret holds the J-A. De Sève chair in clinical research.

REFERENCES

- 1 Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *End Rev* 2005; 26: 439–451
- 2 Whitehead J, Richards A, Hickman I, Macdonald GA, Prins JP. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diab Ob Met* 2006;8: 264–280
- 3 Koebnick C, Roberts CK, Shaibi GQ, Kelly LA, Lane CJ, Toledo-Corral CM, Davis JN, Ventura EE, Alexander K, Weigensberg MJ, Goran MI. Adiponectin and leptin are independently associated with insulin sensitivity, but not with insulin secretion or beta-cell function in overweight Hispanic adolescents. *Horm Metab Res* 2008; 40: 708–712
- 4 Krentz AJ, von Mühlen D, Barrett-Connor E. Adipocytokines, sex hormones, and cardiovascular risk factors in postmenopausal women: factor analysis of the Rancho Bernardo study. *Horm Metab Res* 2009;41: 773–777
- 5 Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Kozono H, Hara K, Ue K, Ogawa Y, Takakuwa T, Kohjiro S, Ue Y, Kazuyuki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Inv* 2006; 116: 1784–1792
- 6 Weiss M, Orvos J, Flyvbjerg A, Miserez AR, Frytsyk J, Sinnreich R, Kark JD. Adiponectin and lipoprotein particle size. *Diabetes Care* 2009; 32:1317–1319
- 7 Lindsay R, Funahashi T, Hanson R, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni A, Knowler W, Krakof J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360: 57–58
- 8 Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knopps A, Xiang AH, Utzschneider KM, Kahn SE, Olefsky JM, Buchanan TA, Scherer PE. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279:12152–12162

- 9 Chang LC, Huang KC, Wu YW, Kao HL, Chen CL, Lai LP, Hwang JJ, Yang WS. The clinical implications of blood adiponectin in cardio-metabolic disorders. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 353–366
- 10 Lu JY, Huang KC, Chang LC, Huang YS, Chi YC, Su TC, Chen CL, Yang WS. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci* 2008; 15: 565–576
- 11 Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R, Kadowaki T. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. *J Biol Chem* 2003; 278: 307–316
- 12 Guerre-Millo M. Adiponectin: An update. *Diabetes Metab* 2008; 34:12–18
- 13 Heidemann C, Sun Q, van Dam RM, Meigs JB, Zhang C, Tworoger SS, Mantzoros CS, Hu FB. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann Intern Med* 2008; 149: W307–W366
- 14 von Eynatten M, Lepper PM, Humpert PM. Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise program: comparative evaluation of three assays: response to Blüher et al. *Diabetes Care* 2007; 30: e67
- 15 Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes* 2006; 55: 249–259
- 16 Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H, Imai Y, Nagai R, Kadowaki T. Measurement of the high-molecular-weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 1357–1362
- 17 Kaser S, Tatarczyk T, Stadlmayr A, Ciardi C, Röss C, Tschoner A, Sandhofer A, Paulweber B, Ebenbichler CF, Patsch JR. Effect of obesity and insulin sensitivity on adiponectin isoform distribution. *Eur J Clin Invest* 2008;38: 827–834
- 18 Blüher M, Brennan AM, Kelesidis T, Kratzsch J, Fasshauer M, Kralisch S, Williams CJ, Mantzoros CS. Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays. *Diabetes Care* 2007; 30: 280–285
- 19 Komura N, Kihara S, Sonoda M, Kumada M, Fujita K, Hiuge A, Okada T, Nakagawa Y, Tamba S, Kuroda Y, Hayashi N, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y,

- Okamoto Y, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y.* Osaka CAD Group. Clinical significance of high-molecular weight form of adiponectin in male patients with coronary artery disease. *Circ J* 2008; 72: 23–28
- 20 *Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM.* Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2009;302: 179–188
- 21 *Jürimäe J, Jürimäe T, Ring-Dimitriou S, LeMura LM, Arciero PJ, von Duvillard SP.* Plasma adiponectin and insulin sensitivity in overweight and normal-weight middle-aged premenopausal women. *Metabolism* 2009; 58: 638–643
- 22 *Brochu M, Malita MF, Messier V, Doucet E, Strychar I, Lavoie JM, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R.* Resistance training does not contribute to improve the metabolic profile after a 6-month weight loss program in overweight and obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3226–3233
- 23 *Strychar I, Lavoie ME, Messier L, Karelis AD, Doucet E, Prud'homme D, Fontaine J, Rabasa-Lhoret R.* Anthropometric, metabolic, psychosocial, and dietary characteristics of overweight/obese postmenopausal women with a history of weight cycling: A MONET (Montreal Ottawa New Emerging Team) study. *Journal of the American Dietetic Association* 2009; 109: 718–724
- 24 *Karelis AD, Fontaine J, Messier V, Messier L, Blanchard C, Rabasa-Lhoret R, Strychar I.* Psychosocial correlates of cardiorespiratory fitness and muscle strength in overweight and obese post-menopausal women: a MONET study. *J Sports Sci* 2008; 26: 935–940
- 25 *Brochu M, Mathieu ME, Karelis AD, Doucet E, Lavoie ME, Garrel D, Rabasa-Lhoret R.* Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: A MONET study. *Obesity* 2008; 16: 1085–1093
- 26 *Messier V, Malita FM, Rabasa-Lhoret R, Brochu M, Karelis AD.* Association of cardiorespiratory fitness with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women: a Montreal Ottawa New Emerging Team study. *Metabolism* 2008; 57: 1293–1298
- 27 *Hanley JA, McNeil BJ.* A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839–843
- 28 *Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, Federspil G, Sechi LA, Vettor R.* Plasma adiponectin is decreased in non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2009; 152: 113–118

Table 1. Physical characteristics of the 55 overweight and obese postmeno- pausal women

Characteristics	Mean \pm SD	Range
Age (years)	57.9 \pm 4.3	50.7–68.7
Body mass index (kg/m ²)	32.5 \pm 4.8	26.1–48.5
Waist circumference (cm)	96.8 \pm 10.0	77.5–117.0
Lean body mass (kg)	42.7 \pm 6.9	32.7–61.0
Fat mass (kg)	38.7 \pm 9.4	23.9–73.1
Visceral adipose tissue (cm ²)	181.8 \pm 54.9	86.4–345.6
Subcutaneous adipose tissue (cm ²)	470.0 \pm 109.1	301.6–752.9
Resting metabolic rate (kcal/d)	1 323.6 \pm 181.2	1 037–1 820
Physical activity energy expenditure (kcal/d)	1 013.6 \pm 283.4	376.3–1 650.9
Total energy expenditure (kcal/d)	2 596.9 \pm 415.1	1 607–3 572
VO ₂ peak (ml/min/kg)	18.0 \pm 3.05	8.8–23.7
Muscle strength (kg/kg LBM)	3.5 \pm 1.04	1.7–6.5
Diastolic blood pressure	76.5 \pm 7.6	99–62
Systolic blood pressure	121.4 \pm 14.6	92–157

Values are mean \pm SD

Metabolic characteristics	Mean±SD	Range
Glucose disposal rates (mg/min/kg of LBM)	11.2 ± 2.6	4.9–16.6
HOMA	3.6 ± 1.6	1–9.2
Total cholesterol (mmol/l)	5.6 ± 1.0	3.1–8.0
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.5 ± 0.4	0.9–2.7

Table 2. Cardiometabolic characteristics of the 55 overweight and obese postmenopausal women

LDL-cholesterol (mmol/l)			3.3 ± 0.8			1.3–5.4
Triglycerides (mmol/l)			1.6 ± 0.8			0.5–4.0
Total cholesterol/HDL-cholesterol	Log total adiponectin		3.8 ± 0.9	Log HMW adiponectin		2.1–6.3
	r	p	r	p	r	p
BMI	0.09	0.504	0.02	0.909	0.06	0.652
Triglycerides/HDL-cholesterol			1.1 ± 0.7			0.2–3.2
Fasting insulin (µU/ml)			15.9 ± 6.7			2.2–39.5
Fasting glucose (mmol/l)			5.2 ± 0.6			4.1–6.8
2-H glucose (mmol/l)			6.6 ± 1.9			3.6–11.0
Alanine aminotransferase (UI/l)			27.46 ± 14.0			12–80
Aspartate aminotransferase (UI/l)			22.11 ± 7.4			14.0–45.0
γ-Glutamyltransferase (U/l)			28.07 ± 26.1			9.5–153.0
hsC-reactive protein (mg/l)			3.1 ± 2.7			0.3–14.6
Apolipoprotein B (g/l)			0.98 ± 0.25			0.35–1.72
Total adiponectin (mg/l)			11.6 ± 5.2			4.7–28.1
HMW adiponectin (mg/l)			4.7 ± 2.5			0.7–11.9
HMW/total adiponectin ratio			0.4 ± 0.1			0.06–0.6

Table 3. Pearson bivariate correlations (r and p values) between total, HMW, and ratio HMW/total adiponectin with cardio-metabolic characteristics

Waist circumference	-0.27	0.044	-.07	0.632	0.12	0.381
VAT	-0.27	0.046	-0.17	0.21	-0.012	0.889
Total cholesterol	0.06	0.667	-0.09	0.538	-0.14	0.309
LDL-C	-0.05	0.70	-0.22	0.12	-0.21	0.135
Log HDL-C	0.36	0.007	0.28	0.04	0.03	0.826
Triglycerides	-0.12	0.404	-0.07	0.614	0.04	0.763
Apolipoprotein B	-0.05	0.738	-0.25	0.064	-0.28	0.036
TC/HDL-C	-0.31	0.02	-0.35	0.009	-0.15	0.293
TG/HDL-C	-0.22	0.11	-0.17	0.22	-0.17	0.215
Fasting insulin	-0.24	0.08	-0.23	0.08	-0.15	0.288
Fasting glucose	-0.05	0.701	-0.077	0.578	-0.12	0.369
2-h glucose	-0.09	0.52	-0.49	0.72	-0.06	0.651
Glucose disposal rates	0.41	0.002	0.33	0.015	-0.09	0.573
HOMA	-0.22	0.10	-0.31	0.02	-0.23	0.094
hsCRP	0.008	0.96	-0.07	0.61	-0.18	0.198
AST	-0.19	0.17	-0.11	0.42	-0.06	0.678
ALT	-0.11	0.41	-0.15	0.29	-0.05	0.717
Log GGT	-0.06	0.68	-0.00	0.99	0.005	0.973
SBP	-0.008	0.953	-0.05	0.740	-0.07	0.589
DBP	0.04	0.777	-0.03	0.800	-0.11	0.404
RMR	-0.20	0.14	-0.17	0.22	-0.05	0.740
TEE	-0.16	0.25	-0.07	0.59	0.02	0.906
Muscle strength	-0.04	0.81	-0.11	0.558	0.05	0.740
VO ₂ peak	0.033	0.82	0.07	0.63	0.01	0.933

AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase, GGT: γ -glutamyltransferase; RMR: resting metabolic rate; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TEE: total energy expenditure; VAT: visceral adipose tissue

Table 4. Stepwise regression analysis regarding independent predictors of total and HMW adiponectin in overweight and obese postmenopausal women

--	--	--	--	--	--

Variables	Step	Independent variable	Partial r²	Cumulative r²	p-Value
Total adiponectin	1	Glucose disposal rates	0.161	0.161	0.003
	2	HDL-C	0.077	0.238	0.028
HMW adiponectin	1	HDL-C	0.126	0.126	0.009
	2	Glucose disposal rates	0.071	0.197	0.000

Independent predictors included in the model were the same for all dependent variables: HDL-C, VAT, hsCRP, glucose disposal rates and ApoB

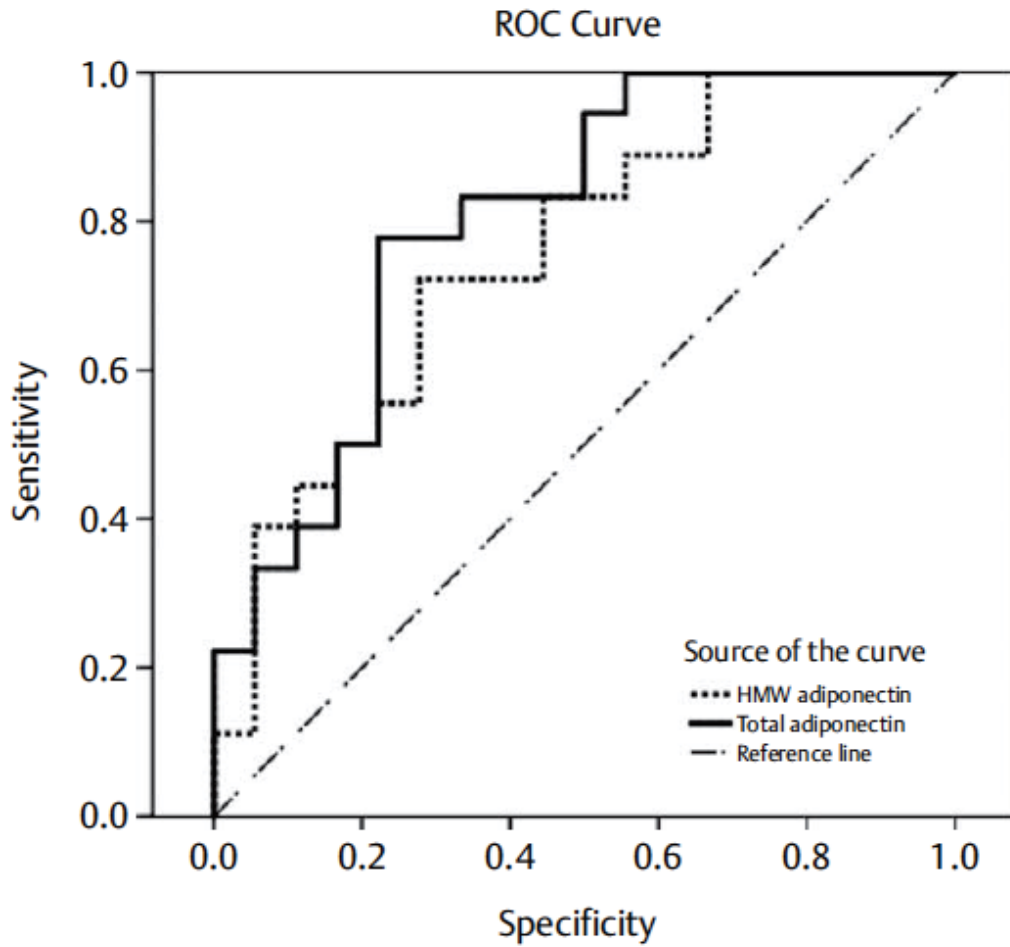


Figure 1. ROC curves of plasma total and HMW adiponectin levels for the prediction of insulin sensitivity (n=36). Total adiponectin AUC (0.80 (95% CI 0.66-0.95)) was not significantly different from HMW adiponectin (0.76 (95% CI 0.60-0.91) ; p=0.36).

4.4 *Manuscrit #4 intitulé: Effects of acute hyperinsulinaemia on total and high-molecular-weight adiponectin concentration in metabolically healthy but obese postmenopausal women: a Montreal-Ottawa New Emerging Team (MONET) study. Diabetes Metab. 2010;36(4):319-21*

Par **Elisha B**, Karelis AD, Imbeault P, Rabasa-Lhoret R.

Contribution des co-auteurs:

Elisha B: analyse statistiques, interprétation des résultats, rédaction du manuscrit

Karelis AD : révision du manuscrit

Imbeault P: dosage de l'adiponectine et révision du manuscrit

Rabasa-Lhoret R: émission de l'hypothèse de recherche, révision du manuscrit

Le quatrième manuscrit, basé sur une analyse secondaire, examine l'effet d'une hyperinsulinémie aiguë sur les concentrations en adiponectine totale ainsi que la composante à haut poids moléculaire. L'étude a été réalisée dans une population de femmes en surpoids ou obèses post-ménopausées et sédentaires ayant le phénotype d'«obèses en santé». Ce manuscrit a été publié dans la revue scientifique *Diabetes and Metabolism* (facteur d'impact 2015 : 3,267).

Effect of acute hyperinsulinemia on total and high molecular weight adiponectin concentration in metabolically healthy but obese postmenopausal women: a MONET study.

Belinda Elisha^{1,5}, Antony D. Karelis², Pascal Imbeault⁶ and Rémi Rabasa-Lhoret^{3,4,5,7}

¹*Department of Nutrition, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada,*

²*Department of kinanthropology, University of Quebec at Montreal, Montreal, Quebec, Canada,*

³*Endocrinology Division, Department of Medicine, centre hospitalier de l'université de*

⁴*Montréal, Montreal, Quebec, Canada,*

⁵*Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM), Montreal, Quebec, Canada,*

⁶*Montreal Diabetes Research Center (MDRC), Montreal, Quebec, Canada,*

⁷*School of Human Kinetics, Faculty of Health Sciences, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada.*

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to determine the differences and changes in total and high-molecular-weight (HMW) adiponectin levels among metabolically healthy but obese (MHO) postmenopausal women in response to acute hyperinsulinaemia.

Method: In this cross-sectional study, 55 non-diabetic overweight and obese postmenopausal women underwent a hyperinsulinaemic–euglycaemic clamp test to evaluate insulin sensitivity. Subjects within the upper tertile of insulin sensitivity were described as ‘MHO’ (n = 18), whereas those within the lowest tertile were considered ‘at risk’ (n = 18). Plasma total and HMW adiponectin levels were measured by ELISA at 0 (baseline), 90, 160 and 180 min during the clamp.

Results: At baseline and at all time points during the clamp, MHO individuals had significantly higher total and HMW adiponectin levels than at-risk subjects (AUC: total adiponectin = 2506 ± 1010 vs 1616 ± 830 ; HMW adiponectin = 909 ± 307 vs 604 ± 349 ; $P < 0.05$). In addition, a significant reduction in total adiponectin was observed at 160 min and 180 min in at-risk and MHO subjects, respectively, while HMW adiponectin significantly decreased at 160 min in at-risk subjects, and at 90 min as well as 160 min in MHO women.

Conclusion: MHO postmenopausal women had higher levels of plasma total and HMW adiponectin than at-risk subjects at baseline and during the clamp. Furthermore, significant decreases in total and HMW adiponectin were observed at certain time points in both the MHO and at-risk subjects.

RÉSUMÉ

Objectifs: Déterminer les différences et les variations de l'adiponectinémie totale et l'adiponectinémie de haut poids moléculaire (HMW) chez des femmes ménopausées obèses métaboliquement normales (MHO) en réponse à l'hyperinsulinémie aiguë.

Méthodes: Étude transversale. La sensibilité à l'insuline a été mesurée à l'aide du clamp euglycémique-hyperinsulinémique chez 55 femmes ménopausées non diabétiques, obèses ou en surpoids. Les femmes se trouvant dans le tertile des valeurs d'insulinosensibilité les plus élevées ont été considérées comme MHO (n = 18), tandis que celles du tertile des valeurs les plus basses ont été considérées comme « à risque » (n = 18). Les concentrations plasmatiques d'adiponectine totale et d'adiponectine de HMW ont été mesurées par méthode Elisa à 0, 90, 160 et 180 minutes du clamp.

Résultats: À tous les temps, les valeurs d'adiponectine totale et d'adiponectine de HMW étaient plus élevées chez les femmes MHO que les femmes « à risque » (AUC adiponectine totale = 2506 ± 1010 versus 1616 ± 830 et adiponectine HMW = 909 ± 307 versus 604 ± 349 ; $P < 0,05$). Par ailleurs, une réduction significative de l'adiponectinémie totale a été observée à 160 minutes et 180 minutes respectivement, pour les femmes « à risque » et MHO. L'adiponectine de HMW a diminué sensiblement à 160 minutes chez les femmes « à risque » comparativement à 90 et 160 minutes chez les femmes MHO.

Conclusion: Les femmes ménopausées obèses métaboliquement normales ont des concentrations plasmatiques d'adiponectine totale et d'adiponectine de HMW plus élevées avant et au cours du clamp que les femmes « à risque ». En outre, des diminutions significatives de l'adiponectinémie totale et de l'adiponectinémie de HMW ont été observées à certains points dans le temps pour les deux groupes.

INTRODUCTION

A unique subset of obese individuals has been described in the medical literature that appears to be protected or more resistant to the development of metabolic abnormalities associated with obesity (1). These individuals, now known as “metabolically healthy but obese” (MHO), despite having excessive body fatness, display a favourable metabolic profile characterized by high levels of insulin sensitivity, no hypertension as well as normal lipid, inflammation, hormonal and immune profiles (2,3). Despite a general clinical awareness of the MHO individual, there is only a rudimentary understanding of factors and mechanisms underlying this phenotype.

Higher levels of total and high molecular weight (HMW) adiponectin are associated with higher levels of insulin sensitivity and a decreased risk of type 2 diabetes (6). Furthermore, it has been demonstrated that total adiponectin levels could be reduced by acute hyperinsulinemia in lean healthy individuals but not in at risk obese subjects (7). These studies provide tantalizing evidence that total and HMW adiponectin may be associated with the favourable metabolic profile of MHO individuals. In fact, a recent study observed that MHO individuals presented higher levels of total adiponectin compared to at risk subjects (8). However, HMW adiponectin was not measured and the effect of hyperinsulinemia was not performed in that study. Therefore, the purpose of this study was to investigate at the plasma level the differences and effect of acute hyperinsulinemia in total and HMW adiponectin concentration among MHO individuals in obese and overweight postmenopausal women. We hypothesized that the MHO phenotype would be associated with higher plasma concentration of total and HMW adiponectin. In addition, MHO women would reduce more significantly total and HMW adiponectin concentration in response to acute hyperinsulinemia during a hyperinsulinemic-euglycaemic clamp.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

The study sample consisted of 55 non diabetic, non smoker, sedentary overweight and obese postmenopausal women aged between 50 and 70 years enrolled in the Montreal Ottawa New Emerging Team (MONET) weight loss project. Insulin was infused at the rate of 75 mU/m².min for 180 min (12). As previously described (3, 4), subjects were identified as MHO or “at risk” based on the upper and lower tertiles ($M \geq 12.38$ mg / min per kg of lean body mass (LBM) vs. $M \leq 10.6$ mg / min per kg of LBM) of insulin sensitivity as measured by the hyperinsulinemic-euglycaemic clamp technique. Adiponectin levels were measured at baseline, 90 min, 160 min

and 180 min during the hyperinsulinemic-euglycaemic clamp using a commercially available Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) kit (catalog no. EZHADP-61K & EZHMWA-64K; Linco Research) following manufacturer's directions. The mean intra-assay CV were $2.9 \pm 2.1\%$ for total adiponectin and $3.3 \pm 3.1\%$ for HMW. The entire samples specific to a subject were assayed on the same plate to avoid inter-assay variance. A non-paired Student's *t* test was used for the comparison between groups at baseline and during the clamp. A repeated measures ANOVA was used to detect hormonal changes with time within the clamp (0 vs. 90, 160, 170, 180 min) and between groups (MHO vs. at risk). Bonferroni test was used to detect for differences between basal vs. other times during the clamp. Significance was accepted at $P < 0.05$.

RESULTS

The physical and metabolic characteristics of MHO ($n = 18$) and "at risk" ($n = 18$) individuals are described as follows. Both groups of women were comparable with age (57.1 ± 3.9 vs. 58.7 ± 4.6 yrs), body mass index (32.9 ± 5.5 vs. 33.9 ± 5.1 kg/m²), fat mass (38.7 ± 9.4 vs. 39.2 ± 8.8 kg). By design, insulin sensitivity was significantly higher in MHO individuals compared to "at risk" subjects (13.9 ± 1.3 vs. 8.1 ± 1.5 mg / min / kg of LBM, respectively) ($P < 0.001$). In addition, as shown in table 1, total and HMW adiponectin levels at baseline, 90 min, 160 min and 180 min of the hyperinsulinemic-euglycaemic clamp were significantly higher in MHO individuals than "at risk" subjects ($P < 0.05$). Moreover, areas under the curve (AUC) of total and HMW adiponectin were significantly higher in MHO individuals than "at risk" subjects ($P < 0.001$). Finally, total and HMW adiponectin levels did not change significantly during the clamp in both groups.

CONCLUSION

Our study demonstrated that MHO individuals have higher total and HMW adiponectin levels at baseline and during the hyperinsulinemic-euglycaemic clamp. This could suggest that adiponectin forms may be implicated in the protective profile of MHO postmenopausal women. Previous studies has demonstrated that a relationship with insulin sensitivity and adipose cells size could explain preserved metabolic profile in MHO for potential reason : insulin resistance was related to an expanded population of small adipose cells and decreased expression of

differentiation markers (13). The findings of the present study are in line with some previous studies (11, 14) which also showed higher levels of total adiponectin in MHO individuals. We thus extend this concept to HMW. In addition, total and HMW adiponectin did not significantly change during the clamp for both MHO and at risk individuals. This suggests that MHO and at risk subjects do not respond differently during a hyperinsulinemia state. It should be noted that our findings are limited to a population of sedentary overweight/obese postmenopausal women without type 2 diabetes. Moreover, we used a cross-sectional approach, which does not allow us to conclude to any causal associations between insulin sensitivity and adiponectin forms in our cohort.

We thus extend reported higher total adiponectin plasma level to the HMW fraction as a characteristic of MHO patients; however the ability of acute hyperinsulinemia to reduce plasma adiponectin level is not different between MHO and at risk.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by grants from the Canadian Institute of Health Research New and Emerging Teams in Obesity (Université de Montréal and University of Ottawa; MONET project). Antony D Karelis, and Rémi Rabasa-Lhoret are supported by the Fonds de la recherche en santé du Québec. Rémi Rabasa-Lhoret holds the J-A De Sève chair in clinical research. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Richelsen B, Pedersen SB. Healthy obese subjects. Is weight loss treatment indicated? *Ugeskr Laeger*. 2009 Oct 19;171(43):3092-4.
2. Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA, Poehlman ET. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Mar;86(3):1020-5.
3. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul; 90(7):4145-50. Epub 2005 Apr 26.
4. Messier V, Karelis AD, Prud'homme D, Primeau V, Brochu M, Rabas-Lhoret R. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. *Obesity*. 2009. 2009 Oct 22. [Epub ahead of print]
5. Stefan N, Kantartzis K, Machann J et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Int Med*. 2008. 168 : 1609-1616.
6. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. *et al.* Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006. 116 :1784-1792.
7. Murdolo G, Hammarstedt A, Schmelz M, Jansson PA, Smith U. Acute hyperinsulinemia differentially regulates interstitial and circulating adiponectin oligomeric pattern in lean and insulin-resistant, obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Nov;94(11):4508-16. Epub 2009 Oct 9
8. Aguilar-Salinas CA, García EG, Robles L, Riaño D, Ruiz-Gomez DG, García-Ulloa AC, Melgarejo MA, Zamora M, Guillen-Pineda LE, Mehta R, Canizales-Quinteros S, Tusie Luna MT, Gómez-Pérez FJ. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Oct; 93(10):4075-9
9. St-Pierre DH, Karelis AD, Coderre L, Malita F, Fontaine J, Mignault D, Brochu M, Bastard JP, Cianflone K, Doucet E, Imbeault P, Rabasa-Lhoret R. Association of acylated

and nonacylated ghrelin with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):264-9.

10. McLaughlin T, Sherman A, Tsao P, Gonzalez O, Yee G, Lamendola C, Reaven GM, Cushman SW. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. *Diabetologia.* 2007 Aug;50(8):1707-15. Epub 2007 Jun 5
11. Weiss R, Taksali SE, Dufour S, Yeckel CW, Papademetris X, Cline G, Tamborlane WV, Dziura J, Shulman GI, Caprio S. The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3731-7. Epub 2005 Mar 29.

Table 1. MHO individuals compared to “at risk” subjects for total and HMW adiponectin levels during clamp hyperinsulenemic-euglycaemic clamp

Variables	At risk (n = 18)	MHO (n = 18)
	Mean ± SD	Mean ± SD
Total Adiponectin baseline	8.87 ± 3.81	13.97 ± 5.5*
Total Adiponectin 90 mn	9.69 ± 6.15	14.34 ± 6.6*
Total Adiponectin 150 mn	7.90 ± 3.96	13.38 ± 6.17*
Total Adiponectin 180 mn	8.60 ± 4.43	12.78 ± 5.03*
AUC total adiponectin	1616 ± 830	2506 ± 1010*
HMW Adiponectin baseline	3.50 ± 1.93	5.47 ± 2.60*
HMW Adiponectin 90 mn	3.30 ± 1.93	4.91 ± 2.09
HMW Adiponectin 150 mn	3.29 ± 1.97	4.80 ± 2.48*
HMW Adiponectin 180 mn	3.50 ± 2.1	5.33 ± 2.50*
AUC HMW adiponectin	604 ± 349	909 ± 387*

* Significantly different from “at risk” group ($P < 0.05$). † Significantly different from baseline ($P < 0.05$).

4.5 *Manuscrit #5 intitulé: Identification of insulin-sensitive obese vs. insulin resistant obese individuals: Evaluation of surrogates indices of insulin sensitivity. Accepté pour publication par Journal of Endocrinology and Hormones*

Par **Elisha B**, Bastard JP, Chabot K, Taleb N, Fellahi S, Disse E, Karelis AD, Prud'Homme D, Rabasa-Lhoret

Contribution des co-auteurs:

Elisha B: analyse statistiques, interprétation des résultats, rédaction du manuscrit

Chabot K, Fellahi S, Disse E, Karelis AD et Prud'Homme D, Taleb N : révision du manuscrit

Bastard JP et Rabasa-Lhoret R: émission de l'hypothèse de recherche et révision du manuscrit

Bastard JP, Karelis AD : collecte des données

Le cinquième manuscrit, basé sur une analyse secondaire, évalue la performance de plusieurs indices de sensibilité à l'insuline dans la classification des obèses «insulino-sensibles» versus les «obèses insulino-résistants». L'étude a été réalisée dans une population de femmes en surpoids ou obèses post-ménopausées et sédentaires. Ce manuscrit est accepté pour publication dans la revue scientifique *Journal of Endocrinology and Hormones*.

Title: Identification of insulin-sensitive obese vs. insulin resistant obese postmenopausal women: Evaluation of surrogate indices of insulin sensitivity.

Belinda Elisha^{a,b}, , Katherine Chabot^{a,b}, Soraya Fellahi^{c,d,e}, Nadine Taleb^{a,b}, Emmanuel Disse^f, Antony D. Karelis^g, Denis Prud'homme^{h,i}, Rémi Rabasa-Lhoret^{a,b} and Jean Philippe Bastard^{c,d,e}

^aDepartment of Nutrition, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

^bInstitut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), Faculty of Medicine, Department of medicine, Montreal, Quebec, Canada

^cAP-HP, Hôpital Tenon, UF Bio-marqueurs Inflammatoires et Métaboliques, Service de Biochimie et Hormonologie, Paris F75020, France

^dSorbonne Universities UPMC Paris 6, UMR_S 938 CDR-Saint-Antoine, F-75012, Paris, France

^eUniversity Hospital ICAN Institute, Paris, France

^fCentre de recherche en Nutrition Humaine Rhône Alpes, Lyon, France

^gDepartment of Exercise Science, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada

^hSchool of Human Kinetics, Faculty of Health Sciences, University of Ottawa, Ottawa, Canada

and ⁱInstitut de recherche de l'Hôpital Montfort, Ottawa, Canada

ABSTRACT

Introduction. Obesity often coexists with insulin resistance, which is related to cardiometabolic risk. However, some obese individuals exhibit comparable insulin sensitivity (IS) to that of normal-weight subjects, a state associated with a reduced cardiometabolic risk. We aimed to determine the efficacy of a panel of surrogate markers of insulin sensitivity (IS) for the identification of insulin sensitive obese (ISO) vs. insulin resistant obese (IRO) with similar total fat mass (FM) and body mass index (BMI).

Methods. This is a cross-sectional analysis among 144 overweight and obese post-menopausal women. IS was determined by the hyperinsulinemic-euglycemic clamp (HEC) and by surrogate indices such as Matsuda index, the simple index assessing insulin sensitivity using oral glucose tolerance test (SIisOGTT), Abdul-Ghani liver IS index, HOMA-IR and Abdul-Ghani muscle IR index.

Results. When using upper and lower quartiles values or the median as cut-off for IS determined by the reference HEC to define ISO vs. IRO, Matsuda index, SIisOGTT and Abdul-Ghani indices classification identified ISO vs. IRO individuals with similar FM and BMI. With HOMA-IR, the two groups were similar for FM and had borderline significant difference in BMI. Using, receiver operating characteristic curves, Matsuda index AUC was similar to that of SIisOGTT and both indices AUCs were significantly higher than Abdul-Ghani indices AUCs. The best cut-off value for the Matsuda index was 2.5 (83.1% specificity, 54.2% sensitivity) and 0.25 for SIisOGTT (64.8% specificity, 70.8% sensitivity).

Conclusion. Whole body IS indices, Matsuda and SIisOGTT indices seem to be reliable indices for the identification of ISO vs. IRO individuals.

Abbreviations

ALT, Alanine aminotransferase; ApoB, apolipoprotein-B; AST, Aspartate aminotransferase; AUC, Area under the curve, BMI, body mass index; CAO, the Complications Associated with Obesity; DBP, diastolic blood pressure; FLI, Fatty liver index; FM, total fat mass; GIR, glucose infusion rate; GGT, Gamma-glutamyl transpeptidase; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; HEC, hyperinsulinemic-euglycemic clamp; HOMA-IR, homeostasis model assessment- insulin resistance; hs-CRP, high sensitive c-reactive protein; IR, insulin resistance; IRO, insulin resistant obese; IS, insulin sensitivity; ISI, Insulin sensitivity index; ISO, insulin sensitive obese; LAP,

lipid accumulation product; LBM, lean body mass; MONET, the Montreal-Ottawa New Emerging Team; OGTT, oral glucose tolerance test; ROC, Receiver operating characteristic; SBP, Systolic blood pressure; SIisOGTT: simple index assessing insulin sensitivity using oral glucose tolerance test; TG, triglycerides; VAI, the visceral adiposity index; WC, Waist circumference

RÉSUMÉ

Introduction. L'obésité coexiste généralement avec la résistance à l'insuline et par suite une augmentation du risque cardiométabolique. Cependant, certains individus obèses démontrent une sensibilité à l'insuline (IS) comparable à celle des sujets de poids normal. Ces individus obèses auraient ainsi une réduction du risque cardiométabolique. Notre objectif était de déterminer l'efficacité d'une variété d'indicateurs indirects de l'IS pour l'identification des obèses sensibles à l'insuline (ISO) vs. les obèses résistants à l'insuline (IRO) pour une masse grasse totale (FM) et un indice de masse corporelle (IMC) comparable.

Méthodes: Il s'agit d'une étude transversale ayant inclus 144 femmes postménopausées en surpoids ou obèses. L'IS a été estimée par la technique du clamp euglycémique-hyperinsulinémique (HEC) puis par les indices indirects tels que l'index de Matsuda, le simple index de sensibilité à l'insuline utilisant le test de d'hyperglycémie provoquée par voie orale (SIisOGTT), l'indice de sensibilité à l'insuline du foie d'Abdul-Ghani, le HOMA-IR et l'indice de résistance à l'insuline du muscle d'Abdul-Ghani.

Résultats. Les extrêmes de quartiles puis les valeurs médianes ont été utilisés comme seuil pour l'IS tel que déterminée par le HEC afin de définir les individus ISO vs. IRO. Cette même classification a aussi été réalisée en utilisant les indices indirects d'IS. Avec le HOMA-IR, les deux groupes étaient similaires pour la FM avec une différence significative en ce qui concerne l'indice de masse corporelle (IMC). Pour les autres indices, les deux groupes étaient similaires en ce qui concerne la FM et l'IMC. En utilisant, les courbes opérateur-receveur, les aires sous la courbe (AUC) de l'index de Matsuda étaient similaires à celles du SIisOGTT et ces deux AUC étaient significativement supérieures à celles des deux indices d'Abdul-Ghani. La valeur seuil optimale de l'index de Matsuda était de 2,5 (83,1% spécificité, 54,2% sensibilité) et 0,25 pour le SIisOGTT (64,8% spécificité, 70,8% sensibilité).

Conclusion. Les indices d'IS globale tels que le Matsuda et le SIisOGTT semblent être des indices valables pour l'identification des individus ISO vs. IRO.

INTRODUCTION

Obesity is recognized as a worldwide epidemic (Haidar and Cosman 2011). The impact of excess body weight on public health is considerable, due to its association with a higher risk of type 2 diabetes, cardiovascular diseases and premature death (Adams et al. 2006). Insulin resistance (IR) defined as a reduced ability of insulin to undertake its biological effects on glucose, lipid and protein metabolism (e.g. glucose utilisation) in fat, muscle and liver (Lebovitz 2001), is a central component of cardiometabolic risk (Leiter et al.). However a sub-group of obese individuals who do not display IR, are characterized by a low prevalence of metabolic abnormalities and called Metabolically healthy but obese or insulin-sensitive obese (ISO) (Karelis et al. 2005). Identification of these individuals is interesting both for clinic and research since this obesity phenotype offers a unique ability to investigate the impact of IR on metabolic risk as it dissociates IR from its usual correlate: total fat mass (FM). For this reason, it is important to identify insulin-sensitive obese (ISO) vs. insulin -resistant obese (IRO) individuals despite comparable body mass index (BMI) and total FM. The European Group for the Study of IR (EGIR) analysis showed that nearly 25% of obese individuals (BMI >35 kg/m²) were insulin sensitive based on the reference method to measure IR: the euglycemic-hyperinsulinemic clamp (HEC) (Ferrannini et al. 1997). However, this method is not routinely used since it is time consuming, laborious and requires experienced staff (Antuna-Puente et al. 2011). Thus, in most studies, ISO individuals have been identified based on surrogate markers reflecting hepatic, muscle or global insulin sensitivity (IS) rather than using the gold standard HEC technique. The ability of these surrogate markers to discriminate ISO vs. IRO individuals (with similar total FM and BMI but showing a different IS and cardiometabolic profile) has not been investigated yet. Most of these indices are based on various mathematical combinations of fasting and stimulated insulin and glucose values to estimate global or predominantly regional tissue-specific (muscle or liver) IS and thus all formulas may capture differently the various aspects of multifaceted insulin actions (Antuna-Puente et al. 2011).

Therefore, in the present study, we sought to determine the efficacy of a panel of surrogate markers of IS when compared to the HEC for the identification of ISO vs. IRO individuals matched for BMI and total FM among a sample of well phenotyped post-menopausal overweight and obese women. We also investigated whether the classification using the extreme quartiles of IS will be different to the one using the median value of IS as cut-off.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

For the present secondary cross-sectional analysis, the cohort examined was pooled from baseline data of two lifestyle modification intervention studies in comparable populations. Participants to the two studies: *the Montreal-Ottawa New Emerging Team (MONET) Study* (N=137)(Brochu et al. 2009) and *the Complications Associated with Obesity (CAO) Study* (N=59) (Lavoie et al. 2010) were non-diabetic overweight and obese postmenopausal women. The studies were approved by the University of Montreal ethics committee. Subjects from both studies were recruited through newspaper advertisements and examined by our research team from 2003 to 2007. As described previously (Brochu et al. 2009, Lavoie et al. 2010), women were included in the two studies if they met the following criteria: 1) $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, 2) biological confirmation of the menopause status and no hormone replacement therapy, 3) physical activity levels $< 3\text{h}$ of structured exercises per week for the CAO study and $< 2\text{h}$ for the MONET study), 4) non-smokers and 5) free of known inflammatory disease. The exclusion criteria were as follows: 1) diabetes, 2) untreated thyroid disease, 3) chronic liver or renal disease, 4) asthma requiring therapy with steroids, 5) cardiovascular or peripheral vascular disease, 6) previous 3 months use of hormone replacement therapy, oestrogen, narcoleptics, steroids, or lipid-lowering or antihypertensive agents, 7) dyslipidaemia or hypertension requiring immediate medical intervention, 8) history of alcohol or drug abuse, 9) abnormal blood laboratory values (haematocrit < 32 or $> 48\%$; creatinine $> 130 \mu\text{mol/l}$), 10) use of drugs or medications to stimulate weight loss, psychoactive drugs and adrenergic agonists by any route, 11) body-weight fluctuation $\pm 3\text{kg}$ in the last 3 months ($\pm 2\text{kg}$ for the MONET study) and 12) known history of inflammatory disease as well as cancer.

Among the 196 subjects recruited in the two studies, 144 subjects had a complete set of baseline data for the oral glucose tolerance test (OGTT) and the HEC clamp and were thus included in the present analysis.

Oral glucose tolerance test

A 2-hour 75-g OGTT was performed after 12 hours of fasting according to the guidelines of the American Diabetes Association (Sacks et al. 2011). Blood samples were collected at 0, 30, 60, 90 and 120 min. Plasma glucose was measured on the COBAS INTEGRA 400+ (Roche Diagnostic,

Montreal, Canada). Radioimmunoassay kits (RIA, Medicorp, Montreal, Canada) were used to measure insulin levels in duplicate.

Fasting and OGTT-derived indices of IS

The fasting and OGTT-derived IS indices were calculated as previously published (Table 1) (Matthews et al. 1985, Matsuda and DeFronzo 1999, Katz et al. 2000, Abdul-Ghani et al. 2007, Bastard et al. 2007, Tousignant et al. 2008). The simple index assessing IS using OGTT (SIisOGTT) was previously developed and validated using data from 107 participants of the present study (Bastard et al. 2007). Among the overweight and obese postmenopausal women, the SIisOGTT was highly correlated with whole body insulin sensitivity assessed by HEC (Bastard et al. 2007). The ISI-Matsuda index is a composite estimate of both hepatic and muscle IS, which was correlated with whole-body IS determined by the HEC among men and women with a wide range of BMI and varying degrees of glucose tolerance (Matsuda and DeFronzo 1999). The Homeostasis Model of Assessment - IR (HOMA-IR) which derived from fasting insulin and glucose levels reflects rather hepatic IS (Matthews et al. 1985). In addition, Abdul-Ghani *et al.* proposed an hepatic IS index estimating both basal and OGTT-suppressed hepatic glucose production and a muscle IS index calculated as the rate of glucose decline from peak to nadir during OGTT and reflecting both muscle glucose uptake and insulin secretory response to hyperglycemia (Abdul-Ghani et al. 2007).

Hyperinsulinemic-euglycemic clamp

IS was assessed by the HEC technique (DeFronzo et al. 1979). Details on the technique have been previously described (Tousignant et al. 2008, Brochu et al. 2009). Briefly, at baseline 3 blood samples were taken over 40 min, after which insulin was infused at a prime constant rate of 75 mU/m²·min for 180 min. Plasma glucose was measured every 5-10 min with a glucose analyzer and maintained at the fasting level using variable infusion rates of 20% dextrose. IS was measured as glucose infusion rate (GIR) during the last 30 min of the steady state of the clamp and expressed as milligrams of infused glucose per minute per kilogram of lean body mass (mg/min/kg of LBM).

Body composition and body fat distribution

As previously described (Karelis et al. 2005, Messier et al. 2008, Lavoie et al. 2010), body weight, LBM and total FM were measured using dual-energy x-ray absorptiometry (General Electric Lunar Corporation version 6.10.019, Madison, WI). A wall stadiometer (Perspective

Enterprises, Portage, MI) was used to measure standing height. BMI was calculated as follows: $BMI (kg/m^2) = [body\ weight/height^2]$. Waist circumference (WC) was measured with a non-extendable linear tape measure at the mid-distance between the lowest rib and the iliac crest (Strychar et al. 2009).

Visceral fat measurement and estimation

A GE High Speed Advantage CT-scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) was used to measure visceral fat (VAT) area expressed in cm^2 . The subjects were examined in supine position with both arms stretched above their head. The position of the scan was established at L4-L5 vertebral disc using a scout image of the body. VAT area was quantified by delineating the intra-abdominal cavity at the internal most aspect of the abdominal and oblique muscle walls surrounding the cavity and the posterior aspect of the vertebral body. The cross-sectional areas of adipose tissue were highlighted and computed with an attenuation range of - 190 to - 30 Hounsfield Units (HU). VAT distribution was estimated by the visceral adiposity index (VAI) as: $VAI = (WC/36.58+1.89*BMI)*(TG/0.81)*(1.52/HDL-C)$ (Amato et al. 2010).

Biochemical measurements

After 12 hours overnight fast, venous blood samples were collected. Fasting total cholesterol, HDL-C, triglycerides (TG), apolipoprotein-B (ApoB), and liver enzymes were measured as previously described (Karelis et al. 2005, 2008, Brochu et al. 2008, Messier et al. 2008, Strychar et al. 2009, Lavoie et al. 2010, 2012). Serum high-sensitivity c-reactive protein (hs-CRP) was assessed by immunonephelometry on an Image analyser (Beckman Coulter). Using TG levels and WC measurement, we calculated the lipid accumulation product ($LAP = (WC - 58) * TG$), which was suggested as a novel index of lipid over accumulation among adult to predict the risk of metabolic syndrome (Kahn and Valdez 2003). According to previous studies, the LAP is better than BMI for diabetes and cardiovascular risk prediction (Kahn 2006) and has been associated with increased mortality in normal weight postmenopausal women (Wehr et al. 2011). Hepatic fat accumulation was estimated using the fatty liver index ($FLI = (e^{0.953*\log(TG) + 0.139*BMI + 0.718*\log(ggt) + 0.053*WC - 15.745}) / (1 + e^{0.953*\log(TG) + 0.139*BMI + 0.718*\log(ggt) + 0.053*WC - 15.745}) * 100$), which is an equation based on BMI, WC, TG and GGT. The FLI algorithm has been developed and validated against liver ultrasonography results among 216 subjects with and 280 without

suspected liver disease. The index had an accuracy of 0.84 (95%CI 0.81–0.87) for fatty liver detection. A FLI < 30 rules out and a FLI \geq 60 rules in fatty liver (Bedogni et al. 2006).

Statistical analyses

The data were expressed as mean \pm SD. Subjects were classified into quartiles, according to HEC results and then using each of the surrogates IS indices. IRO and ISO individuals were defined as those categorised in the lowest and upper IS quartile, respectively. Student's *t*-test was used for comparisons between groups (ISO vs. IRO). We determined the best fitting surrogate IS indices to discriminate ISO and IRO individuals with similar BMI and total FM, using HEC results as the reference method for categorisation. After that, we determined whether median cut-off values were just as much discriminating, as extreme quartile values to categorize ISO and IRO individuals. Thus, the best discriminating surrogate indices for IS quartile categorisation were tested for median categorisation. Finally, we used a Receiver operating characteristic (ROC) curves analysis to determine the sensitivity and the specificity of each surrogate IS indices to identify IRO individuals, using HEC as the reference method. Area under the curve (AUC) ROC comparisons were performed using Student's *t*-test (Hanley and McNeil 1983). Statistical analysis was performed using SPSS Version 17.0 for Windows (Chicago, IL, USA) and MedCalc Version 11.6.1.0 (Mariakerke, Belgium). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Physical and metabolic characteristics of the 144 participants are described in Table 2. Classification of ISO vs. IRO individuals according to quartiles of HEC results, whole body IS indices (SIisOGTT and Matsuda) and muscular IS index (Abdul-Ghani) are presented in Table 3. Using classification according to the HEC results, ISO and IRO individuals exhibited similar BMI (ISO: 32.4 ± 4.3 kg/m², IRO: 33.9 ± 3.4 kg/m²; $p=0.19$) and total FM (ISO: 38.9 ± 7.3 kg, IRO: 41.3 ± 7.4 ; $p=0.16$). Similar results were obtained with SIisOGTT, Matsuda Index and Abdul-Ghani muscle IR index. On the other hand, the IS classification based on HEC demonstrated that ISO individuals displayed significantly lower WC (ISO: 101.0 ± 7.3 cm, IRO: 108.1 ± 8.9 cm; $p=0.001$) and VAT area (ISO: 172.9 ± 50.8 cm², IRO: 222.5 ± 59.5 cm²; $p<0.001$). Classification based on the SIisOGTT or the Matsuda Index quartiles showed similar results.

However, using the classification of IS according to the Abdul-Ghani muscle IR index, groups were comparable for WC ($p=0.13$) even though IRO individuals displayed significantly higher VAT area than ISO individuals ($p<0.001$).

Considering glucose homeostasis, fasting insulin and 2h-OGTT glucose and insulin levels were significantly lower in ISO vs IRO individuals defined with HEC results, SIisOGTT, Matsuda or Abdul-Ghani muscle IR indices. However, fasting glucose was lower in ISO individuals only when ISO was defined using SIisOGTT or Matsuda index. ISO individuals displayed more favourable lipid and inflammatory profiles than IRO individuals. No significant difference was observed for systolic and diastolic blood pressure whatever the quartiles classification. Elevated alanine aminotransferase (ALT) values were observed in IRO individuals defined with HEC results or global IS indices. Finally, ISO individuals demonstrated significant lower FLI, LAP and VAI compared to IRO individuals whatever the quartiles classification.

Table 4 shows ISO vs. IRO classification according to liver IS surrogate indices. Using the HOMA-IR index, IS groups displayed similar FM but different BMI ($p=0.047$). Similar differences in cardiometabolic parameters between ISO and IRO individuals were observed with the Abdul-Ghani liver IS index and HEC results quartiles classifications except for fasting and 2h-OGTT glucose. As shown in the Table 5, individuals were then defined as ISO and IRO depending on the median cut-off value of HEC results, Matsuda index, SIisOGTT and Abdul-Ghani muscle and liver index. ISO and IRO individuals were matched for BMI, total FM as well as for WC whatever the median value classification but ISO individuals displayed significantly lower VAT area than IRO individuals (from $p<0.05$ to $p<0.001$). Cardiometabolic markers differences observed in quartile value classification (Table 3 and 4) remain significant between ISO and IRO individuals whatever the median value classification.

A ROC curve analysis was performed (Figure 1) to determine the ability of IS surrogate indices to discriminate ISO vs. IRO individuals using HEC as the reference method and the median GIR value as cut-off (median=11.59 mg/min/kg of LBM). Matsuda and SIisOGTT ROC AUCs were similar (0.73 ± 0.04 and 0.74 ± 0.04 ; $p=0.57$, respectively) and significantly higher than Abdul-Ghani liver and muscle indices AROCs (0.65 ± 0.05 and 0.63 ± 0.05 , respectively), which were equivalent ($p=0.62$). The best cut-off values were 2.5 for Matsuda index (sensitivity: 54.2% and specificity: 83.1%) and 0.26 for SIisOGTT (sensitivity: 70.8% and specificity: 64.8%).

DISCUSSION

The aim of the present investigation was to determine the ability of surrogate indices of IS to identify ISO vs. IRO individuals in a postmenopausal overweight and obese women population with similar BMI and total FM but with a large variation in IS according to the classification obtained using the gold standard HEC technique.

Comparison of ISO vs IRO individuals is useful to investigate cardiometabolic risk markers abnormalities related to IR regardless of the confounding effect of major differences in weight/adiposity. The relationship between body fat distribution and IS is well established. It was demonstrated in a sample of morbidly obese individuals ($BMI = 45 \pm 1.3 \text{ kg/m}^2$) that independently of BMI and total FM, increased VAT area was associated with IRO obesity (Klötting et al. 2010). Accordingly, the LAP index was significantly higher in IRO than ISO individuals. Indeed, LAP has been demonstrated to be closely related to IR and reflect increase in WC and TG over time (Xia et al. 2012). We also found that IRO individuals presented significantly higher fat accumulation in the liver as estimated by FLI than ISO individuals.

Using HOMA-IR to define the quartile of IRO individuals, we observed that IRO and ISO individuals were not matched for BMI and total FM indicating that differences observed in cardiometabolic risk markers could be partly attributed to the difference in FM between groups. The HOMA-IR is a simple surrogate index of IR requiring only fasting insulin and glucose levels. Due to its simplicity, this index is widely used to estimate IR for research purposes and in clinical practice. Using a HOMA-IR cut-off value ≥ 2.5 , Calori *et al.* (Calori et al. 2011) categorized ISO and IRO individuals with similar BMI. However, IRO individuals were older, and 28% had type 2 diabetes. In another study using the same HOMA-IR cut-off value, ISO and IRO individuals' categorization led to significant different BMI between groups (Kuk and Ardern 2009). For both studies, neither sex nor FM measurements were considered to match the individuals. Discrepancies between results might be due to differences between studies samples and the absence of standardisation for insulin assay (Antuna-Puente et al. 2011). Categorization of ISO and IRO individuals using quartiles of Abdul-Ghani liver IS index values, led to similar BMI and body FM between groups. These anthropometric parameters are not included in the index formula. Thus, Abdul-Ghani liver IR index is probably a relevant liver IS surrogate index to identify hepatic IR among obese individuals independently of fat mass.

The Abdul-Ghani muscle IR index demonstrated a good ability to discriminate ISO vs. IRO groups for comparable BMI and total FM. Muscle is considered as the major site of insulin-stimulated glucose uptake and has an important contribution to GIR (Kahn and Flier 2000). We then speculated that the accumulation of ectopic lipids in muscle could have impaired insulin signalling and lead to IR (Kelley and Mandarino 2000).

The two whole body IS surrogate indices showed a reasonable ability to define ISO vs. IRO individuals matched for BMI and total FM. Using a ROC analysis, these IS indices exhibited better performance than Abdul-Ghani liver and the muscle IS indices to identify IRO individuals. The higher sensitivity and specificity of SIisOGTT could be due to the fact that this index has been developed and validated against the HEC results in 107 participants included in the present study cohort. However, the Matsuda index, which validation was determined in another cohort, showed similar results as the SIisOGTT. Moreover, it is interesting to note that both SIisOGTT and Matsuda index have been recently proposed as reliable index to predict IS in non-diabetic population (Pisprasert et al. 2012). In our study, IRO individuals demonstrated higher estimated liver fat accumulation than ISO individuals. A previous cross-sectional investigation showed that ISO individuals had less liver fat (direct measure) than IRO subjects and the two groups were distinguished on the basis of lipid accumulation in liver but not subcutaneous or visceral fat (Stefan et al. 2008). Moreover, Fabbrini and et al. (Fabbrini et al. 2009), reported that intrahepatic triglyceride content was associated to IR and increased TG secretion. Surprisingly, we found that liver IR indices were less effective than the muscle and whole body indices to differentiate these two groups. Our results could be explained by a possible disconnection between liver fat and IS. It should also be emphasized that we performed the HEC technique using relatively high dose of insulin. Thus, our measurement of whole body insulin probably reflected more skeletal muscle than liver glucose utilization. Indeed, HEC performed with classical low insulin rate (i.e. 40 MU/m²/min) are more likely to show liver IS.

The correlation of adipokines such as adiponectin, resistin and leptin with visceral obesity as well as IR is now well established. We could therefore speculate that the prediction of IS/IR by the surrogate indices of IR might be strengthened by adding those biomarkers in the algorithms. Indeed, a recent sub study using as sample of postmenopausal overweight and obese women from the MONET population has shown promising results by using indices integrating

adipokines to estimate IR/IS (Vatier et al. 2017). However, future studies are needed on a wider scale and more diverse populations to validate those indices.

We acknowledge several limitations of our study. IS indices were used to discriminate ISO vs. IRO groups of individuals without allowing defining single individuals as IS or IR obese. Our sample was composed of non-diabetic, obese and overweight postmenopausal women, limiting our conclusions to this population. Indeed, we identified cut-off points for Matsuda and SlisOGTT indices but they need to be confirmed by independent research teams in other cohort of subjects including men and using other reliable insulin measurement's kits allowing the surrogate indices calculation. Nevertheless, such "biological tool" is particularly interesting in non-diabetic overweight and obese subjects susceptible to be ISO or IRO. We performed HEC with high dose of insulin and therefore might be more consistent with muscle glucose disposal rate. However, many previous studies found similar excellent correlation between HEC tests with lower insulin infusion dose and the best surrogate indices highlighted in the present study (Patarrão et al. 2014). In addition, most indices used are based on stimulated glucose and insulin concentrations and thus results can be confounded by endogenous insulin secretion as well as variable insulin clearance. However, this is also the case for fasting indices whose do not permit to clearly make the difference in IR, IS and insulin clearance, which are all inter-related in insulin resistance subjects. Hepatic fat infiltration has been estimated and not directly measured. Moreover, it should be stressed that the cut-off numerical values of Matsuda and SlisOGTT indexes reported in this paper are valid only in our lab. Both Matsuda and SlisOGTT indices heavily depend on insulin concentration values, and unfortunately the insulin assay is still not standardized (Borai et al. 2010). Thus, validating cut-off values will need both the standardization of insulin assay as well as prospective cohorts with accepted cardiometabolic end-points. It should also be noticed that we do not have a comparison group of a non-obese non-diabetic healthy postmenopausal women. Thus whether the ISO group based on HEC technique displayed similar insulin sensitivity with such control group remains to be clarified. However, in a previous independent study among non obese non diabetic healthy individuals, authors found similar mean value of glucose infusion rates when compared to our ISO group (Pisprasert et al. 2012). Finally, the cross-sectional design of our study does not allow to determine any causal association between the IS status and related cardiometabolic risk markers independently of BMI and total FM. Longitudinal studies may improve this point in the future. Nevertheless, our results

are strengthened by the use of gold standard HEC for IS measurement as well as CT-scan for VAT quantification.

In conclusion, our results confirmed that despite similar BMI and total FM, IRO patients exhibited more VAT accumulation and cardiometabolic risk markers than ISO individuals. Moreover, some surrogate indices of IS/IR are not valid index to identify ISO and IRO individuals because the presence of cardiometabolic risk factors need to be assessed independently of BMI and total fat mass. In our sample of postmenopausal obese and overweight women, despite some limitations, whole body surrogate indices of IS are more in line with the classification based on the golden-standard GIR results compared to regional IS surrogates indicators.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Design and conduct the study: **BE, DP, RRL, JPB**

Data collection and analysis: **BE, KC, NT, ADK, DP, RRL**

Data interpretation: **BE, KC, SF, NT, ED, RRL, JPB**

Manuscript writing: **BE, KC, RRL, JPB**

FUNDING

Funding was obtained from CIHR (MONET project) & Genome Canada (CAO project) operating grants as well from the J-A DeSève research chair awarded to RRL. BE is supported by a Vanier scholarship. KC is supported by a CIHR scholarship. RRL is supported by a FRQ-S (Fonds de Recherche en Santé du Québec) scholarship.

ACKNOWLEDGEMENTS

We sincerely thank patients for their participation in this study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

STATEMENT OF HUMAN RIGHTS

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

STATEMENT OF INFORMED CONSENT

Informed consent was obtained from all patients for being included in the study.

REFERENCES

- Abdul-Ghani, M.A., Matsuda, M., Balas, B., and DeFronzo, R.A. 2007. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* **30**(1): 89–94. doi:10.2337/dc06-1519.
- Adams, K.F., Schatzkin, A., Harris, T.B., Kipnis, V., Mouw, T., Ballard-Barbash, R., Hollenbeck, A., and Leitzmann, M.F. 2006. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N. Engl. J. Med.* **355**(8): 763–78. doi:10.1056/NEJMoa055643.
- Amato, M.C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., and Galluzzo, A. 2010. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* **33**(4): 920–2. doi:10.2337/dc09-1825.
- Antuna-Puente, B., Disse, E., Rabasa-Lhoret, R., Laville, M., Capeau, J., and Bastard, J.-P. 2011. How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes Metab.* **37**(3): 179–88. doi:10.1016/j.diabet.2011.01.002.
- Bastard, J.P., Vandernotte, J.M., Faraj, M., Karelis, A.D., Messier, L., Malita, F.M., Garrel, D., Prud'homme, D., and Rabasa-Lhoret, R. 2007. Relationship between the hyperinsulinemic-euglycaemic clamp and a new simple index assessing insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Metab.* **33**(4): 261–8. doi:10.1016/j.diabet.2007.02.004.
- Bedogni, G., Bellentani, S., Miglioli, L., Masutti, F., Passalacqua, M., Castiglione, A., and Tiribelli, C. 2006. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* **6**: 33. doi:10.1186/1471-230X-6-33.
- Borai, A., Livingstone, C., Farzal, A., Kholeif, M., Wang, T., and Ferns, G. 2010. Reproducibility of HOMA and QUICKI among individuals with variable glucose tolerance. *Diabetes Metab.* **36**(3): 247–9. doi:10.1016/j.diabet.2010.01.006.
- Brochu, M., Malita, M.F., Messier, V., Doucet, E., Strychar, I., Lavoie, J.-M., Prud'homme, D., and Rabasa-Lhoret, R. 2009. Resistance training does not contribute to improving the metabolic profile after a 6-month weight loss program in overweight and obese postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**(9): 3226–33. doi:10.1210/jc.2008-2706.

- Brochu, M., Mathieu, M.-E., Karelis, A.D., Doucet, E., Lavoie, M.-E., Garrel, D., and Rabasa-Lhoret, R. 2008. Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: a Monet study. *Obesity (Silver Spring)*. **16**(5): 1085–93. doi:10.1038/oby.2008.23.
- Calori, G., Lattuada, G., Piemonti, L., Garancini, M.P., Ragona, F., Villa, M., Mannino, S., Crosignani, P., Bosi, E., Luzi, L., Ruotolo, G., and Perseghin, G. 2011. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study. *Diabetes Care* **34**(1): 210–5. doi:10.2337/dc10-0665.
- DeFronzo, R.A., Tobin, J.D., and Andres, R. 1979. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* **237**(3): E214-23. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/382871> [accessed 24 January 2013].
- Fabbrini, E., Magkos, F., Mohammed, B.S., Pietka, T., Abumrad, N.A., Patterson, B.W., Okunade, A., and Klein, S. 2009. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **106**(36): 15430–5. doi:10.1073/pnas.0904944106.
- Ferrannini, E., Natali, A., Bell, P., Cavallo-Perin, P., Lalic, N., and Mingrone, G. 1997. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J. Clin. Invest.* **100**(5): 1166–73. doi:10.1172/JCI119628.
- Haidar, Y.M., and Cosman, B.C. 2011. Obesity epidemiology. *Clin. Colon Rectal Surg.* **24**(4): 205–10. doi:10.1055/s-0031-1295684.
- Hanley, J.A., and McNeil, B.J. 1983. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* **148**(3): 839–43. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6878708> [accessed 28 January 2013].
- Kahn, B.B., and Flier, J.S. 2000. Obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **106**(4): 473–81. American Society for Clinical Investigation. doi:10.1172/JCI10842.
- Kahn, H.S. 2006. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison. *Diabetes Care* **29**(1): 151–3. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16373916> [accessed 31 March 2014].
- Kahn, H.S., and Valdez, R. 2003. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration. *Am. J. Clin. Nutr.* **78**(5): 928–34. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14594778> [accessed 31 March 2014].

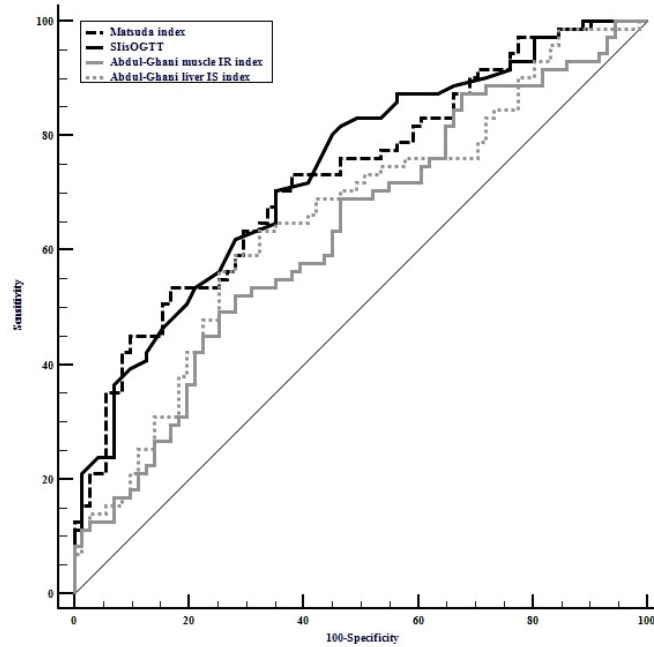
- Karelis, A.D., Faraj, M., Bastard, J.-P., St-Pierre, D.H., Brochu, M., Prud'homme, D., and Rabasa-Lhoret, R. 2005. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**(7): 4145–50. doi:10.1210/jc.2005-0482.
- Karelis, A.D., Fontaine, J., Messier, V., Messier, L., Blanchard, C., Rabasa-Lhoret, R., and Strychar, I. 2008. Psychosocial correlates of cardiorespiratory fitness and muscle strength in overweight and obese post-menopausal women: a MONET study. *J. Sports Sci.* **26**(9): 935–40. doi:10.1080/02640410801885958.
- Katz, A., Nambi, S.S., Mather, K., Baron, A.D., Follmann, D.A., Sullivan, G., and Quon, M.J. 2000. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**(7): 2402–10. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10902785> [accessed 26 January 2013].
- Kelley, D.E., and Mandarino, L.J. 2000. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes* **49**(5): 677–683. doi:10.2337/diabetes.49.5.677.
- Klötting, N., Fasshauer, M., Dietrich, A., Kovacs, P., Schön, M.R., Kern, M., Stumvoll, M., and Blüher, M. 2010. Insulin-sensitive obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **299**(3): E506-15. doi:10.1152/ajpendo.00586.2009.
- Kuk, J.L., and Ardern, C.I. 2009. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care* **32**(12): 2297–9. doi:10.2337/dc09-0574.
- Lavoie, M.-E., Faraj, M., Strychar, I., Doucet, E., Brochu, M., Lavoie, J.-M., and Rabasa-Lhoret, R. 2012. Synergistic associations of physical activity and diet quality on cardiometabolic risk factors in overweight and obese postmenopausal women. *Br. J. Nutr.*: 1–10. doi:10.1017/S0007114512001699.
- Lavoie, M.-E., Rabasa-Lhoret, R., Doucet, E., Mignault, D., Messier, L., Bastard, J.-P., and Faraj, M. 2010. Association between physical activity energy expenditure and inflammatory markers in sedentary overweight and obese women. *Int. J. Obes. (Lond)*. **34**(9): 1387–95. Macmillan Publishers Limited. doi:10.1038/ijo.2010.55.
- Lebovitz, H.E. 2001. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **109** **Suppl**: S135-48. doi:10.1055/s-2001-18576.
- Leiter, L.A., Fitchett, D.H., Gilbert, R.E., Gupta, M., Mancini, G.B.J., McFarlane, P.A., Ross, R., Teoh, H., Verma, S., Anand, S., Camelson, K., Chow, C.-M., Cox, J.L., Després, J.-P.,

- Genest, J., Harris, S.B., Lau, D.C.W., Lewanczuk, R., Liu, P.P., Lonn, E.M., McPherson, R., Poirier, P., Qaadri, S., Rabasa-Lhoret, R., Rabkin, S.W., Sharma, A.M., Steele, A.W., Stone, J.A., Tardif, J.-C., Tobe, S., and Ur, E. Identification and management of cardiometabolic risk in Canada: a position paper by the cardiometabolic risk working group (executive summary). *Can. J. Cardiol.* **27**(2): 124–31. doi:10.1016/j.cjca.2011.01.016.
- Matsuda, M., and DeFronzo, R.A. 1999. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* **22**(9): 1462–70. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10480510> [accessed 26 January 2013].
- Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., and Turner, R.C. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**(7): 412–9. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3899825> [accessed 26 January 2013].
- Messier, V., Malita, F.M., Rabasa-Lhoret, R., Brochu, M., and Karelis, A.D. 2008. Association of cardiorespiratory fitness with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women: a Montreal Ottawa New Emerging Team study. *Metabolism.* **57**(9): 1293–8. doi:10.1016/j.metabol.2008.04.026.
- Patarrão, R.S., Wayne Lutt, W., and Paula Macedo, M. 2014. Assessment of methods and indexes of insulin sensitivity. *Rev. Port. Endocrinol. Diabetes e Metab.* **9**(1): 65–73. doi:10.1016/j.rpedm.2013.10.004.
- Pisprasert, V., Ingram, K.H., Lopez-Davila, M.F., Munoz, A.J., and Garvey, W.T. 2012. Limitations in the Use of Indices Using Glucose and Insulin Levels to Predict Insulin Sensitivity: Impact of Race and Gender and Superiority of the Indices Derived From Oral Glucose Tolerance Test in African Americans. *Diabetes Care.* doi:10.2337/dc12-0840.
- Sacks, D.B., Arnold, M., Bakris, G.L., Bruns, D.E., Horvath, A.R., Kirkman, M.S., Lernmark, A., Metzger, B.E., and Nathan, D.M. 2011. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **34**(6): e61-99. doi:10.2337/dc11-9998.
- Stefan, N., Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Thamer, C., Rittig, K., Balletshofer, B., Machicao, F., Fritsche, A., and Häring, H.-U. 2008. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch. Intern. Med.* **168**(15): 1609–16.

doi:10.1001/archinte.168.15.1609.

- Strychar, I., Lavoie, M.-E., Messier, L., Karelis, A.D., Doucet, E., Prud'homme, D., Fontaine, J., and Rabasa-Lhoret, R. 2009. Anthropometric, metabolic, psychosocial, and dietary characteristics of overweight/obese postmenopausal women with a history of weight cycling: a MONET (Montreal Ottawa New Emerging Team) study. *J. Am. Diet. Assoc.* **109**(4): 718–24. doi:10.1016/j.jada.2008.12.026.
- Tousignant, B., Faraj, M., Conus, F., Garrel, D., Brochu, M., Rabasa-Lhoret, R., and Coderre, L. 2008. Body fat distribution modulates insulin sensitivity in post-menopausal overweight and obese women: a MONET study. *Int. J. Obes. (Lond)*. **32**(11): 1626–32. Macmillan Publishers Limited. doi:10.1038/ijo.2008.163.
- Vangipurapu, J., Stančáková, A., Kuulasmaa, T., Paananen, J., Kuusisto, J., Ferrannini, E., and Laakso, M. 2011. A novel surrogate index for hepatic insulin resistance. *Diabetologia* **54**(3): 540–3. doi:10.1007/s00125-010-1966-7.
- Vatier C., Fellahi S., Karelis A.D., Brochu M., Doucet E., Prud'homme D., Rabasa-Lhoret R., Bastard J-P. 2017. Comparison of simple indices for measuring insulin resistance that integrates adipokines in non-diabetic obese postmenopausal women before and after weight loss: A MONET study. *Diabetes and Metabolism (In Press)*.
- Wehr, E., Pilz, S., Boehm, B.O., März, W., and Obermayer-Pietsch, B. 2011. The lipid accumulation product is associated with increased mortality in normal weight postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. **19**(9): 1873–80. doi:10.1038/oby.2011.42.
- Xia, C., Li, R., Zhang, S., Gong, L., Ren, W., Wang, Z., and Li, Q. 2012. Lipid accumulation product is a powerful index for recognizing insulin resistance in non-diabetic individuals. *Eur. J. Clin. Nutr.* **66**(9): 1035–8. doi:10.1038/ejcn.2012.83.

Figure 1: Receiver operating characteristic curves of Abdul-Ghani liver insulin sensitivity index, Abdul-Ghani muscle insulin resistance index, Matsuda index and the simple index for insulin sensitivity (SlisOGTT) for classification of insulin sensitive obese vs. insulin resistant obese individuals among postmenopausal women (N=144).



	ROC-AUC	95% CI	P-Value*
Abdul-Ghani liver IS index	0.66± 0.05 ^a	0.57 – 0.73	<0.01
Abdul-Ghani muscle IR index	0.63± 0.05 ^a	0.55 – 0.71	<0.01
ISI-Matsuda	0.73± 0.04 ^b	0.64– 0.80	<0.001
SlisOGTT	0.74± 0.04 ^b	0.66 – 0.81	<0.001

No significant difference between variables with same letters, significant difference from p < 0.05 to p < 0.001.
 *student t-test: comparison with AUC=0.5 (reference line).
 AUC: area under the curve, ISI-Matsuda: insulin sensitivity index-Matsuda, IR: insulin resistance, IS: insulin sensitivity, SlisOGTT: simple index assessing insulin sensitivity using oral glucose tolerance test, ROC: receiver operating characteristic

Table 1: Formulas of insulin sensitivity/resistance derived indices from fasting glucose and insulin or OGTT values.

Indices	Formulas
HOMA-IR(Matthews et al. 1985)	$(\text{fasting glucose})(\text{mmol/l}) * (\text{fasting insulin})(\mu\text{UI/ml}) / 22.5$
ISI-Matsuda(Matsuda and DeFronzo 1999)	$10000 / [\text{square}(\text{fasting glucose}(\text{mg/dl}) * \text{fasting insulin}(\mu\text{UI/ml}) * \text{mean glucose}(\text{mg/dl}) * \text{mean insulin}(\mu\text{UI/ml})]$
SI _{is} OGTT(Bastard et al. 2007)	$1 / [\log(\text{sum glucose } t_{0-30-90-120}) (\text{mmol/l}) + \log(\text{sum insulin } t_{0-30-90-120}) (\mu\text{UI/ml})]$
Vangirapurapu liver IR index(Vangipurapu et al. 2011)	$-0.091 + (\log \text{ insulin AUC } 0-120 \text{ min} * 0.400) + (\log \text{ fat mass } \% * 0.346) + (\log \text{ HDL-C} * 0.408) + (\log \text{ BMI} * 0.435)$
Abdul-Ghani liver IS Index(Abdul-Ghani et al. 2007)	$(\text{insulin AUC } 0-30 \text{ min}) * (\text{glucose AUC } 0-30 \text{ min})$
Abdul-Ghani muscle IR index(Abdul-Ghani et al. 2007)	$(dG/dt) / \text{mean plasma insulin concentration}$ dG/dt is the rate of decline in plasma glucose concentration and is calculated as the slope of the least square fit to the decline in plasma glucose concentration from peak to nadir.

Table 2: Characteristics of participants (n=144)		
Parameters	Mean±SD	Range
Weight (kg)	85.5±12.8	63.8-130.3
BMI (kg/m²)	32.9±4.0	27.0-48.5
Waist circumference (cm)	104.3±10.7	81.5-153.0
Lean body mass (kg)	43.0±5.6	32.6-59.6
Fat mass (kg)	40.1±8.6	25.2-73.1
VAT (cm²)	187.9±52.8	80.2-345.6
Fasting glucose (mmol/l)	5.3±0.5	4.1-6.8
Fasting insulin (μUI/ml)	16.1±6.1	5.3-39.5
TG (mmo/l)	1.6±0.7	0.5-4.4
HDL-C (mmol/l)	1.4±0.3	0.9-2.5
Total Cholesterol (mmol/l)	5.4±0.9	3.1-7.5
Glucose 2h (mmo/l)	6.4±1.8	3.0-11.0
Insulin 2h (μUI/ml)	87.6±69.0	7.4-567.8
GIR (mg/min/kg of LBM)	11.8±3.2	5.3-22.9
hs-CRP (g/l)	3.2±2.2	0.4-9.6
AST (IU/l)	21.0±6.7	10.8-45.3
ALT(IU/l)	25.7±14.0	6.0-96.0
GGT(IU/l)	27.4±26.3	6.7-214.2
Systolic Blood Pressure (mmHg)	122±14	92-159
Diastolic Blood pressure (mmHg)	77±8	61-99

AST: Alanine aminotransferase, ALT: Aspartate aminotransferase, GGT: Gamma-glutamyl transpeptidase, BMI: Body mass index, GIR: glucose infusion rates, HDL-C: High density lipoprotein cholesterol, hs-CRP: high sensitive C-reactive protein, TG: Triglycerides, VAT: Visceral fat

Table 3: Classification of insulin sensitive obese vs. insulin resistant obese using extreme quartiles hyperinsulinemic-euglycemic clamp values, indices of whole body insulin or muscle insulin sensitivity.

	Glucose infusion rates		SIisOGTT		ISI-Matsuda		Abdul-Ghani muscle insulin resistance index	
	ISO (≥13.6; N=35)	IRO (≤9.7; N=36)	ISO (≥0.27; N=35)	IRO (≤0.25; N=35)	ISO (≥3.9; N=35)	IRO (≤2.0; N=36)	ISO (≥8.7.10 ⁻⁴ ; N=35)	IRO (≤3.4.10 ⁻⁴ ; N=35)
BMI (kg/m²)	32.2±3.4	33.9±3.4	32.2±4.5	33.1±3.4	32.2±4.3	33.4±3.2	32.3±4.2	33.5±4.2
WC (cm)	101.0±7.3	108.1±8.9**	100.5±11.7	106.4±9.7*	101.9±11.5	107.1±9.2*	102.3±10.5	106.2±10.7
LBM (kg)	41.2±4.3	46.0±6.2 [#]	41.6±4.5	43.8±5.2	41.2±4.8	44.1±5.2*	42.8±6.0	43.4±6.0
Fat mass (kg)	38.9±7.3	41.3±7.4	39.0±9.8	39.3±5.9	39.1±9.2	40.5±5.7	38.4±9.1	42.0±9.4
VAT (cm²)	172.9±50.8	222.5±59.5 [#]	161.5±37.4	211.3±61.9 [#]	167.2±44.5	211.3±60.8**	167.8±36.1	215.1±51.0 [#]
VAI	1.7±0.9	3.2±1.0 [#]	1.7±0.7	3.4±1.6 [#]	1.9±0.77	3.3±1.6 [#]	2.0±1.2	2.7±1.3*
Fasting glucose (mmol/l)	5.3±0.5	5.5±0.5	5.1±0.4	5.6±0.6 [#]	5.1±0.4	5.7±0.5 [#]	5.2±0.5	5.3±0.5
Fasting insulin (μUI/ml)	13.4±4.0	21.1±6.7 [#]	11.5±3.5	22.5±6.4 [#]	10.1±2.5	23.5±5.4 [#]	12.3±4.6	21.2±6.8 [#]
Glucose 2h (mmol/l)	5.6±1.3	7.5±1.8 [#]	5.3±1.2	7.6±2.0 [#]	5.6±1.5	7.9±2.1 [#]	5.8±1.8	6.8±1.9*
Insulin 2h (μUI/ml)	54.5±36.3	136.2±102.2 [#]	38.1±14.9	172.2±91.0 [#]	42.5±18.2	162.7±95.2	46.5±23.8	132.2±106.0 [#]
TG (mmol/l)	1.3±0.5	2.1±0.9 [#]	1.3±0.4	2.1±0.9**	1.4±0.5	2.1±0.9 [#]	1.5±0.7	1.8±0.7
HDL-C (mmol/l)	1.6±0.3	1.3±0.3**	1.5±0.3	1.3±0.3**	1.5±0.3	1.3±0.3*	1.5±0.3	1.3±0.2*
ApoB (g/l)	0.9±0.2	1.1±0.2**	0.9±0.2	1.1±0.2**	0.9±0.2	1.1±0.2**	1.0±0.2	1.0±0.3
SBP (mmHg)	123±15	124±13	120±11	124±16	120±12	124±15	123±13	125±14

DBP (mmHg)	77±9	77±7	77±8	78±9	76±8	77±8	77±8	78±8
hs-CRP (mg/l)	2.5±1.7	4.1±2.0 [#]	2.1±1.4	4.0±2.0 [#]	2.5±1.8	4.4±1.9 [#]	2.7±2.0	3.9±1.8 [*]
AST (IU/l)	20.0±6.1	22.1±7.0	19.5±6.3	24.4±8.4 ^{**}	19.8±7.2	24.1±8.3 [*]	20.1±7.1	23.0±8.1
ALT (IU/l)	21.8±10.5	29.8±13.2 ^{**}	19.9±9.4	33.7±19.6 [#]	20.28±9.3	33.8±19.2 [#]	21.3±9.2	30.9±17.8 ^{**}
GGT (IU/l)	21.5±13.2	35.2±40.6	22.5±19.4	39.6±41.9 [*]	23.2±19.9	42.1±41.8 [*]	22.5±18.9	35.4±30.5 [*]
LAP	56.8±24.5	03.4±46.0 [#]	54.9±17.5	103.4±46.3 [#]	61.0±22.6	102.2±45.9 [#]	64.1±28.8	85.6±36.0 ^{**}
FLI	63.5±19.4	82.5±14.6 [#]	61.8±18.8	81.1±17.8 [#]	65.5±17.0	83.1±15.9 [#]	66.0±16.7	78.8±16.7 ^{**}

Difference between ISO vs. IRO: * p<0.05; ** p<0.01; # p<0.001

ISO: insulin sensitive obese or overweight, IRO: insulin resistant obese or overweight

ApoB : Apolipoprotein B, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, BMI: Body mass index, FLI: Fatty liver index, DBP: diastolic blood pressure, GGT: Gamma-glutamyl transpeptidase , ISI-Matsuda: insulin sensitivity index-Matsuda, HDL-C: High density lipoprotein cholesterol, hs-CRP: High sensitive C-reactive protein, LAP: Liver accumulation product, LBM: Lean body mass, SBP: Systolic blood pressure, SIIisOGTT: simple index assessing insulin sensitivity using oral glucose tolerance test, TC: Total cholesterol, TG: Triglyceride, VAT : Visceral fat, VAI: visceral adiposity index

Table 4: Classification of insulin sensitive obese vs. insulin resistant obese according to extreme quartiles of liver insulin resistance/sensitivity.

Parameters	HOMA-IR		Abdul-Ghani Liver IS index	
	ISO (≤ 2.5 ; N=36)	IRO (≥ 4.2 ; N=35)	ISO ($\leq 20.10^3$; N=39)	IRO ($\geq 41.10^3$; N=39)
BMI (kg/m²)	32.3±4.5	34.2±3.1*	31.3±3.0	32.5±3.6
WC (cm)	103.4±12.4	107.7±8.9	98.9±8.5	104.0±8.9*
LBM (kg)	41.1±5.1	46.1±5.4 [#]	40.3±4.2	43.0±4.6*
Fat mass (kg)	39.8±10.1	41.9±7.0	37.3±7.0	38.4±6.3
VAT (cm²)	172.3±47.7	219.3±58.0**	164.3±47.5	206.3±52.7**
VAI	1.8±0.9	3.3±1.7 [#]	2.0±1.1	2.9±1.7**
Fasting glucose (mmol/l)	5.1±0.3	5.5±0.5**	5.2±0.4	5.5±0.5*
Fasting insulin (μUI/ml)	11.3±3.7	22.6±5.6 [#]	11.5±2.9	21.3±6.3 [#]
Glucose 2h (mmol/l)	5.9±1.5	7.7±2.0 [#]	6.1±1.4	6.8±2.2
Insulin 2h (μUI/ml)	56.4±24.7	141.9±105.1 [#]	56.3±29.4	132.8±99.4 [#]
TG (mmol/l)	1.4±0.5	2.1±0.9**	1.5±0.6	1.9±0.9*
HDL-C (mmol/l)	1.5±0.3	1.3±0.2**	1.5±0.3	1.3±0.3*
ApoB (g/l)	0.9±0.2	1.1±0.2*	0.9±0.2	1.1±0.2**
SBP (mmHg)	121±14	125±15	120±11	125±16
DBP (mmHg)	76±8	78±8	76±7	78±9
hs-CRP	2.6±1.8	4.2±2.3**	2.7±2.2	3.9±2.0
AST (IU/l)	19.5±5.4	22.3±7.5	18.9±4.8	23.6±8.3**
ALT (IU/l)	21.7±7.6	31.4±15.9**	21.8±10.4	32.2±19.2**

GGT (IU/l)	21.7±14.5	39.1±41.6*	23.2±15.1	37.7±42.2
LAP	60.2±22.9	102.5±47.9 [#]	61.8±29.3	87.7±48.6**
	65.4±17.0	84.4±13.2 [#]	63.0±17.0	74.3±19.4*

Difference between ISO vs. IRO: * p<0.05; ** p<0.01; # p<0.001

Table 5: Classification of insulin sensitive obese vs. insulin resistant obese individuals using hyperinsulinemic euglycemic clamp values, indices of whole body insulin or muscle insulin sensitivity according to median values.

	Glucose infusion rates		ISI-Matsuda		SlisOGTT		Abdul-Ghani muscle IR index		Abdul-Ghani Liver IS index	
	ISO (≥11.6; N=72)	IRO (<11.6; N=72)	ISO (≥2.8; N=72)	IRO (<2.8; N=72)	ISO (≥0.26;N=7 2)	IRO (<0.26;N=7 2)	ISO (≥5.8.10 ⁻⁴ ; N=72)	IRO (<5.8.10 ⁻⁴ ; N=72)	ISO (<28.10 ⁴ ; N=72)	IRO (≥28.10 ⁴ ; N=72)
BMI (kg/m²)	33.1±4.3	32.6±4.6	32.4±4.3	33.3±3.7	32.9±4.4	32.8±3.5	32.6±3.9	33.1±4.1	32.6±3.8	33.1±4.2
WC (cm)	104.5±11.4	104.1±10.1	102.9±11.6	105.7±9.6	103.6±12.1	105.1±9.1	103.2±10.8	105.3±10.5	103.5±11.6	105.1±9.7
Fat free mass (kg)	42.5±4.8	43.6±6.3	42.0±5.4	44.1±5.6*	42.4±5.6	43.7±5.6	43.3±5.3	42.7±5.8	42.5±5.4	43.6±5.8
Fat mass (kg)	41.1±9.6	39.1±7.5	39.6±9.2	40.5±8.1	40.7±10.1	39.5±6.8	39.3±8.4	40.7±8.8	40.1±8.7	40.0±8.6
VAT (cm²)	177.4±46.5	198.3±56.7*	168.7±42.5	206.3±55.3 [#]	173.5±45.9	202.1±55.5**	176.5±49.6	198.0±53.6*	178.1±50.3	197.6±53.7*
VAI	1.9±0.9	2.8±1.5 [#]	1.8±0.8	2.8±1.6 [#]	1.8±0.7	2.8±1.6 [#]	2.0±1.2	2.6±1.4*	2.0±1.0	2.7±1.5**
Fasting glucose (mmol/l)	5.2±0.5	5.4±0.5	5.1±0.4	5.5±0.5 [#]	5.1±0.4	5.5±0.5 [#]	5.3±0.4	5.3±0.5	5.2±0.4	5.4±0.5*
Fasting insulin (μUI/ml)	13.9±4.6	18.2±6.7*	11.9±3.1	20.2±5.6 [#]	13.0±3.9	19.1±6.4 [#]	13.6±4.3	18.4±6.7 [#]	12.6±3.6	19.5±6.2 [#]
Glucose 2h (mmol/l)	5.8±1.4	7.0±1.9*	5.7±1.4	7.1±1.9 [#]	5.6±1.3	7.2±1.8 [#]	6.3±1.7	6.5±1.8	6.1±1.5	6.8±1.9*
Insulin 2h (μUI/ml)	66.1±41.9	108.8±82.8*	53.2±21.8	121.5±81.8 [#]	51.0±20.5	123.7±80.2 [#]	63.2±36.9	112.3±84.0 [#]	60.1±27.6	115.5±85.5 [#]
TG(mmo/l)	1.4±0.5	1.9±0.8*	1.4±0.5	1.8±0.8**	1.4±0.5	1.8±0.8**	1.5±0.7	1.7±0.7*	1.4±0.5	1.8±0.8**
HDL-C (mmol/l)	1.5±0.3	1.4±0.3*	1.5±0.3	1.4±0.3**	1.5±0.3	1.4±0.3*	1.5±0.3	1.4±0.3	1.5±0.3	1.4±0.3*
ApoB (g/l)	0.9±0.2	1.1±0.2**	0.9±0.2	1.0±0.2**	0.9±0.2	1.0±0.2*	1.0±0.2	1.0±0.2	0.9±0.2	1.1±0.2**
SBP (mmHg)	121±13	122±14	120±13	124±14	121±13	122±15	121±13	123±14	122±12	122±15
DBP (mmHg)	76±8	77±7	76±7	77±8	77±8	77±8	76±8	77±8	77±7	77±9
hs-CRP (mg/l)	2.9±2.1	3.6±2.2	2.7±2.1	3.7±2.1**	2.8±2.0	3.6±2.2*	2.6±2.1	3.8±2.1**	2.7±2.0	3.8±2.2**
AST (IU/l)	20.6±6.4	21.4±7.0	19.7±6	22.3±7.0*	19.6±5.7	22.4±7.4*	19.7±5.8	22.4±7.3*	19.7±5.5	22.3±7.6*

			.3							
ALT (IU/l)	23.3±12.4	28.2±15.0*	22.0±11.1	29.4±15.5**	22.1±10.6	29.3±15.9**	21.6±9.3	29.9±16.5#	22.1±9.8	29.4±16.5**
GGT (IU/l)	23.1±15.9	31.7±33.1*	23.0±18.3	31.8±31.8*	22.5±17.2	32.3±32.2*	21.7±17.1	33.1±32.*3	23.1±17.1	31.8±32.6*
LAP	63.1±26.1	85.5±42.9*	61.8±23.0	86.8±43.9#	62.0±23.4	76.2±17.3#	65.7±33.3	82.2±38.6*	65.2±27.4	83.6±43.3**
FLI	68.4±19.5	74.7±17.8*	66.2±18.0	76.9±18.3**	66.9±19.4	76.2±17.3**	66.4±19.3	76.5±17.0*	68.4±17.8	74.8±19.5*

ISO: insulin sensitive obese or overweight, IRO: insulin resistant obese or overweight

ApoB : Apolipoprotein B, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, BMI: Body mass index, FLI: Fatty liver index, DBP: diastolic blood pressure, GGT: Gamma-glutamyl transpeptidase , HDL-C: High density lipoprotein cholesterol, HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance, hs-CRP: High sensitive C-reactive protein, IR: insulin resistance, IS: insulin sensitivity, LAP: Liver accumulation product, LBM: Lean body mass, SBP: Systolic blood pressure, TC: Total cholesterol, TG: Triglyceride, VAT : Visceral fat, VAI: visceral adiposity index.

4.6 *Manuscrit #6 intitulé: Relative contribution of muscle and liver insulin resistance to glucose intolerance and insulin resistance in post-menopausal obese and overweight women. A MONET group study. Ann Endocrinol. 2017, 78 (1):1-8.*

Par **Elisha B**, Bastard JP, Chabot K, Taleb N, Disse E, Prud'Homme D, Bernard S, Rabasa-Lhoret R.

Contribution des co-auteurs:

Elisha B: analyse statistiques, interprétation des résultats, rédaction du manuscrit

Chabot K, Disse E, Bernard S et Prud'Homme D : révision du manuscrit

Bastard JP et Rabasa-Lhoret R: émission de l'hypothèse de recherche et révision du manuscrit

Bastard JP : collecte des données

Le sixième manuscrit, basé sur une analyse secondaire, examine la contribution relative de la résistance à l'insuline hépatique et celle de la résistance à l'insuline musculaire pour expliquer anomalies de la glycémie et la résistance à l'insuline globale. L'étude a été réalisée dans une population de femmes en surpoids ou obèses post-ménopausées et sédentaires. Ce manuscrit est soumis pour publication dans la revue scientifique *Annales d'endocrinologie* (facteur d'impact 2012 : 1,022).

Relative contribution of muscle and liver insulin resistance to dysglycemia in postmenopausal overweight and obese women: A MONET group study

Contribution relative de l'insulinorésistance musculaire et hépatique aux troubles de la régulation glycémique chez des femmes non diabétiques ménopausées obèses ou en surpoids: une étude du groupe MONET

B. Elisha ^{a,b}, E. Disse ^c, K. Chabot ^{a,b}, N. Taleb ^{a,b}, D. Prud'homme ^d, S. Bernard ^e, R. Rabasa-Lhoret ^{a,b} and JP. Bastard ^{c,d,e}

^a Department of Nutrition, Université de Montréal, Montréal, Québec

^b Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), Faculty of Medicine, Department of medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec

^c Centre de recherche en Nutrition Humaine, Rhône Alpes, Lyon, France

^d Institut de recherche de l'Hôpital Montfort and School of Human Kinetics, Faculty of Health Sciences, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

^e Department of medicine, Faculty of medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

^f AP-HP, Hôpital Tenon, UF Bio-marqueurs Inflammatoires et Métaboliques, Service de Biochimie et Hormonologie, Paris F75020, France

^g Inserm UMR_S938, ICAN, CDR Saint-Antoine, F75012 Paris, France

^e Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 938, F75005 Paris, France

ABSTRACT

Objectives. The relative contribution of muscle and liver insulin resistance (IR) in the development of dysglycemia and metabolic abnormalities is difficult to establish. The present study aimed to investigate the relative contribution of muscle IR vs. liver IR to dysglycemia in non-diabetic overweight or obese postmenopausal women and to determine differences in body composition and cardiometabolic indicators associated with hepatic or muscle IR.

Material and methods. Secondary analysis of 156 non-diabetic overweight or obese postmenopausal women. Glucose tolerance was measured using an oral glucose tolerance test. Whole body insulin sensitivity (IS) was determined as glucose disposal rate during a euglycemic-hyperinsulinemic clamp. Muscle and liver IR have been calculated using Abdul-Ghani et al. OGTT-derived formulas. Participant's body compositions as well as cardiometabolic risk indicators were also determined.

Results. Overall, 57 (36.5%) of patients had dysglycemia, among them 25(16.0%); 21 (13.5%); 11 (7.1%) had impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance and combined glucose intolerance respectively. 53 (34.0%) participants were classified as combined IS while on the opposite 51 participants (32.7%) were classified as combined IR and 26 (16.7%) participants had either muscle IR or liver IR. For similar body mass index and total fat mass, participants with liver IR were more likely to have lower whole body IS, dysglycemia and higher visceral fat, liver fat index, triglycerides and alanine aminotransferase than participants with muscle IR.

Conclusion. In the present study, the presence of liver IR is associated with a higher prevalence of dysglycemia, ectopic fat accumulation and metabolic abnormalities than muscle IR.

RÉSUMÉ

But/objectif. La contribution relative de la résistance à l'insuline (IR) musculaire (M) et hépatique (H) dans le développement des troubles de la régulation glycémique sont difficile à établir. L'objectif de ce travail était d'étudier l'impact de l'IR M vs l'IR H sur les anomalies glycémiques dans une cohorte de patientes non-diabétiques ménopausées obèses ou en surpoids et de déterminer les éventuelles différences de composition corporelle et de bio-marqueurs cardio-métaboliques associés à IR M ou H.

Matériels et méthodes. 156 femmes non-diabétiques ménopausées obèses ou en surpoids ont été étudiées dans une analyse secondaire. La tolérance au glucose a été mesurée au cours d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). La sensibilité à l'insuline (SI) a été mesurée par une épreuve de clamp hyperinsulinémique euglycémique. L'IR M et l'IR H ont été calculées en utilisant les formules dérivées de l'HGPO décrites par Abdul-Ghani et al. La composition corporelle et des bio-marqueurs de risque cardio-métabolique ont également été déterminés.

Résultats. Globalement, 36,5% (57) des participantes avaient une dysglycémie dont 25 (16,0%) avaient une hyperglycémie modérée à jeun non diabétique, 21 (13,5%) une intolérance au glucose et 11 (7,1%) une anomalie combinée. 53 (34,0%) participantes étaient classées comme IS M et H tandis que 51 (32,7%) avaient une IR combinée M et H, 26 (16,7%) une IR M et 26 (16,7%) une IR H. Enfin, pour un même indice de masse corporelle et une masse grasse totale comparables, les participantes avec une IR H étaient plus susceptibles d'avoir une IS globale réduite, une dysglycémie, un taux de graisse viscérale plus élevé, des TG et des enzymes hépatiques plus élevés que celles avec IR M.

Conclusion. Cette étude démontre que l'IR H est associée à une plus forte prévalence de dysglycémie, d'accumulation de graisse ectopique et d'anomalies métaboliques que l'IR M.

INTRODUCTION

Insulin resistance (IR) is defined by impaired response of a target tissue such as adipose tissue, liver and muscle to insulin [1]. Obesity predisposes to IR, which represents a core pathophysiological defect associated with an increase cardiometabolic risk including the development of type 2 diabetes [2]. However, due to the variety of tissues targeted by insulin action, the relative contribution of each insulin-responsive organ in the development of whole-body IR is difficult to establish [3]. In addition, the nature of the tissue (muscle or liver) more affected by IR might be determinant in the expression of the dysglycemia with predominantly fasting or postprandial hyperglycemia. According to previous report, muscle IR was related to postprandial hyperglycaemia while liver IR was rather associated to impaired suppression of hepatic glucose production by insulin resulting into fasting hyperglycaemia [4]. However, Abdul-Ghani et al. found in sample of non-diabetic Mexican-American participants that those having muscle IR demonstrated both elevated fasting and postprandial glucose levels [5]. Knowing which organ is predominantly affected by IR could allow to investigate if some therapeutic interventions are more efficient in some patients e.g. Metformin in patients with predominant liver IR.

In the present study we aimed to investigate the relative contribution of muscle IR vs. liver IR to dysglycemia in non-diabetic overweight and obese postmenopausal women. We will also determine if participants with muscle IR present differences in body composition and cardiometabolic risk factors when compared to those with liver IR.

METHODS

Participants

For the present secondary cross-sectional analysis, the cohort examined was pooled baseline data from two lifestyle intervention studies in comparable populations. Participants to the two studies: *the Montreal-Ottawa New Emerging Team (MONET) Study* (N= 137)[6] and *the Complications Associated with Obesity (CAO) Study* (N= 59)[7] were non-diabetic overweight or obese postmenopausal women. The studies were approved by the University of Montreal ethics committee. Recruitment procedure and inclusion criteria have been previously described[6,7]. Briefly, women were included in the studies if they were postmenopausal (cessation of menstruation for more than 1 year and a follicle-stimulating hormone level ≥ 30 U/l and no

hormone replacement therapy), with a body mass index of 27 kg/m² or more (30–40 kg/m² for the CAO study) and apparently healthy with no disease requiring immediate medical intervention. Moreover, no participants were taking medication, which could affect glucose homeostasis. Among the 196 subjects recruited in the two studies, 156 subjects had a complete set of baseline data for both the oral glucose tolerance test (OGTT) and the euglycemic hyperinsulinemic clamp. They were thus included in the present secondary analysis.

Body composition and body fat distribution

As previously described[8], body weight, lean body mass (LBM) and fat mass (FM) were measured using dual-energy x-ray absorptiometry (General Electric Lunar Corporation version 6.10.019, Madison, WI). Body mass index (BMI) was calculated as follow: BMI (kg/m²) = [body weight/height²]. Waist circumference (WC) was measured with a non-extendable linear tape measure at the mid-distance between the lowest rib and the iliac crest[9]. A GE High Speed Advantage CT-scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) was used to measure visceral fat (VAT) area.

Biochemical measurements

After an overnight fast (12 hours), venous blood samples were collected. Fasting total cholesterol, high density lipoproteins cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), apolipoprotein-B (ApoB), liver enzymes, high-sensitivity c-reactive protein (hs-CRP) were measured as previously described[10–12].

Hyperinsulinemic-euglycemic clamp

Whole body IS was measured using the hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique following the procedure described by De Fronzo et al. (1979)[13]. The test began after a 12-hours overnight fasting. Details on the technique and measurement have been previously described[6,14]. Three basal blood samples were taken over 40min, after which insulin was infused at a prime constant rate of 75mU.m⁻².min⁻¹ for 180min. Plasma glucose was measured every 5–10min with a glucose analyzer and maintained at the fasting level with variable infusion rates of 20% dextrose. Insulin sensitivity was determined as glucose infusion rate (GIR) during the last 30 min of the clamp at the steady state and expressed as milligrams per minute per kilogram of LBM (mg/min/kg of LBM).

Oral glucose tolerance test

A 2-hours 75-g OGTT was performed after 12-hours of fasting according to the guidelines of the American Diabetes Association[15]. Blood samples were collected through a venous catheter from an antecubital vein in vacutainer tubes containing EDTA (SST Gel et Clot Activator) at 0, 30, 60, 90 and 120 min. Plasma glucose was rapidly measured on the COBAS INTEGRA 400+ (Roche Diagnostic, Montreal, Canada). Radioimmunoassay kits were used to quantify, in duplicate, insulin plasma levels.

Participants were classified according to their plasma glucose values at 2h of the OGTT, as having normal glucose tolerance (NGT; <7.8mmol/L), impaired glucose tolerance (IGT; ≥ 7.8 mmol/l, and ≤ 11.0 mmol/l). Impaired fasting glucose (IFG) was defined at plasma glucose (IFG; ≥ 6.1 , and ≤ 6.9 mmol/l) using basal fasting sample before the OGTT. Those with both IFG and IGT were classified in the group of combined glucose intolerance (CGI). Classifications were done according to the Canadian Diabetes Association guidelines[16].

Using OGTT data, muscle IR index was estimated using Abdul-Ghani et al. formula[17]: Muscle IR=(dG/dt)/mean plasma insulin levels, where dG/dt is the rate of decline in plasma glucose levels and is calculated as the slope of the least square fit to the decline in plasma glucose levels from peak to nadir. Liver IR was estimated according to the formula of Abdul-Ghani et al. formula[17]: Liver IR= glucose(0-30)[AUC] x insulin(0-30)[AUC]), where AUC is the area under the curve during the OGTT.

Insulin secretion assessment

The first phase insulin secretion was determined with Stumvoll's early insulin secretion index[18]: $1.283 + 1.829 \times \text{Ins30} \text{ (pmol/L)} - 138.7 \times \text{Glyc30} \text{ (mmol/L)} + 3.772 \times \text{Ins0}$ (pmol/L). Using this index and the GIR we determined the disposition index which reflects the capacity of β -cells to compensate for IR.

Insulin resistance groups

Participants were divided according to the present study population median values of Abdul-Ghani et al.[17] muscle and liver IR indices respectively. Participants in the upper median for muscle IR index but in the lower median for liver IR index were considered to be muscle IR and hepatic insulin sensitive (muscle IR group). Conversely, participants in lower median for muscle IR index but in the upper median for liver IR index were considered to have liver IR and muscle

IS (liver IR group). Group of combined IR were in the upper median while participants with combined IS were in the lower median for both muscle and liver IR index.

Adiposity Indices

Visceral adiposity index (VAI), was calculated using the formula suggested by Amato et al.[19] The fatty liver index (FLI) was calculated as proposed by Bedogni et al.[20] The lipid accumulation product (LAP) was defined as : $LAP = (WC (cm) - 81) \times (TG \text{ concentration (mmol/l)})$ [21].

Statistical analyses

The data are expressed as mean \pm SD. A one way ANOVA test was used for means comparison of OGTT glucose and insulin as well as cardiometabolic risk indicators values across groups. For significant different a Scheffé post-hoc test has been used. Chi-square test was used to determine difference between groups according to glucose tolerance status (NGT, IFG, IGT and CGI). Statistical analysis was performed using SPSS Version 17.0 for Windows (Chicago, IL, USA). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

In our sample of 156 postmenopausal women, 53 (34.0%) participants were classified as combined IS while on the opposite 51 participants (32.7%) were classified as combined IR. Finally 26 (16.7%) participants had either muscle IR or liver IR. All these four groups presented similar weight, BMI, waist circumference and total fat mass (Table 1). However, muscle IR group had similar VAT values than combined IS group but significantly lower than liver IR group or combined IR group. Similar trend was found for lean body mass.

A total of 57 (36.5%) of patients had dysglycemia, among them 25(16.0%); 21 (13.5%); 11 (7.1%) had IFG, IGT and CGI respectively. We examined the relative contribution of muscle and liver IR to dysglycemia by comparing subjects with either combined IS, muscle IR, liver IR or combined IR. As shown in Figure 1, participants with liver or combined IR were more likely to display dysglycemia when compared to those with muscle IR or combined IS (41.2% and 69.2% vs. 19.2 and 23%). Close to 50% of individuals with liver IR and dysglycemia displayed IFG. Moreover, 80% of those with muscle IR and dysglycemia had IGT. The higher prevalence of CGI (15.4%) was found among individuals with combined IR. In this group 30.8% and 23.1% of individuals had IFG and IGT respectively. Figure 2 shows plasma glucose excursion during the

OGTT for each group of IS/IR. For fasting values and for each time point, individuals with muscle IR showed similar glucose levels when compared to participants with combined IS. On the other hand, fasting glucose values as well as postprandial values were alike between participants with liver IR and combined IR. Muscle IR group presented lower plasma glucose values during OGTT than liver IR group, however these differences were not statistically significant. Insulin secretion during each of the OGTT time point was significantly higher in the combined IR group than the other groups of IR/IS (figure 3). No significant difference for plasma insulin values was found between muscle IR and liver IR group at baseline and during OGTT.

In Figure 4, we present the distribution of IS/IR groups according to tertiles of insulin sensitivity values as measured by the clamp. According to the results, 60% of participants with combined IS were in the higher tertile of IS compared to 42.3%, 11.5% and 13.7% of participants with muscle IR, liver IR and combined IR respectively. In addition, 50% of participants with liver IR were in the lower tertile of IS compared to 11.5% in the muscle IR group.

Figure 5 presents the disposition index: early insulin secretion during the OGTT adjusted for insulin sensitivity as determined by the clamp among each group of IR/IS. Results showed an increased insulin secretion and reduced IS in the presence of IR.

The cardiometabolic risk indicators for each group of IS/IR are shown in table 1. When considering lipid profile bio-markers, no significant difference was found between groups for total cholesterol, HDL-C, and ApoB. However, TG values were significantly higher in liver IR or combined IR groups than muscle IR or combined IS groups. As an inflammatory status marker, hsCRP values were significantly higher in the combined IR group than the combined IS group but not significantly different than muscle IR and liver IR groups. Similar trends were found for FLI and LAP indices. Liver enzymes were increased in presence of liver IR. For example, ALT values were significantly higher in liver IR than muscle IR and combined IS groups.

DISCUSSION

Insulin resistance and dysglycemia

In the present study, as expected, we found that IFG was the glucose abnormality phenotype most related to liver IR while muscle IR was often associated with IGT phenotype. Furthermore,

CGI prevalence was higher among subjects with combined IR. These results are in line with previous investigations [4,22]. However, not all participants with IR have glucose abnormalities. Individuals with muscle IR had significantly less dysglycemia and more efficient IR compensation by insulin secretion than those with liver IR. Abdul-Ghani et al.[5] have previously found that subjects with muscle IR had a greater fasting and 2-h plasma glucose concentration during the OGTT than those with liver IR but they did not determine IR compensation by insulin secretion in the two groups. It should be also emphasized that we performed the hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique using relatively high dose of insulin (i.e. $75\text{mU}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$). Thus, our measurement of whole body insulin probably reflected more skeletal muscle utilization (but not exclusively) than liver's and the discordance between the assessment of liver and muscle IS/IR was expected (see Figure 4). However, 42% of the subject of the highest IS tertile as determined with the clamp technique were classified as liver IS and muscle IR. We could speculate that this subgroup of post-menopausal overweight and obese women, even though classified as muscle IR by the Abdul-Ghani muscle IR index, might have greater skeletal muscle ability for glucose uptake. Therefore, the remained muscle IS is efficient enough to help display high whole body IS in presence of liver IS.

Previous studies using animals models with isolate muscle IR or liver IR had suggested difference in muscle vs. liver IR for dysglycemia and diabetes development [23,24]. Indeed, the tissue-specific muscle insulin receptor knockout (MIRKO) mouse does not develop hyperinsulinemia or diabetes despite muscle IR[23] while the Liver-specific insulin receptor knock-out (LIRKO) mouse displays dysglycemia and progressive liver function impairment[24]. The MIRKO mouse demonstrated a development of adaptive mechanisms in white adipose tissue to compensate for muscle insulin resistance to maintain glucose homeostasis while LIRKO mouse was unable to respond to hyperinsulinemia. Even though our findings seem to be in line with the results reported on these investigations with MIRKO and LIRKO mouse, it should be noted that we did not have direct measurement of muscle and hepatic IR. Moreover, adipose tissue function has not been investigated. However, we used validated surrogate indices.

Insulin resistance and body composition

We determined the relationship between liver vs. muscle IR and body composition. For similar total fat mass and BMI, liver IR subjects had more VAT than muscle IR subjects. Accumulation of VAT often indicated fat accumulation in other ectopic sites such as liver and muscle.

Accordingly, the FLI, a liver fat accumulation index, was higher in liver IR than muscle IR. Increased ectopic fat, which is considered as a consequence of adipose tissue dysfunction, has been associated with IR independently of overall obesity[25]. More specifically, evidences suggest an association between liver lipid synthesis alteration, insulin signalling and liver IR[26]. Thus in the present study participants with high VAT probably had liver fat infiltration and related liver IR. It should be noted that fat infiltration in muscle has not been measured in the present investigation, however, Grunnet et al.[27] have reported that muscle TG content is also associated with hepatic but not peripheral IR in elderly twins.

Insulin resistance and cardiometabolic risk factors

Our results showed that liver IR was more related to cardiometabolic abnormalities such as altered lipid profile and higher inflammation state than muscle IR. Due to the coexistence of hyperinsulinemia with ectopic fat accumulation, it is difficult to isolate the role of liver IR in these metabolic impairments. Another investigation using the LIRKO mouse has shown that liver IR alone is sufficient to produce dyslipidemia and increased risk of atherosclerosis [28]. Nevertheless, in the present study the impaired metabolic state in the participants with liver IR could be a resultant of the combined effect of liver IR and/or related to ectopic fat accumulation. Our data did not allow explaining why some individuals would have muscle IR rather than liver IR or both IR. More studies are needed to better understand those observations. It is also important to determine what kind of lifestyle intervention is more appropriate to improve IS in each phenotype. Even though pancreas β -cell mass and function is important in the development of dysglycemia and type 2 diabetes[29], clinical studies have demonstrated the significant effect of lifestyle intervention in IS improvement and the risk to develop type 2 diabetes[30].

Therefore screening for the presence of IR and specifically liver IR should remain a key tool in the prevention of type 2 diabetes as well as associated cardiovascular events among high risk non-diabetics individuals such as those with obesity.

Our study results are supported by the use of gold standard methods to evaluate whole body insulin resistance, glucose tolerance and visceral fat. However, we did not measure direct hepatic glucose production as well as IR and fat infiltration in the skeletal muscle has not been measured.

In conclusion, we demonstrated among a sample of non-diabetic postmenopausal overweight and obese women that liver IR was related to higher prevalence of dysglycemia than muscle IR.

Moreover, liver IR was also associated with ectopic fat accumulation, lipid profile alteration and sub-chronic inflammation state.

ACKNOWLEDGEMENTS

Funding was obtained from CIHR (MONET project) & Genome Canada (CAO project) operating grants as well from the J-A DeSève research chair awarded to RRL. BE & RRL are supported by a Vanier and FRQ-S (Fonds de Recherche en Santé du Québec) scholarships respectively. Katherine Chabot holds a CIHR (Canadian Institutes of Health Research) scholarship. We are grateful to participants that were involved in these two projects.

CONFLICT OF INTEREST

None to disclose

REFERENCES

- [1] Zeyda M, Stulnig TM. Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review. *Gerontology* 2009;55:379–86.
- [2] Eckel RH, Alberti KGMM, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375:181–3.
- [3] Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994;43:1066–84.
- [4] Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β -Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care* 2006;29:1130–9.
- [5] Abdul-Ghani MA, Matsuda M, DeFronzo RA. Strong association between insulin resistance in liver and skeletal muscle in non-diabetic subjects. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association* 2008;25:1289–94.
- [6] Brochu M, Malita MF, Messier V, Doucet E, Strychar I, Lavoie J-M, et al. Resistance training does not contribute to improving the metabolic profile after a 6-month weight loss program in overweight and obese postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94:3226–33.
- [7] Lavoie M-E, Rabasa-Lhoret R, Doucet E, Mignault D, Messier L, Bastard J-P, et al. Association between physical activity energy expenditure and inflammatory markers in sedentary overweight and obese women. *International Journal of Obesity (2005)* 2010;34:1387–95.
- [8] Messier V, Malita FM, Rabasa-Lhoret R, Brochu M, Karelis AD. Association of cardiorespiratory fitness with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women: a Montreal Ottawa New Emerging Team study. *Metabolism: Clinical and Experimental* 2008;57:1293–8.
- [9] Strychar I, Lavoie M-E, Messier L, Karelis AD, Doucet E, Prud'homme D, et al. Anthropometric, metabolic, psychosocial, and dietary characteristics of overweight/obese postmenopausal women with a history of weight cycling: a MONET (Montreal Ottawa New Emerging Team) study. *Journal of the American Dietetic Association* 2009;109:718–24.

- [10] Lavoie M-E, Faraj M, Strychar I, Doucet E, Brochu M, Lavoie J-M, 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* 2012;1–10.
- [11] Karelis AD, Fontaine J, Messier V, Messier L, Blanchard C, Rabasa-Lhoret R, et al. Psychosocial correlates of cardiorespiratory fitness and muscle strength in overweight and obese post-menopausal women: a MONET study. *Journal of Sports Sciences* 2008;26:935–40.
- [12] Brochu M, Mathieu M-E, Karelis AD, Doucet E, Lavoie M-E, Garrel D, et al. Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: a Monet study. *Obesity (Silver Spring, Md)* 2008;16:1085–93.
- [13] DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *The American Journal of Physiology* 1979;237:E214–23.
- [14] Tousignant B, Faraj M, Conus F, Garrel D, Brochu M, Rabasa-Lhoret R, et al. Body fat distribution modulates insulin sensitivity in post-menopausal overweight and obese women: a MONET study. *International Journal of Obesity (2005)* 2008;32:1626–32.
- [15] Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:e61–99.
- [16] Canadian Diabetes Association Clinical practice guidelines expert committee. Canadian Diabetes Association Clinical practice guidelines. *Canadian Journal of Diabetes* 2013;37:S1–S3.
- [17] Abdul-Ghani MA, Matsuda M, Balas B, DeFronzo RA. Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2007;30:89–94.
- [18] Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Van Haeften T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:295–301.
- [19] Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33:920–2.

- [20] Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* 2006;6:33.
- [21] Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovascular Disorders* 2005;5:26.
- [22] Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999;48:2197–203.
- [23] Cariou B, Postic C, Boudou P, Burcelin R, Kahn CR, Girard J, et al. Cellular and molecular mechanisms of adipose tissue plasticity in muscle insulin receptor knockout mice. *Endocrinology* 2004;145:1926–32.
- [24] Cohen SE, Kokkotou E, Biddinger SB, Kondo T, Gebhardt R, Kratzsch J, et al. High circulating leptin receptors with normal leptin sensitivity in liver-specific insulin receptor knock-out (LIRKO) mice. *The Journal of Biological Chemistry* 2007;282:23672–8.
- [25] Yki-Järvinen H. Ectopic fat accumulation: an important cause of insulin resistance in humans. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2002;95 Suppl 4:39–45.
- [26] Jornayvaz FR, Shulman GI. Diacylglycerol activation of protein kinase C ϵ and hepatic insulin resistance. *Cell Metabolism* 2012;15:574–84.
- [27] Grunnet LG, Laurila E, Hansson O, Almgren P, Groop L, Brøns C, et al. The triglyceride content in skeletal muscle is associated with hepatic but not peripheral insulin resistance in elderly twins. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012;97:4571–7.
- [28] Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, Haas JT, Alemán JO, Suzuki R, et al. Hepatic Insulin Resistance Is Sufficient to Produce Dyslipidemia and Susceptibility to Atherosclerosis. *Cell Metabolism* 2008;7:125–34.
- [29] Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation* 2006;116:1802–12.
- [30] Ockene IS, Tellez TL, Rosal MC, Reed GW, Mordes J, Merriam PA, et al. Outcomes of a Latino community-based intervention for the prevention of diabetes: the Lawrence Latino Diabetes Prevention Project. *American Journal of Public Health* 2012;102:336–42.

Table 1. Body composition and glucose homeostasis characteristics of the postmenopausal women (N=156) based on type of insulin sensitivity and insulin resistance.					
	Muscle IS and liver IS (N=53)	Muscle IR and liver IS (N=26)	Liver IR and muscle IS (N=26)	Liver IR and muscle IR (N=51)	<i>P-value</i>
Weight (kg)	82.1±13.0	83.6±13.9	87.6±11.1	87.2±14.8	<i>0.174</i>
BMI (kg/m²)	31.9±4.1	32.6±5.2	33.5±3.4	33.4±3.4	<i>0.218</i>
Waist circumference (cm)	101.7±11.4	101.8±11.1	104.8±9.3	106.5±10.2	<i>0.089</i>
LBM (kg)	41.8±5.4 ^a	40.7±4.9 ^a	44.6±5.3 ^b	43.9±6.7 ^b	<i>0.026</i>
Fat mass (kg)	37.9±9	40.6±10.8	40.7±7.0	41.0±9.3	<i>0.325</i>
VAT (cm²)	168.2±44.9 ^a	176.9±51.8 ^a	190.5±56.3 ^{a,b}	209.3±51.6 ^b	<i>0.001</i>
Fasting glucose (mmol/l)	5.2±0.4 ^a	5.2±0.6 ^a	5.4±0.5 ^{a,b}	5.5±0.6 ^b	<i>0.017</i>
2h OGTT glucose (mmol/l)	5.8±1.4 ^a	6.2±1.5 ^b	7.3±1.7 ^c	6.7±1.9 ^{c,b}	<i>0.001</i>
Fasting insulin (μUI/ml)	12.0±1.4 ^a	14.1±4.7 ^a	16.3±4.2 ^b	20.7±1.9 ^c	<i><0.001</i>
2h OGTT insulin (μUI/ml)	50.9±25.8 ^a	75.9±26.2 ^{a,b}	88.6±42.3 ^b	132.7±92.5 ^b	<i><0.001</i>

IS: insulin sensitive, IR: insulin resistant, BMI: body mass index, LBM: lean body mass, VAT: visceral fat, OGTT: oral glucose tolerance test.

No significant difference between variables with same letters. Significant difference from $p < 0.05$ to $p < 0.001$.

Table 2. Metabolic characteristics of the postmenopausal women (N=156) base on type of insulin sensitivity and insulin resistance.					
	Muscle IS and liver IS (N=53)	Muscle IR and liver IS (N=26)	Liver IR and muscle IS (N=26)	Liver IR and muscle IR (N=51)	<i>P-value</i>
Triglycerides (mmol/l)	1.4±0.5 ^a	1.5±0.5 ^{a,b}	1.6±0.8 ^{a,b}	1.9±0.8 ^b	0.006
HDL-C (mmol/l)	1.5±0.3	1.6±0.4	1.4±0.3	1.4±0.3	0.130
Total Cholesterol (mmol/l)	5.3±0.9	5.5±0.9	5.3±0.8	5.4±0.9	0.709
ApoB (g/l)	1.0±0.2	1.0±0.2	1.0±0.2	1.0±0.3	0.384
Systolic Blood Pressure (mmHg)	121±15	122±13	120±12	125±15	0.461
Diastolic Blood pressure (mmHg)	76±8	76±6	77±7	78±9	0.714
hsCRP (g/l)	2.3±1.8 ^a	3.2±2.4 ^{a,b}	3.4±2.7 ^{a,b}	4.2±2.2 ^b	0.001
AST (IU/l)	19.0±5.6 ^a	20.4±5.3 ^a	20.2±5.7 ^a	23.7±7.8 ^b	0.003
ALT (IU/l)	19.9±9.9 ^a	28.0±12.6 ^b	34.3±7.7 ^c	31.7±18.4 ^c	<0.001
GGT (IU/l)	22.3±23.8	26.5±14.6	25.8±12.4	36.5±36.8	0.047
VAI	1.9±0.9 ^a	2.0±0.9 ^a	2.4±1.5 ^{a,b}	2.8±1.6 ^b	0.001
LAP	58.0±22.5 ^a	66.7±27.6 ^b	77.8±44.1 ^b	89.0±41.0 ^b	<0.001
FLI	61.4±19.4 ^a	69.3±18.7 ^b	74.8±17.8 ^b	79.0±17.6 ^b	<0.001
Glucose disposal rate (mg/min/kg of LBM)	13.5±3.1 ^a	12.6±2.2 ^a	10.6±2.8 ^b	10.2±2.8 ^b	<0.001

IS: insulin sensitive, IR: insulin resistant, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, ApoB: apolipoprotein B, HsCRP: high sensitive C-reactive protein, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, GGT: Gamma-glutamyl transpeptidase, VAI: visceral adiposity index, LAP: lipid accumulation product, FLI: fatty liver index, LBM: lean body mass

No significant difference between variables with same letters. Significant difference from $p < 0.05$ to $p < 0.001$.

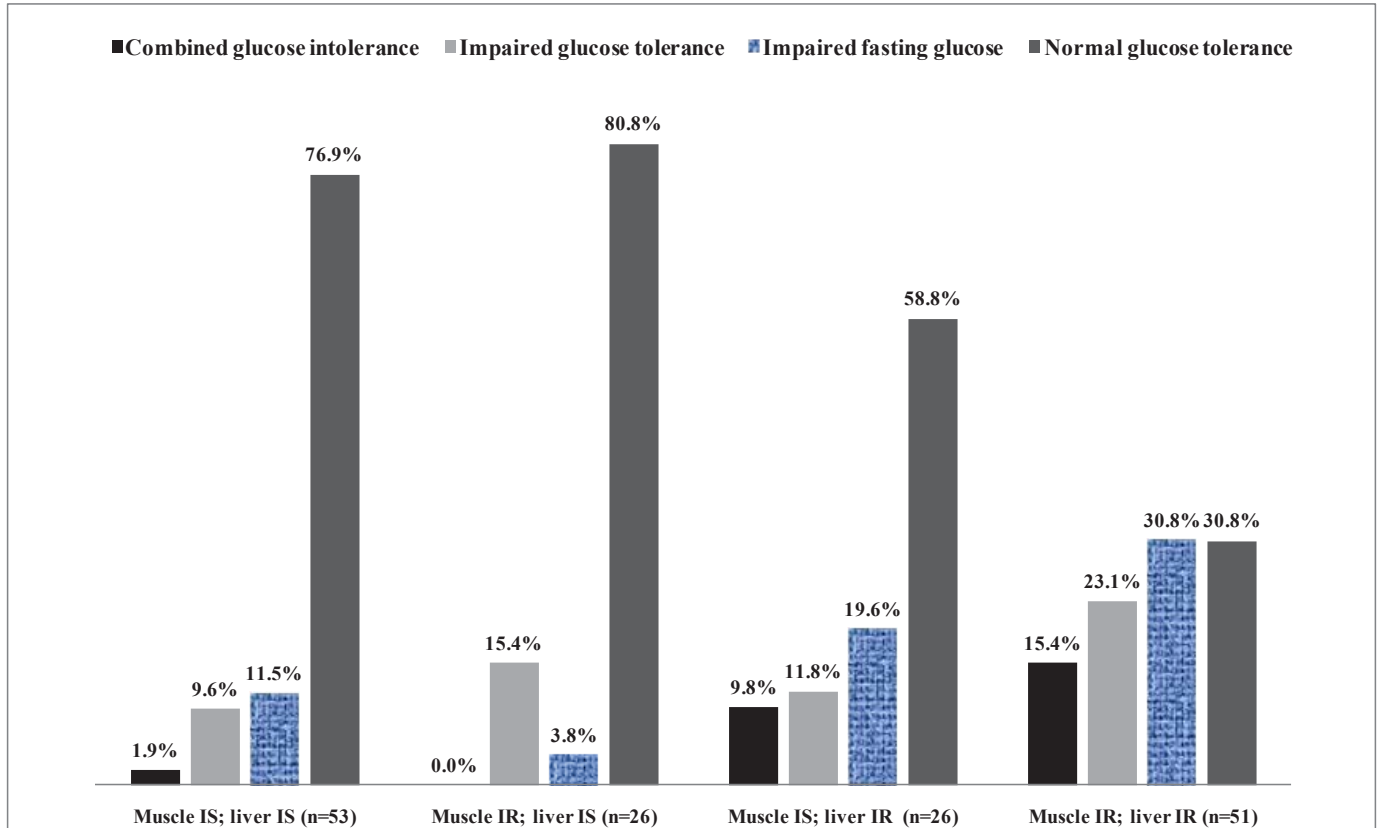


Figure 1. Glucose tolerance status of postmenopausal women (N=156) according to the type of insulin sensitivity and insulin resistance ; P-value $\chi^2=0.004$

IS: insulin sensitive, IR: insulin resistant

Les paramètres requis sont manquants ou erronés.

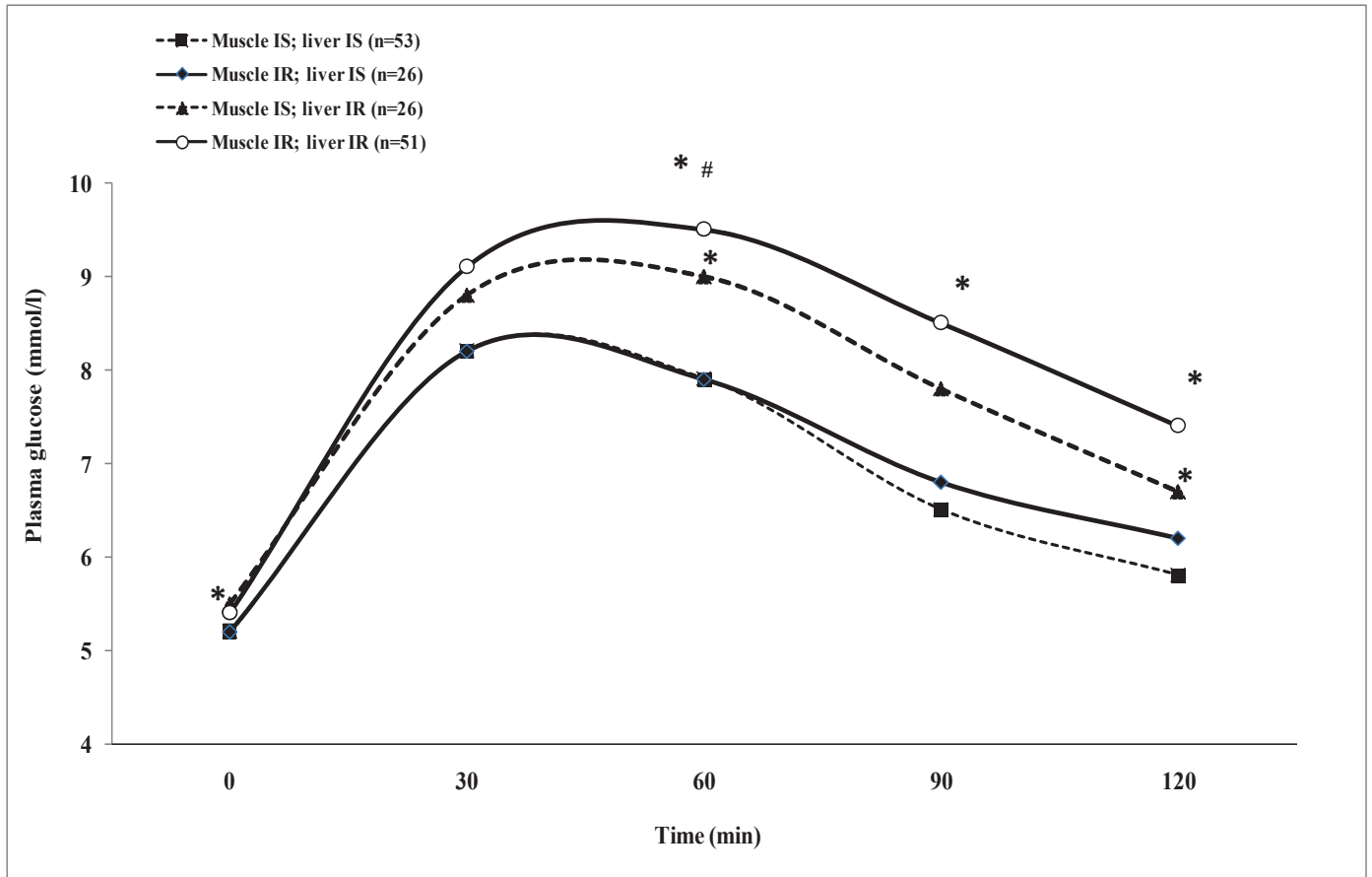


Figure 2. Plasma glucose levels during the OGTT test of the postmenopausal women (N=156) according to the type of insulin sensitivity and insulin resistance.

*: $p < 0.05$ versus Muscle IS; liver IS

#: $p < 0.05$ versus Muscle IR; liver IS

IS: insulin sensitive, IR: insulin resistant

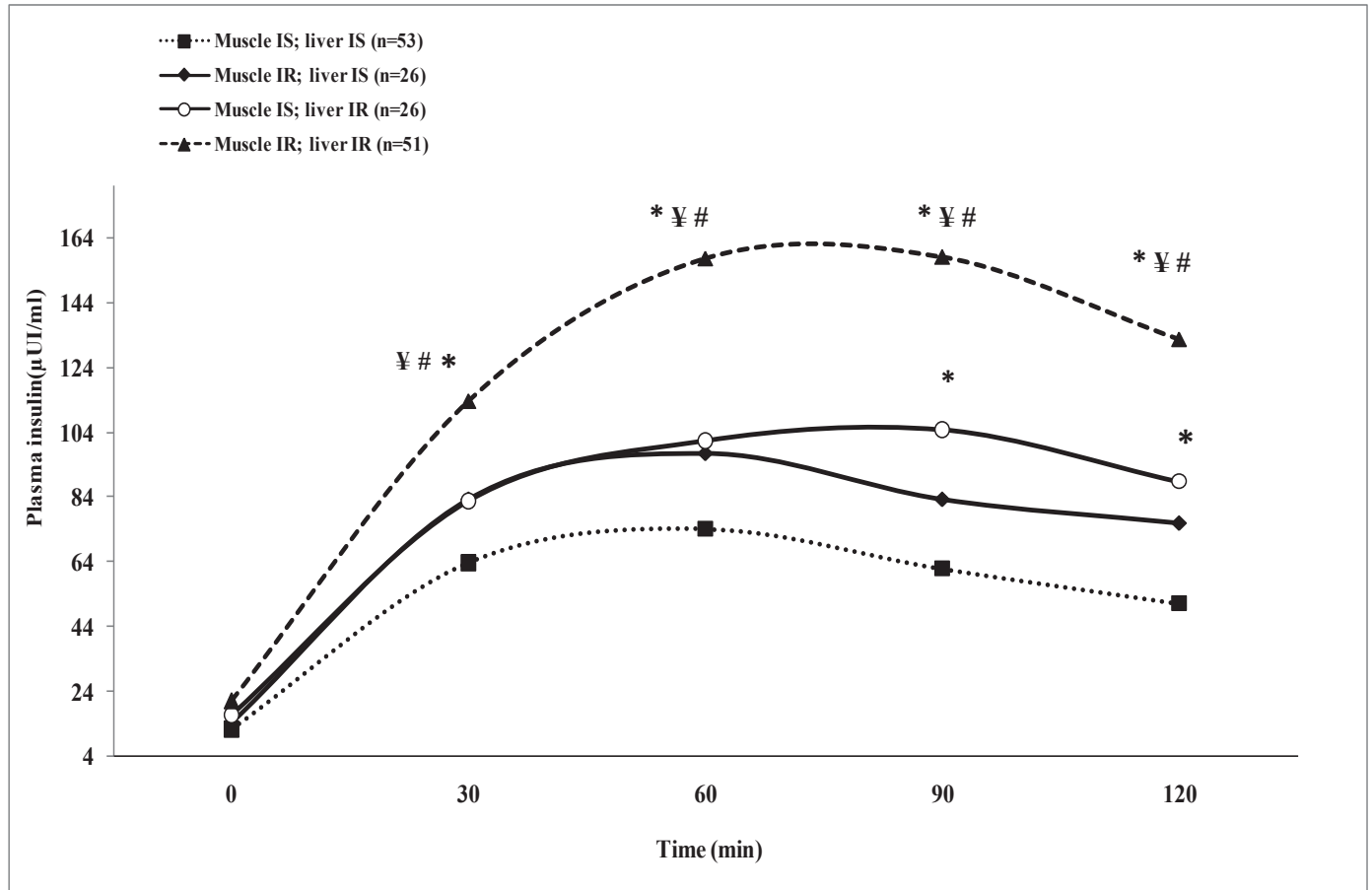


Figure 3. Plasma Insulin levels during the OGTT test of the postmenopausal women (N=156) according to the type of insulin sensitivity and insulin resistance.

*: $p < 0.05$ versus Muscle IS; liver IS

#: $p < 0.05$ versus Muscle IR; liver IS

¥: $p < 0.05$ versus Muscle IS; liver IR

IS: insulin sensitive, IR: insulin resistant

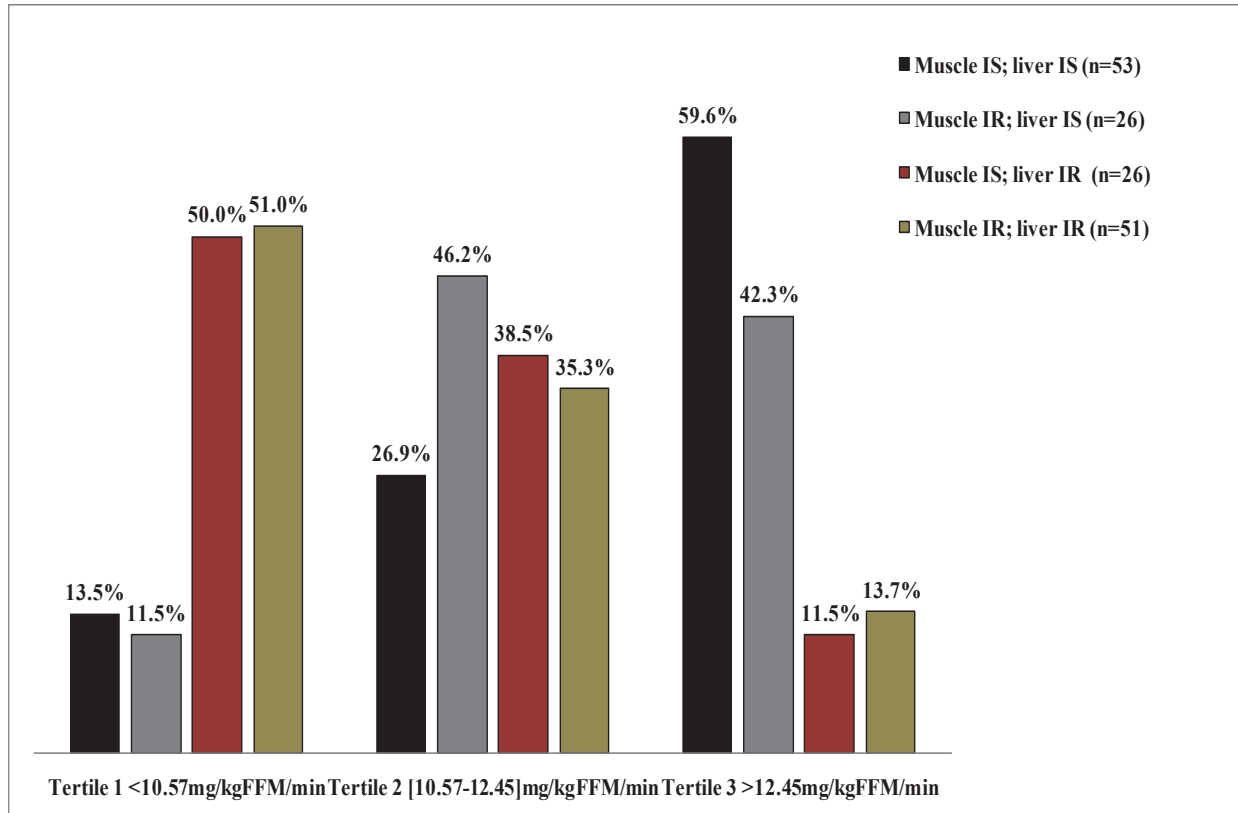


Figure 4. Classification of postmenopausal women (N=156) according to tertiles of glucose disposal rates (clamp) and type of insulin sensitivity and insulin resistance; p<0.001.

IS: insulin sensitive, IR: insulin resistant

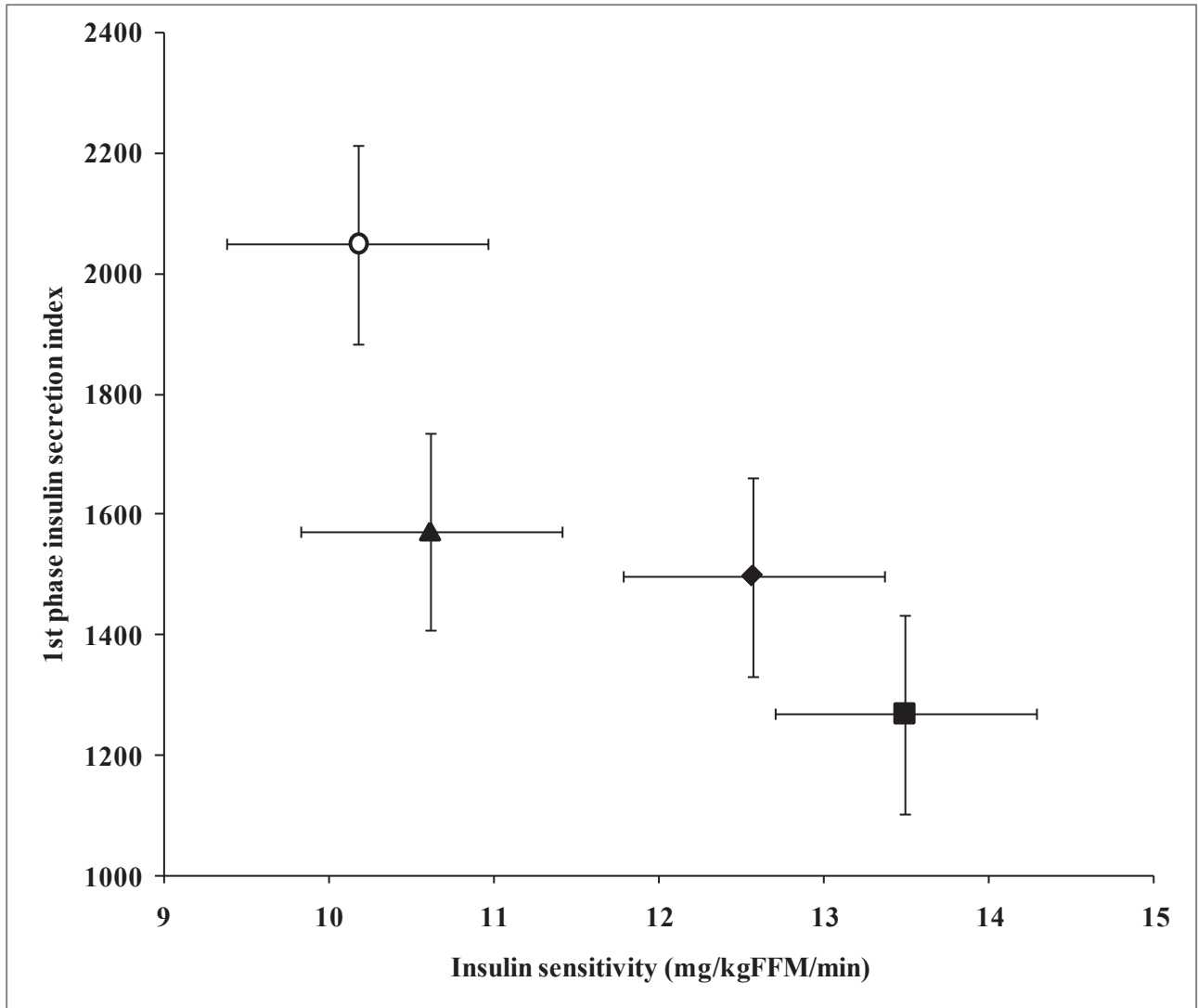


Figure 5. Disposition index in postmenopausal women (N=156) according to type of insulin sensitivity and insulin resistance (N=156).

IS: insulin sensitive, IR: insulin resistant

- Muscle IS; liver IS (n=53)
- ◆ Muscle IR; liver IS (n=26)
- Muscle IS; liver IR (n=26)
- Muscle IR; liver IR (n=51)

4.7 *Manuscrit #7 intitulé: Body composition and epicardial fat in patients with type 2 diabetes following basal insulin Detemir versus insulin Glargine initiation: a 24-week randomized pilot study. Horm Metab Res. 2016;48(1):42-7.*

Par **Elisha B**, Azar M, Taleb N, Bernard S, Iacobellis G, Rabasa-Lhoret R.

Contribution des co-auteurs:

Elisha B et Taleb N: analyse statistiques, interprétation des résultats, rédaction du manuscrit

Azar M : collecte des données, révision du manuscrit

Iacobellis G et Rabasa-Lhoret R: émission de l'hypothèse de recherche et révision du manuscrit

Elisha B, Azar M : collecte des données

Le septième manuscrit est un essai clinique qui compare les changements au niveau de la composition corporelle et de l'épaisseur du gras épicardique associés à l'initiation de l'insuline Detemir versus l'insuline Glargine. L'étude a été réalisée avec des participants ayant le diabète de type 2 et dont la cible glycémique n'a pas été atteinte avec les antidiabétiques oraux. Ce manuscrit est publié dans la revue scientifique *Hormone and Metabolic Research* (facteur d'impact 2015-2016 : 2,145).

Body composition and epicardial fat in patients with type 2 diabetes following basal insulin Detemir versus insulin Glargine initiation: a 24-weeks randomized pilot study.

Short running title: insulin Detemir versus insulin Glargine and body composition

Belinda Elisha^{a,b*}, Mirna Azar^{b,c*}, Nadine Taleb^{b,c}, Sophie Bernard^{b,c,d}, Gianluca Iacobellis^e and Rémi Rabasa-Lhoret^{a-d}

*equal 1st co-authorship

^a Department of Nutrition, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

^b Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), Montreal, Quebec, Canada

^c Department of medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

^d Endocrinology division, Centre Hospitalier universitaire de l'université de Montréal (CHUM Hotel-Dieu), Montreal, Quebec, Canada

^e Department of Medicine, Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, FL, USA

Clinical trial registration number: NCT00862875

ABSTRACT

Background: The fear of weight gain associated with insulin treatment constitutes a major barrier to a timely management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes (T2D) not responding to oral treatments. Insulin Detemir, has consistently been shown to have a weight-sparing effect (no change or milder increase) as compared to other basal insulin. Impacts of basal insulin on body composition and ectopic fat deposition have not been extensively studied.

Objective: To compare body composition and epicardial fat thickness changes in insulin-naïve inadequately controlled patients with T2D following basal insulin initiation with Detemir vs. Glargine.

Methods and results: 6 months, open-label, interventional pilot study. Dual-energy x-ray absorptiometry and echocardiography were used to estimate the body composition and epicardial fat thickness (EFT) respectively. 36 patients completed the study (16 in Detemir and 20 in Glargine group) with comparable baseline characteristics. At 6 months, for similar glycemic control, those on Detemir significantly gained less total body weight ($+0.58 \pm 0.62$ vs. 4.21 ± 0.97 kg, $p=0.004$), total fat mass ($+0.9 \pm 0.56$ vs. 2.90 ± 0.56 kg, $p=0.02$) and truncal fat mass ($+0.78 \pm 0.37$ vs. 2.10 ± 0.40 Kg, $p=0.02$). EFT significantly decreased similarly in both groups (Detemir -1.7 ± 0.52 mm vs. Glargine -1.1 ± 1.6 mm; $p<0.05$) In the Detemir group, the change in EFT revealed a trend for correlation with the change in truncal fat mass and total fat mass ($r=0.65$, $p=0.06$ and $r=0.60$, $p=0.07$ respectively).

Conclusion: Detemir resulted in less fat mass gain, a trend for a more pronounced EFT reduction when compared with Glargine. Larger studies are needed to further understand the mechanisms and potential implication of these favourable body composition changes associated with Detemir.

ABBREVIATIONS

BMI: Body mass index, CNS: Central nervous system, DG: Detemir group. EFT: Epicardial fat thickness, FM: Total Fat mass, FPG: Fasting plasma glucose, GG: Glargine group, HbA1c: Glycosylated haemoglobin, LBM: Lean body mass, T2D: Type 2 diabetes, TFM: Truncal fat mass, TLM: Truncal lean body mass

RÉSUMÉ

Introduction : La crainte de la prise de poids associée à l'insulinothérapie constitue une barrière à la gestion efficace de l'hyperglycémie chez les patients avec diabète de type 2 (DT2) ne répondant pas aux traitements avec les hypoglycémifiants oraux. L'insuline detemir a démontré dans les études précédentes un effet épargneur sur le poids (peu ou pas de changement) par comparaison aux autres insulines basales. L'impact de l'insuline basale sur la composition corporelle et le dépôt ectopique de masse grasse n'a pas encore été suffisamment exploré.

Objectif: Comparer les changements au niveau de la composition corporelle et de l'épaisseur du gras épigardique dans un groupe de patients avec DT2 inadéquatement contrôlé par les hypoglycémifiants oraux et chez qui il est initié une insuline basale soit detemir ou glargine.

Méthodes et résultats : Étude pilote d'intervention non aveugle de 6 mois. L'absorptiométrie biphotonique par rayon X et l'échocardiographie ont été utilisées respectivement pour estimer la composition corporelle et l'épaisseur du gras épigardique (EFT). L'étude a été réalisée avec 36 patients (16 dans le groupe detemir et 20 dans le groupe glargine) ayant des caractéristiques comparables à l'inclusion. À 6 mois, et pour un contrôle glycémique similaire, les patients dans le groupe detemir lorsque comparés à ceux du groupe glargine avaient une moindre prise de poids ($+0,58 \pm 0,62$ vs. $4,21 \pm 0,97$ kg, $p=0,004$), de masse grasse totale ($+0,9 \pm 0,56$ vs. $2,90 \pm 0,56$ kg, $p=0,02$) et de masse grasse tronculaire ($+0,78 \pm 0,37$ vs. $2,10 \pm 0,40$ kg, $p=0,02$). L'EFT avait diminué de manière similaire dans les deux groupes (detemir $-1,7 \pm 0,52$ mm vs. Glargine $-1,1 \pm 1,6$ mm; $p < 0,05$). Dans le groupe detemir, le changement d'EFT avait une tendance à corrélérer avec celui du grs tronculaire et de la masse grasse totale ($r=0,65$, $p = 0,06$ and $r=0,60$, $p=0,07$ respectively).

Conclusion: l'insuline detemir lorsque comparée à la glargine a été associée avec une moins importante prise de poids et une tendance à la diminution plus importante de l'EFT. Des études avec une population plus large sont nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme et l'implication potentielle de ces changements corporels bénéfiques associés au detemir.

INTRODUCTION

Type 2 diabetes (T2D) is a growing burden and one of the most important public health challenges worldwide [1] [2]. Good glycemic control is a cornerstone for the prevention of microvascular complications and probably contributes on the long term to macrovascular risk reduction [3]. Management of T2D includes lifestyle modifications and antihyperglycemic agent therapy with metformin as an initial drug [4]. However, most people with T2D experience progressive decrease in insulin secretion due to declining β -cell mass and/or function and will thus require insulin therapy in order to reach and maintain the glycemic targets [3] [5]. The combination of bedtime insulin with oral antihyperglycemic agents has been shown to be an efficient and reasonably safe initial approach for insulin naïve patients with T2D [6] [7]. For a similar glucose control, as compared to intermediate-acting insulin NPH, long acting insulin analogues (glargine, detemir), are associated with less nocturnal hypoglycemia [8] [9] [10].

Beside hypoglycemic risk, a major concern for both patients and physicians, which often delays adequate and timely treatment, is the weight gain related to insulin initiation. The amount of weight gain reported after insulin initiation is variable, but on average it is estimated that patients gain 2.0 kg for each 1% reduction in glycosylated hemoglobin (HbA1c) [11]. Interestingly, several clinical trials have consistently reported less total weight gain with the insulin detemir, in comparison to NPH and similar basal insulin analogues like glargine [12] [13] [14]. Yet, body composition modification secondary to basal insulin initiation remains to be fully elucidated [11]. It is important to investigate the exact distribution of any insulin-associated fat mass gain since increased abdominal visceral and ectopic fat depots are associated with more adverse cardio-metabolic risk profiles [15] [16].

One of the ectopic depots, which has recently emerged as new marker and possibly active player in cardio-metabolic risk is epicardial fat [17]. It is in anatomical and functional contiguity to the heart and thus can be detected and measured with echocardiography offering, in addition to its potential ability to refine cardio-metabolic risk evaluation [18], many intuitive advantages, such as low cost and easy availability [19]. Echocardiographic epicardial fat thickness strongly and independently reflects the intra-abdominal visceral fat, as measured by magnetic resonance imaging, and the intra-myocardial fat content [20] [21].

The objectives of the following pilot study are to compare the changes in total fat mass and the specific changes in body composition including the epicardial fat thickness between 2 largely used insulins: detemir (Levemir® -Novopen®) and insulin glargine (Lantus® -Solostar®), after 6 months of the initiation of basal insulin therapy in patients with T2D who are inadequately controlled on oral agents.

MATERIALS AND METHODS

Study design and subjects

The present investigation is a 6-month, open-label, randomized, interventional pilot study designed to explore 2 aspects of insulin related weight gain difference between detemir and glargine: 1) characterize the weight difference in terms of body composition as well as fat repartition with a special focus on trunk fat, 2) characterize the impact on epicardial fat.

The study participants were insulin naïve type 2 diabetic patients who failed to achieve the HbA1c target with oral antihyperglycemic agents and require basal insulin for glycemic control. Subjects were included in the present study if they met the following criteria: 1) 18–80 years old with type 2 diabetes, 2) inadequate glucose control with an HbA1c ≥ 58 –108 mmol/mol [≥ 7.5 –12.0%], 3) at least 1 500 mg of metformin, 4) a reported stable body weight for the previous 3 months (± 5 kg), and 5) less than 4 h of exercise per week. The exclusion criteria were as follows: 1) type 1 or secondary diabetes mellitus, 2) insulin in the last 6 months except when treated for less than 6 days during an acute event, 3) hypoglycemia unawareness or recurrent major hypoglycemia episodes, 4) bariatric surgery, or any medication known to affect weight (growth hormone or testosterone unless on a stable dose for over 3 months, systemic corticosteroids, antiobesity drugs, antidepressants), 5) renal insufficiency (CrCl <40 ml/min), 6) class IV NYHA heart failure or recent history of myocardial infarction, stroke or ventricular arrhythmias in the last 6 months, 7) systemic malignancies in the past year, 8) major psychiatric diseases, history of drug addiction or pregnancy and breast-feeding, and 9) per-protocol: increase of glyburide over 5 mg DIE; introduction of a second dose of insulin.

Participating subjects who met the inclusion criteria were asked to stop any thiazolidinediones 6 weeks prior to insulin initiation, and DPP-4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors at

randomization. Small dose of sulfonylurea (e. g., glyburide 5 mg AM) could be kept and eventually stopped with any daily hypoglycemia, which is <4.0 mmol/l.

Participants were recruited from the out-patient Diabetes Clinic at IRCM and by referral from general practice clinics in the great Montreal Area between 2009 and 2014. The study was approved by the Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM) ethics committee. After reading and signing the consent form, each participant was invited to our research platform at IRCM for a series of tests. They were randomly assigned in a 1:1 fashion to the detemir or the glargine group where insulin detemir (Novopen IV) or insulin glargine (Solostar Pen) are given respectively in combination with a stable metformin dose. A total of 42 participants who met the inclusion criteria were recruited and 21 were randomized to each study group. During the intervention, one subject was excluded from the glargine group due to noncompliance with the treatment and 5 were excluded from the detemir group (one lost during follow-up and 4 whose treatment required intensification of insulin therapy with 2 or more insulin injections per day).

Body composition and body fat distribution

Body weight, total lean body mass (LBM), total fat mass (FM), truncal lean mass (TLM), and truncal fat mass (TFM) were measured using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). In all participants, all these regions were delineated and assessed for composition automatically according to software version 6.10.019 (General Electric Lunar Prodigy, Madison, WI, USA), which generates the DXA body composition report [22]. The appendicular lean and fat masses were calculated by subtracting the fat and lean masses of the trunk from the respective total body values. During the procedure, subjects were asked to wear only a standard hospital gown while in the supine position. Calibration was executed daily with a standard phantom. Intra-class correlation coefficient and coefficient of variation for FM were 0.99 and 1.1%, respectively (n=20 patients).

A wall stadiometer (Perspective Enterprises, Portage, MI, USA) was used to measure standing height. BMI was calculated as follows: $BMI (kg/m^2) = \text{body weight} / \text{height}^2$.

Fasting plasma glucose and HbA1c determination

A venous blood was drawn after an overnight fasting (12 h). HbA1c was quantified by immunoturbidimetric assay using the ADVIA1650 (Bayer Health Care Diagnosis, Toronto, Ont., Canada). This method has been validated against the Diabetes Control and Complications Trial

reference assay [23]. Fasting plasma glucose was measured and analyzed on the day of collection on the COBAS INTEGRA 400 (Roche Diagnostics, Montreal, Canada).

Echocardiographic epicardial fat thickness

Each subject underwent a transthoracic 2D guided M-mode echocardiogram using commercially available equipment. Standard parasternal and apical views were obtained in the left lateral decubitus position. All echocardiograms were recorded and analyzed offline by a reader who was blinded to the subject's study group, clinical, and demographic data.

Epicardial fat thickness (EFT) was measured according to the method first described and validated by Iacobellis [18] [24] [25]. Epicardial fat was identified as the echo-free space between the outer wall of the myocardium and the visceral layer of pericardium. EFT was measured perpendicularly on the free wall of the right ventricle at end-systole in 3 cardiac cycles. Maximum EFT was measured at the point on the free wall of the right ventricle along the midline of the ultrasound beam, perpendicular to the aortic annulus, used as anatomical landmark for this view. For the midventricular parasternal short-axis assessment, maximum EFT was measured on the right ventricular free wall along the midline of the ultrasound beam, perpendicular to the ventricular septum at mid-chordal and tip of the papillary muscles level, as anatomic landmark. The average value of 3 cardiac cycles from each echocardiographic view was considered. Intra-observer reproducibility of the EFT measurement was excellent (ICC=0.90). Concordance of long and short-axis epicardial fat measurement was also excellent.

Randomization and insulin dose adaptation

Insulin treatment was started at the randomization visit at an initial dose of 10 units. Participants were told to inject the insulin at the same and regular time each evening (between 9:00 PM and 11:00 PM), and to increase the insulin dose by 1 unit per day until fasting plasma glucose (FPG) levels were ≤ 5.5 mmol/l. At inclusion, a dietician reviewed dietary strategies with each participant. This session also included a reminder about the importance of regular physical exercise. Participants also received an intensive counselling about hypoglycemic prevention, risk, symptoms, diagnosis and appropriate treatment. If at any point self-monitored blood-glucose levels fell below 4.0 mmol/l, they were instructed to call the study nurse.

Statistical analysis

The data are expressed as mean \pm standard deviation. A paired Student's t-test was used to compare pre- and post-intervention means and absolute changes within each intervention group.

Moreover, an unpaired student's t-test for samples was performed to analyze pre- and post-intervention means and absolute change differences between the 2 groups. Spearman's rho correlations were performed to examine the relationship between changes in EFT and changes in body composition within each insulin group. Statistical analysis was performed using SPSS Version 17.0 for Windows (Chicago, IL, USA) and MedCalc Version 11.6.1.0 (Mariakerke, Belgium). Statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

At baseline, the 2 groups had matching characteristics for age, sex, duration of diabetes, body composition variables, HbA1c, FPG, insulin units per kg of body weight, sulfonylurea use and EFT but not for the metformin dose used which was lower in the detemir group when compared to the glargine group ($1\ 850 \pm 446.8$ mg vs. $2\ 160 \pm 360.4$ mg; $p = 0.03$) ([Table 1] [2]). At 6 months, participants in the detemir group and glargine group reached similar glycemic control: HbA1c (65 ± 12 vs. 65 ± 14 mmol/mol [$8.1 \pm 1.1\%$ vs. $8.1 \pm 1.3\%$], $p = 0.97$) and FPG (7.5 ± 2.6 mmol/l vs. 7.4 ± 2.7 mmol/l; $p = 0.90$). A slightly higher dose of insulin per kg of body weight was used in the detemir group compared to the glargine group without statistical significance (0.6 ± 0.5 UI/kg vs. 0.5 ± 0.3 UI/kg; $p = 0.23$) ([Table 2]). Baseline EFT significantly correlated with LBM ($r = -0.43$, $p = 0.03$) but correlation with FM, TFM and TLM did not reach statistical significance (Table 1S A).

We determined, within each intervention group, means differences in body composition variable between baseline and the end of the study. In the glargine group, as shown in [Table 1], there was a significant increase in total body weight (91.8 ± 16.3 kg vs. 94.8 ± 18.6 kg; $p < 0.001$), FM (36.2 ± 10.7 kg vs. 37.6 ± 11.5 kg; $p < 0.001$), TFM (21.8 ± 6.5 kg vs. 22.4 ± 7.1 kg; $p < 0.001$), appendicular fat mass (13.9 ± 4.7 kg vs. 14.5 ± 5.5 kg; $p = 0.009$), and appendicular lean mass (27.2 ± 5.9 kg vs. 28.3 ± 5.8 kg, $p = 0.03$). No significant change was found for LBM and TLM ([Table 2]). In contrast, the use of detemir did not significantly affect any of these variables except for a significant reduction in TLM (26.3 ± 5.4 kg vs. 25.5 ± 5.4 kg; $p = 0.002$, [Table 2]).

We then compared difference between groups for absolute changes in body weight and body composition variables. As shown in [Fig. 1], detemir group participants significantly gained less total body weight than those receiving glargine (0.58 ± 2.5 kg vs. 4.2 ± 4.1 kg; $p = 0.004$). Results were similar for absolute changes in FM (0.9 ± 2.2 kg vs. 2.9 ± 2.4 kg; $p = 0.02$), TFM [Fig. 1] [2]

(0.8 ± 1.5 kg vs. 2.1 ± 1.7 kg; $p=0.02$) and in appendicular fat mass (0.1 ± 0.9 kg vs. 1.1 ± 1.5 kg; $p=0.04$, [Fig. 2a]). Moreover, detemir resulted in mild loss of LBM and TLM in comparison to gain in both compartmental masses with glargine (-0.4 ± 1.1 kg vs. 1.3 ± 2.9 kg; $p=0.04$ and -0.8 ± 0.9 vs. 0.3 ± 1.7 ; $p=0.02$, [Fig. 2b, c]), respectively. There was no statistically significant difference in the lean appendicular masses between the 2 study groups.

The EFT significantly decreased in both treatment groups: glargine group (7.5 ± 3.5 mm vs. 6.3 ± 3.3 mm; $p=0.028$) and detemir group (7.5 ± 2.7 mm vs. 5.9 ± 2.2 mm; $p=0.013$). After comparison of the 2 groups for absolute changes in EFT, no significant difference was found. In the detemir group, the absolute change in EFT after 6 months revealed a significant correlation with the change in FM ($r=0.74$; $p=0.022$) and TFM ($r=0.77$; $p=0.016$) while no similar significant correlations were found in the glargine group (Table 1S B).

DISCUSSION AND CONCLUSION

This pilot study investigated the effect of initiating 2 distinct insulin basal analogues, detemir and glargine, on total body weight, body composition and epicardial fat thickness among insulin-naïve patients with T2D and poor glycemic control.

In line with published data [12], we confirmed that detemir had minimal effect on changes in body weight while glargine resulted in significant weight gain. There is currently no consensus about the mechanisms behind the detemir weight-sparing effect. It has been suggested that detemir has a preferential hepatic action, which could lead to a relative reduction in the peripheral effect of insulin and consequently less weight gain [26]. Another speculation is that detemir could significantly reduce appetite by acting more effectively on CNS receptors or crossing the blood-brain barrier at a higher rate than glargine [27]. This improved central availability of detemir in comparison to other insulins may be explained by its lipophilic fatty acid chain [28]. A recent report showed lower protein levels of 2 orexigenic hypothalamic neuropeptides, Neuropeptide Y and Galanin, in type 2 diabetes rat models when treated with detemir vs. glargine despite achieving similar glycemic control. Lower appetite, decreased food intake, and less weight gain was observed with detemir treatment in these rat models [29]. Interestingly, central Galanin injection has been shown to result in increased fat consumption; an effect counterbalanced by ventricular insulin injection [30].

In the present study and for the first time to our knowledge, we have also described and compared FM and regional fat accumulation with insulin glargine vs. detemir initiation. Glargine was associated with significant increase in FM and TFM whereas no changes were observed with detemir. These observations are in line with in vitro potency studies where authors reported significantly higher lipogenic potency (roughly double) with glargine when compared to detemir [28]. More recently, a study on high diet-induced obese Sprague-Dawley rats has reported a significant attenuation of fat mass gain with the detemir treatment [27]. It was also noted that glargine promotes fat storage in adipose tissue by increasing fatty acid synthase as well as lipoprotein lipase genes expression while no effects on adipose tissue gene expression was observed with detemir. These in vitro and in vivo findings might explain our observations in humans.

The role of excessive visceral fat in the development and progression of type 2 diabetes has been extensively studied. Nevertheless, an exclusive relation of epicardial fat with T2D has been only scarcely evaluated. Epicardial fat thickness is known to significantly correlate with insulin resistance and fasting glucose [25]. In our study and in accordance with these latter observations, the EFT decreased significantly following treatment in the 2 groups. Both treatments improved glycemic control with a significant lowering of the fasting plasma glucose levels. Interestingly, we observed a trend for a more marked decrease in the epicardial fat thickness with detemir and a significant correlation of this change with FM and TFM change. No significant correlation was observed with glargine. Therefore, detemir seems to have an additional effect on the epicardial fat, which is beyond the mere improvement in glycemic control and fasting plasma glucose levels. Epicardial fat may be additionally subject to the same effects detemir has on total and truncal fat mass changes in comparison to glargine as discussed above. It is noteworthy that the volume of the epicardial fat has been associated with increased cardiovascular events in several reports [31]. Thus, these findings might have important clinical and therapeutic implications given the growing evidence in support of a pathological role of the epicardial adipose tissue in atherosclerosis through its secreted inflammatory factors in direct proximity to the coronary arteries [32]. It is important to further investigate the effect of different types of insulin on the epicardial fat thickness and the molecular changes within this fat depot that could potentially affect its signals and modulate atherosclerosis and cardiovascular risk factors. Both its quantification with imaging techniques and fast metabolic response make the epicardial fat an

appealing therapeutic target and marker of visceral fat changes during interventions targeting the adipose tissue [33].

As a matter of fact, the literature is very scarce about the type and exact distribution of fat gain following insulin initiation in type 2 diabetes patients, hence the relevance of our study. An intensive insulin treatment for 12 weeks in a group of recently diagnosed type 2 patients resulted in a weight gain characterized by mild decrease in visceral fat mass and increase in subcutaneous fat mass [34]. Whereas, insulin initiation in a small number of type 2 diabetes patients who failed sulfonylurea treatment, increased subcutaneous fat mass with no change in visceral fat mass [35]. We could speculate, based on this limited literature, that the decrease in EFT in our study with both insulins may reflect a disparity in the change of the different compartments of TFM. According to the Framingham Heart study, which included over 3 000 subjects, both subcutaneous and visceral fats are correlates of insulin resistance [36]. Additionally, the deep subcutaneous fat, and not the superficial, has been shown to be equally associated with insulin resistance to the visceral fat [37]. A cross-talk between the visceral and subcutaneous fat tissues has also been suggested and proven in some reports [38]. Therefore, a characterization of the lack of change in truncal fat mass with detemir and significant gain with glargine as well as a molecular understanding of the effect of different types of insulins on truncal fat mass compartments is warranted to better guide insulin treatment.

We acknowledge several limitations of our study, which include the relatively small number of participants due to the pilot nature of the trial. Moreover, it would have been ideal to measure visceral fat by CT or MRI. Nevertheless, for a pilot study, an estimation of the abdominal fat accumulation (visceral and subcutaneous) with DXA and EFT using echocardiography is informative and can be built upon when designing future larger studies. Several reports have validated DXA estimations of body compositions and have specifically showed that the trunk fat is a reliable estimator and correlates strongly with intra-abdominal visceral fat mass as measured by the gold standard techniques, CT or MRI [39] [40]. The latter are expensive, cumbersome and expose subjects to high dose radiations. Furthermore, selected trunk subregions did not have any advantages as estimators in comparison to the standard DXA trunk region [39] [41].

In conclusion, our results showed that in comparison to glargine and for similar glycemic control, the initiation of detemir in insulin naïve poorly controlled patients with T2D showed favorable effects on total body weight and body compositions. Both insulins improved the

epicardial fat thickness. This pilot study can be the basis for larger studies to further explore these body composition changes with the use of these 2 basal insulins and look at their long-term impact on diabetes management and cardiometabolic complications.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Design and conduct the study: RRL, GI

Data collection and analysis: BE, NT, MA

Data interpretation: BE, NT, MA, SB, RRL, GI

Manuscript writing: BE, NT

FUNDING

Funding was obtained from Novo-Nordisk (Investigator Initiated Study). BE is supported by a Vanier scholarship. NT is supported by a TD scholarship. RRL is supported by a FRQ-S (Fonds de Recherche en Santé du Québec) scholarship.

ACKNOWLEDGEMENTS

We sincerely thank patients for their participation in this study as well as research assistants Sylvie Blaquière, Cherylene Pinaroc and Maryse Dallaire.

CONFLICT OF INTEREST

Funding for this study was provided by Novo-Nordisk Canada. RRL & GI have received honoraria from both Novo-Nordisk and Sanofi for conferences and advisory boards. Both Novo-Nordisk and Sanofi provided IRCM with an unrestricted grant to support an insulin initiation clinic.

REFERENCES

- 1 Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 228-236
- 2 Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4-14
- 3 Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Targets for glycemic control. *Can J diabetes* 2013; 37 (Suppl. 01) S31-S34
- 4 Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, Sherifali D, Woo V, Yale JF. Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Can J diabetes* 2013; 37 (Suppl. 01) S61-S68
- 5 Roman G, Hancu N. Early insulin treatment to prevent cardiovascular disease in prediabetes and overt diabetes. *Horm Metab Res* 2009; 41: 116-122
- 6 ORIGIN Trial Investigators . Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-328
- 7 Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK. 4-T Study Group . Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1736-1747
- 8 Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemen M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2003; 35: 189-196
- 9 Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn G, Roberts V, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28: 1569-1581
- 10 Rosak C, Jung R, Hofmann U. Insulin glargine maintains equivalent glycemic control and better lipometabolic control than NPH insulin in type 1 diabetes patients who missed a meal. *Horm Metab Res* 2008; 40: 544-548
- 11 Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 758-767

- 12 Swinnen S, Simon A, Holleman F, Hoekstra J, Devries J. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD006383
- 13 Rosenstock J, Davies M, Home P, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408-416
- 14 Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen C. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008; 30: 1976-1987
- 15 Després J, Lemieux I. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1039-1049
- 16 Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes—causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 799-812
- 17 Gaborit B, Abdesselam I, Dutour A. Epicardial fat: more than just an “epi” phenomenon?. *Horm Metab Res* 2013; 45: 991-1001
- 18 Iacobellis G, Singh N, Wharton S, Sharma A. Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects. *Obesity* 2008; 16: 1693-1697
- 19 Iacobellis G, Bianco A. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 450-457
- 20 Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, Lupo EN, Dogliotti G, Coman C, Morricone L, Corsi MM, Sardanelli F, Iacobellis G. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1831-1835
- 21 Iacobellis G, Assael F, Ribaud MC, Zappaterreno A, Alessi G, Di Mario U, Leonetti F. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003; 11: 304-310
- 22 Brochu M, Mathieu ME, Karelis AD, Doucet E, Lavoie ME, Garrel D, Rabasa-Lhoret R. Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: a Monet study. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 1085-1093

- 23 Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: e61-e99
- 24 Iacobellis G. Echocardiographic epicardial fat: a new tool in the white coat pocket. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 519-522
- 25 Iacobellis G, Barbaro G, Gerstein HC. Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose. *Int J Cardiol* 2008; 128: 424-426
- 26 Fritsche A, Häring H. At last, a weight neutral insulin?. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 (Suppl. 02) S41-S46
- 27 Rojas JM, Printz RL, Niswender KD. Insulin detemir attenuates food intake, body weight gain and fat mass gain in diet-induced obese Sprague-Dawley rats. *Nutr Diabetes* 2011; 1: e10
- 28 Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Vølund A, Markussen J, Kurtzhals P. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004; 21: 1498-1504
- 29 Zafar MI, Hu C, Liu D, Shafqat RA, Gao F. Insulin detemir causes lesser weight gain in comparison to insulin glargine: role on hypothalamic NPY and galanin. *J Diabetes Res* 2014; 458104
- 30 Wang J, Leibowitz KL. Central insulin inhibits hypothalamic galanin and neuropeptide Y gene expression and peptide release in intact rats. *Brain Res* 1997; 777: 231-236
- 31 Mahabadi A, Berg MH, Lehmann N, K€alsch H, Bauer M, Kara K, Dragano N, Moebus S, Jockel K-H, Erbel R, M€ohlenkamp S. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1388-1395
- 32 Mazurek T, Opolski G. Pericoronary Adipose Tissue: A Novel Therapeutic Target in Obesity-Related Coronary Atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 2015; 1-11
- 33 Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 363-371
- 34 Son JW, Jeong HK, Lee SS, Kim SR, Cha BY, Son HY, Yoo SJ. The Effect of Early Intensive Insulin Therapy on Body Fat Distribution and b-Cell Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Endocr Res* 2013; 38: 160-167

- 35 Takei I, Takayama S, Yamauchi A, Nakamoto S, Kitamura Y, Katsukawa F, Yamazaki H, Saruta T, Inoue S. Effect of insulin therapy on body fat distribution in NIDDM patients with secondary sulfonylurea failure: a preliminary report. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 153-154
- 36 Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T, Meigs JB, Sutherland P, D'Agostino Sr RB, O'Donnell CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 2191-2198
- 37 Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E941-E948
- 38 Lebovitz HE, Banerji MA. Point: Visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care* 2005; 28: 2322-2325
- 39 Glickman SG, Marn CS, Supiano MA, Dengel DR. Validity and reliability of dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of abdominal adiposity. *J Appl Physiol (1985)* 2004; 97: 509-514
- 40 Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Fuerst T, Tylavsky F, Cauley J, Lang T, Nevitt M, Harris TB. The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly a comparison with computed tomography and anthropometry. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 984-993
- 41 Park YW, Heymsfield SB, Gallagher D. Are dual-energy X-ray absorptiometry regional estimates associated with visceral adipose tissue mass?. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 978-983

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Parameters	Insuline glargine n=20	Insuline detemir n=16	p-value
Sex (male/Female)	13/7	11/5	0.82
Age (years)	60.2±1.6	58.2±3.5	0.58
Diabetes duration (years)	10.5±5.4	10.2±4.6	0.84
Metformin dose (mg)	2160±360.4	1850±446.8	0.03
Glyburide 5mg per dayn (%)	17 (85)*	12 (75)**	0.46

Coronary artery disease (%)	2 (10)	2 (12.5)	0.80
Dyslipidemia n (%)	16 (80)	16 (100)	0.06
Hypertension n (%)	18 (90)	13 (81.2)	0.40

Other sulfonylurea used:

*Gliclazide 30 and 90 mg per day (2 patients)

**Gliclazide 60 and 80 mg per day (2patients), repaglinide 0.5 and 1 mg per (2 patients)

	Insulin Glargine (n=20)			Insulin Detemir (n=16)			P-value for the difference between groups at baseline	P-value for the difference between groups at 6 months
	Baseline	6 months	<i>P</i> -value	Baseline	6 months	<i>P</i> -value		
Sex (Male/Female)	(13/7)			(11/5)				
Age (years)	60.2 ± 1.6			58.2±3.5			0.586	
Diabetes duration (years)	10.5±5.4			10.2±4.6			0.842	
Metformin dose (mg)	2160 ± 360.4			1850±446.8			0.027	
Insulin dose (U/kg of body weight)	0.11 ± 0.5	0.5±0.3	<0.001	0.12 ± 0.6	0.6±0.5	<0.001	0.637	0.236
HbA1C (%)	9.1±1.0	8.1±1.3	0.001	8.7±0.8	8.1±1.1	0.075	0.150	0.965
FPG (mmol/l)	11.2±3.0	7.4±2.7	<0.001	11.1±3.1	7.5±2.6	0.003	0.922	0.904
Total body weight (kg)	91.8±16.3	94.8±18.0	<0.001	90.0±17.6	90.6±18.6	0.363	0.750	0.490
BMI (kg/m²)	32.8±4.6	33.5±5.2	<0.001	31.5±4.7	31.6±4.9	0.468	0.417	0.270
Total Fat Mass (kg)	36.2±10.7	37.6±11.5	<0.001	32.4±8.9	33.3±8.5	0.117	0.268	0.220
Total lean mass (kg)	52.7±10.2	54.2±10.7	0.075	54.8±10.6	54.4±11.4	0.213	0.559	0.960
Truncal fat mass (kg)	21.8±6.5	22.4±7.1	<0.001	19.9±5.2	20.7±4.9	0.050	0.348	0.420
Truncal lean mass (kg)	25.8±4.5	26.1±5.3	0.458	26.3±5.4	25.5±5.4	0.002	0.753	0.741
Appendicular fat mass (kg)	13.9±4.7	14.5±5.5	0.009	12.5±4.5	12.6±4.6	0.533	0.388	0.282
Appendicular lean mass (kg)	27.2±5.9	28.3±5.8	0.032	28.4±5.5	28.9±6.3	0.132	0.526	0.768
Epicardial fat thickness (mm)	7.5±3.5	6.3±3.3	0.028	7.5±2.7	5.9±2.2	0.013	1.000	0.798

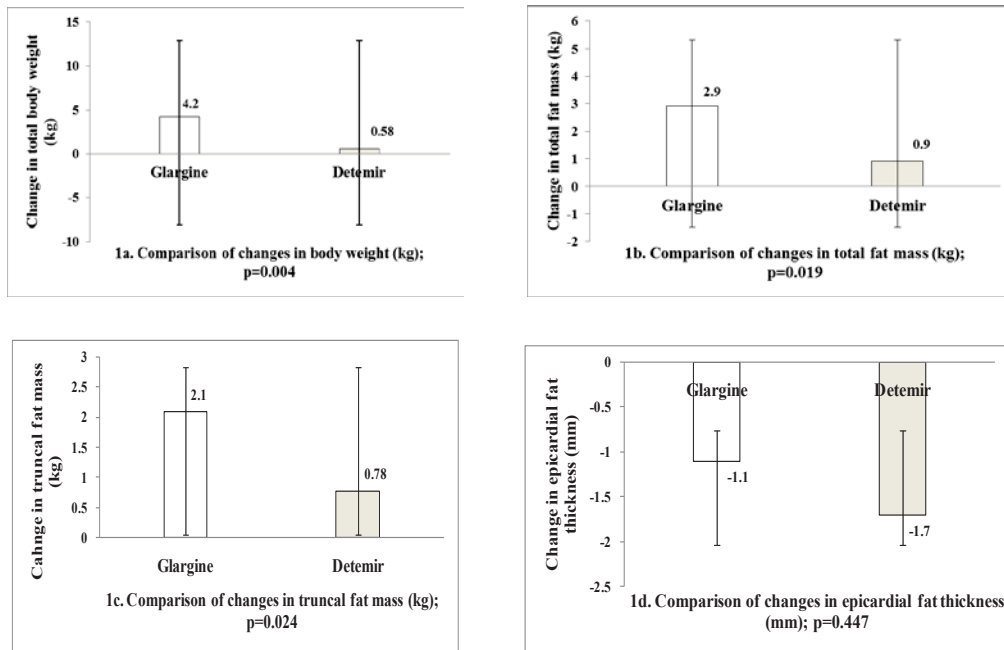


Figure 1. Comparison of changes in body weight, fat mass, and epicardial fat thickness between the 2 groups.

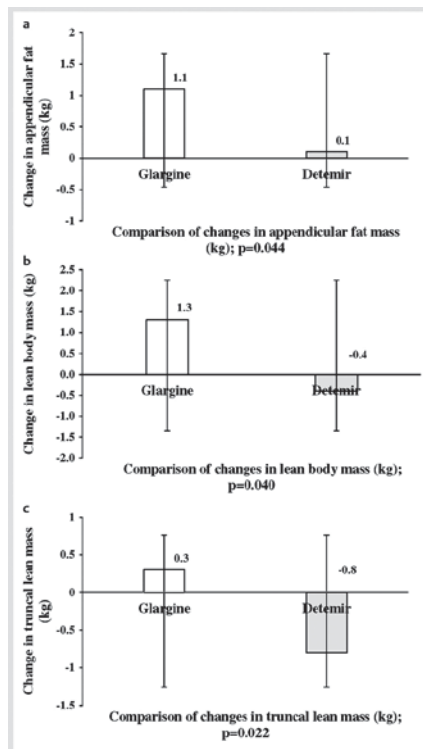


Figure 2. Comparison of changes in appendicular fat mass and lean mass between the 2 groups

Supplementary materials

A Correlations of EFT with different body compositions at baseline in all participants

Body composition by DXA	Coefficient of correlation	Statistical significance (p-value)
FM	0.14	0.51
LBM	-0.43	0.03
TFM	0.10	0.86
TLM	-0.30	0.17

B Correlations of absolute changes in EFT with absolute changes in body composition according to treatment groups

Body composition by DXA	Glargine group		Detemir group	
	Coefficient of correlation	p-value	Coefficient of correlation	p-value
FM	0.14	0.70	0.74	0.02
LBM	0.120	0.6	-0,30	0.45
TFM	-0.16	0.70	0.77	0.016
TLM	0.13	0.74	-0.23	0.55

4.8 *Autres contributions*

Ci-dessous la liste des autres contributions à la recherche scientifique faite au cours de mon doctorat.

1. **Effects on total fat mass and epicardial fat of a similar energy deficit obtained by caloric restriction alone or in combination with physical activity in patients with type 2 diabetes.** A pilot randomized controlled trial. Leroux-Stewart J, **Elisha B**, Suppère C, Bernard S, Mircescu H, Iacobellis G, Rabasa-Lhoret R. Soumis à Diabetes and Metabolism
2. Estimer la sensibilité à l'insuline : trop d'outils tuent-ils l'outil ? E. Disse, **B. Elisha**, S. Fellahi, R. Rabasa-Lhoret, M. Laville, J. -P. Bastard. Obésité. 2013; 8 (2) :141-49
3. **Weight cycling and depressive symptoms in diabetes: a community-based study of adults with type 2 diabetes mellitus in Quebec.** Messier L, **Elisha B**, Schmitz N, Gariépy G, Malla A, Lesage A, Boyer R, Wang J, Strychar I. Can J Diabetes. 2014;38(6):456-60.
4. **Physiopathologie des obésités.** **Elisha B**, Lavoie M-E, Laville M, Bastard J-P, Rabasa-Lhoret R. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2013;10(3):1-13 [Article 10-506-F-10].
5. **Changes in depressive symptoms and changes in lifestyle-related indicators: a 1-year follow-up study among adults with type 2 diabetes in Quebec.** Messier L, **Elisha B**, Schmitz N, Gariépy G, Malla A, Lesage A, Boyer R, Wang J, Strychar I. Can J Diabetes. 2013;37(4):243-8.
6. **Type 2 Diabetes Self-Management: Role of Diet Self-Efficacy.** Strychar I, **Elisha B**, Schmitz N. Can J Diabetes. 2012;36 (6):337-44
7. **Menopause and sarcopenia: A potential role for sex hormones.** Messier V, Rabasa-Lhoret R, Barbat-Artigas S, **Elisha B**, Karelis AD, Aubertin-Leheudre M. Maturitas. 2011;68(4):331-6.
8. **From French to Mediterranean diet: importance of the omega-6/omega-3 fatty acids ratio.** **Elisha B**, Guebre-Egziabher F, Vidal H, Bastard JP, Laville M, Rabasa-Lhoret R. World Rev Nutr Diet. 2011;102:81-91

CHAPITRE 5: DISCUSSION

A travers les différentes investigations, nous avons exploré les corrélations entre de nouveaux indices et le RCM. Dans une population de femmes ménopausées en surpoids ou obèses, nous avons pu démontrer que le BAI n'est pas plus efficace que la simple détermination de l'IMC. En ce qui concerne l'association du VAI avec le RCM, nous n'avons pas pu clairement démontrer la supériorité de cet indicateur par rapport à l'IMC et au TT. Dans notre échantillon d'étude, nous avons aussi pu établir que des taux élevés d'adiponectine totale sont associés à un RCM faible. De plus, la mesure de l'adiponectine totale s'est avérée suffisante pour évaluer le RCM. Il ne semble donc pas nécessaire d'ajouter le dosage de la forme à haut poids moléculaire.

L'évaluation de l'utilité des indices de sensibilité à l'insuline dans la stratification du RCM chez les femmes ménopausées en surpoids ou obèses a démontré que l'indice de Matsuda et le SIisOGTT permettent de mieux stratifier le RCM. Par ailleurs, l'IR hépatique a été associée à une moins bonne santé cardiométabolique que l'IR du muscle.

Nous avons aussi exploré la pertinence de l'EFT comme indicateur du RCM. Dans une population de personnes avec le DT2 et débutant l'insulinothérapie (avec insuline Detemir ou Glargine), nous avons établi qu'un meilleur contrôle glycémique permettait de réduire l'épaisseur de l'EFT tel que déterminé par échocardiographie.

5.1 Pertinence des indices d'adiposité pour stratifier le risque cardiométabolique lié à l'obésité

L'augmentation de la prévalence de l'obésité implique une recrudescence des comorbidités associées. L'association entre les complications cardiovasculaires et l'accumulation de masse grasse a été bien documentée ces dernières années dans plusieurs études de grande envergure. Il importe alors de déterminer des indices qui quantifient la masse grasse et particulièrement sa distribution afin de mieux stratifier le risque cardiométabolique relié à l'obésité.

L'IMC est le paramètre le plus utilisé et d'ailleurs celui qui est reconnu officiellement pour la classification de l'obésité. Cependant l'IMC présente plusieurs limitations bien connues. Notamment, cet indice ne permet pas d'évaluer précisément la quantité de masse grasse ou la distribution de la masse grasse. Aussi, une accumulation importante de masse grasse peut être présente chez certaines personnes présentant un IMC dans les valeurs normales, inversement une forte masse musculaire peut conduire à classer une personne en surpoids sans réelle augmentation de la masse grasse. L'utilisation de l'IMC pourrait donc entraîner, pour certains patients, une importante sous- ou surestimation du risque cardiometabolique relié à l'obésité. De plus, l'accès et les coûts reliés aux méthodes bien validées pour la mesure de la masse grasse comme le DXA demeurent des facteurs limitants pour la recherche de même que pour la pratique clinique. Il est donc important de développer et de valider des alternatives plus applicables à large échelle.

Le BAI a été récemment proposé par Bergman et al. [545]. Ces auteurs ont démontré que la corrélation entre le BAI et le DXA était supérieure à celle entre le DXA et l'IMC chez des personnes d'origine Afro-américaine et Mexicaine vivant aux États-Unis. Au sein de notre cohorte de femmes caucasiennes ménopausées en surpoids ou obèses, nous avons investigué l'utilité du BAI dans l'évaluation du risque cardiovasculaire relié à l'obésité avant et après la perte de poids, en considérant le DXA comme mesure de référence de la masse grasse totale. Nos résultats ont démontré une faible corrélation entre le BAI et la masse grasse totale mesurée par le DXA avant la perte de poids. Cependant la corrélation entre les deux paramètres s'améliorait après la perte de poids.

Par ailleurs, le BAI était comparable au DXA en ce qui concerne la corrélation avec les pourcentages de changement du BMI, de la circonférence de la taille, du gras viscéral, de la masse maigre et de la leptine. Contrairement au DXA, le changement du BAI était un prédicteur indépendant du changement de la sensibilité à l'insuline et de la CRP. Ainsi, dans notre étude, ces deux paramètres prédisaient différemment le risque cardiometabolique. Nos résultats ajoutent des informations sur le BAI en ce qui concerne la perte de poids et l'évaluation dans une population caucasienne. Les différences entre nos observations et celles de Bergman et al. [545]

peuvent s'expliquer en partie par le fait que notre cohorte était composée essentiellement de femmes caucasiennes ménopausées.

Dans une étude multi-ethnique composée de 1151 sujets caucasiens, afro-américains, hispaniques, asiatiques et autres, Freedman et al. [105] ont conclu que l'estimation de la masse grasse par le BAI était influencée par le sexe et l'adiposité totale. En effet, le BAI sous-estimait la masse grasse chez les femmes alors que le contraire était remarqué pour les hommes. De plus, l'accord entre le BAI et la DXA diminuait avec l'augmentation de l'IMC. En ce qui concerne les facteurs de risque cardiométabolique, le BAI avait une moins forte association avec l'insuline, les lipides, la glycémie et la tension artérielle que l'IMC et la circonférence de la taille. Une évaluation du BAI faite à partir de la cohorte du Bogalusa Heart Study (2369 sujets de 18-49 ans et obèses) a aussi démontré que le BAI n'apportait pas plus d'information que l'IMC dans l'évaluation du risque cardiométabolique relié à l'obésité [106]. Les auteurs ont précisé que la simple utilisation de la circonférence de la taille pourrait même être plus utile que le BAI. Cependant, dans cette dernière étude, la masse grasse totale a été estimée par la mesure des plis cutanés. Des analyses transversales faites avec une cohorte du NHANES III en comparant la relation entre la somme des plis cutanés et le l'IMC ainsi que le BAI ont démontré des résultats similaires aux études précédentes [107]. Par ailleurs, cette présente étude a aussi démontré que le BAI était moins associé aux facteurs de risque de la maladie coronarienne que l'IMC.

En somme, notre investigation et plusieurs autres ont démontré que le BAI n'a pas une efficacité réellement supérieure à l'IMC pour l'estimation du RCM relié à l'obésité. De plus, la fidélité de l'estimation de la masse grasse par comparaison au DXA semble être influencée par le sexe et le pourcentage d'adiposité. Ces limitations du BAI pourraient réduire son utilité et son utilisation bien qu'il soit un indice simple à déterminer. Des équations du BAI spécifiques au sexe pourraient contribuer à améliorer la performance de cet indice.

La mesure directe de l'adiposité viscérale n'est pas faite de routine. En effet, les méthodes d'investigation sont invasives, coûteuses, prennent beaucoup de temps ou présentent un risque pour la santé (radiations). Les complications cardiométaboliques liées à l'accumulation excessive de la masse grasse viscérale ont été clairement démontrées [91]. L'utilisation du TT

permet d'estimer l'accumulation de masse grasse viscérale. Cependant, malgré ses avantages en particulier la simplicité, cette mesure ne permet pas une stratification fine du risque cardiométabolique chez les personnes obèses. Ainsi, Amato et al. [457] ont proposé l'utilisation du *Visceral adiposity index* (VAI) pour l'estimation du risque associé à l'accumulation du gras viscéral. Cette mesure basée sur des mesures biologiques (HDL-C, TG) et anthropométriques (TT, âge) a pour objectif d'estimer les conséquences cardiométaboliques néfastes associées à l'accumulation de masse grasse viscérale. Le but est donc de capturer certains aspects de la fonction en plus de ceux de l'importance quantitative de la masse grasse viscérale. Ces auteurs ont démontré que le VAI était associé à la sensibilité à l'insuline aussi bien chez les sujets diabétiques que non diabétiques. Le VAI corrélait aussi avec les paramètres du syndrome métabolique ainsi que la présence d'évènements cardiovasculaires. De plus, ces associations étaient plus fortes avec le VAI comparativement à l'IMC et au TT.

À partir de notre cohorte de femmes caucasienne ménopausées en surpoids ou obèses, nous avons conduit une investigation indépendante de celle d'Amato et al. [457] pour évaluer l'efficacité du VAI ainsi que son utilité dans le suivi des changements métaboliques au cours de la perte de poids. Nos résultats ont démontré que le VAI était corrélé à la sensibilité à l'insuline et à la glycémie à jeun de manière similaire que l'IMC et le TT. Cependant, contrairement à l'IMC et au TT, le VAI était significativement associé à la CRP. Il faut aussi noter que le VAI était spécifiquement associé au gras viscéral tel que mesuré par le CT-scan et non avec le gras sous-cutané et ce contrairement à l'IMC et le TT. En ce qui concerne les changements métaboliques liés à la perte de poids, le VAI permet d'estimer le changement au niveau du gras viscéral mais aussi des TG, du HDL-C et aussi de l'insuline à jeun mais pas le changement de la sensibilité à l'insuline. Plusieurs autres études plus récentes ont aussi évalué le VAI. Mazzuca et al. [546] ont aussi établi une bonne association entre le VAI et la sensibilité à l'insuline ainsi que le syndrome métabolique. Cette étude a aussi démontré que le VAI ne permettait pas d'évaluer le risque d'apnée du sommeil, une complication fréquente de l'obésité qui pourrait jouer un rôle direct sur le RCM [546]. Une étude réalisée avec 2754 sujets chinois a montré que le VAI permettait de mieux prédire le DT2 et le pré-diabète que l'IMC et le TT [464]. Cependant, selon Janghorbani et Amini [465], la valeur prédictive du VAI pour le diabète de type 2 ne serait pas supérieurs à celle de l'IMC ou du TT. Pour cette investigation la population à l'étude était

d'origine caucasienne avec un IMC plus élevé ce qui pourrait expliquer les différences avec l'investigation précédente. L'utilité du VAI a été prouvée aussi bien chez les jeunes adultes qu'au sein de populations de personnes âgées [547, 548].

Notre investigation et d'autres ont permis de conclure que le VAI était un bon prédicteur du risque cardiométabolique. Cependant, les composantes de cet indice sont les mêmes que celles utilisées pour évaluer la présence du syndrome métabolique. Il est probablement plus facile d'utiliser les critères du syndrome métabolique que de calculer le VAI. En effet, la présence du syndrome métabolique implique une valeur élevée de VAI [546]. L'avantage du VAI pourrait résider dans le fait qu'il s'agit d'une variable continue ce qui permettrait une stratification plus subtile que celle associée au syndrome métabolique. Le VAI rend aussi compte de la dysfonction du gras viscéral. En effet, au sein d'une cohorte de sujets avec diabète de type 2 bien contrôlé, il a été démontré une corrélation entre les VAI et plusieurs adipokines et marqueurs d'inflammation du tissu adipeux notamment la ghréline, la visfatine, la résistine, l'adiponectine, les interleukines (IL-6, IL-18) et la CRP. Le VAI était aussi associé au *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) [430]. La détermination de valeurs seuil pour stratifier la dysfonction du gras viscéral et les risques associés en utilisant le VAI reste à établir. En utilisant une population caucasienne sicilienne, Amato et al. [429] ont établi des valeurs seuil en fonction de l'âge. Cependant, ces valeurs restent à valider pour dans des populations avec différentes caractéristiques notamment l'origine ethnique.

Finalement au-delà de son objectif premier, le VAI pourrait aussi avoir d'autres utilités. Chez les femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques, cet indice est non seulement relié à la résistance à l'insuline mais aussi à la sévérité de l'anovulation [549]. Une étude récente a conclu que le VAI serait aussi un bon indicateur du pronostic de survie chez les personnes avec une insuffisance cardiaque [550].

En somme, notre investigation et plusieurs autres ont démontré que le VAI est un indice qui pourrait être utilisé pour prédire le RCM relié à l'accumulation du gras viscéral. La supériorité du VAI à l'IMC et au TT reste encore controversée. De plus, les valeurs seuil de cet indice restent à valider pour faciliter son utilisation en recherche et aussi en pratique clinique.

5.2 Utilisation du gras épigardique comme indicateur de risque cardiométabolique

La mesure de l'épaisseur du gras épigardique par échocardiographie (EFT) a récemment retenu l'attention comme un indicateur de l'accumulation ectopique du gras. En effet, des études ont conclu que l'EFT était un bon indicateur du risque cardiométabolique ainsi que de la maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) [551].

La prise de poids est une préoccupation majeure qui combiné à la crainte des injections et des hypoglycémies ont une influence majeure sur l'initiation et l'observance de l'insulinothérapie chez les patientes avec le DT2. Cependant, la distribution de la masse grasse accumulée reliée à l'amélioration de l'équilibre glycémique et à l'effet anabolique de l'insuline demeure inexplorée. Par ailleurs, le type d'insuline utilisé pourrait avoir un impact. Dans une étude pilote, chez des patients avec le DT2 et un contrôle glycémique non optimal, nous avons investigué sur une période de six mois à partir de l'initiation de l'insulinothérapie (Detemir *versus* Glargine) le changement de la composition corporelle et de la distribution ectopique de la masse grasse telle que déterminée par l'EFT [552].

Les deux traitements ont amélioré de manière similaire le contrôle glycémique. Par ailleurs, nous avons confirmé les résultats de Swinnen et al. [553] indiquant un plus faible impact de l'insuline Detemir sur le poids corporel comparativement à l'insuline Glargine. En ce qui concerne la composition corporelle, l'insuline Glargine était associée à une augmentation plus importante de la masse grasse totale ainsi que du gras tronculaire. Cependant, pour l'EFT, nous avons noté une réduction dans les deux groupes avec une tendance de diminution plus importante dans le groupe sous Detemir. En effet, une augmentation de l'EFT est associée à la résistance à l'insuline et une glycémie à jeun élevée [46]. Ces résultats indiquent une variabilité dans l'accumulation des différents types de gras chez les personnes sous insulinothérapie. La réduction de l'EFT au cours de l'insulinothérapie a probablement une importance sur le risque cardiovasculaire associé au DT2. En effet, l'EFT est préférentiellement associé à la MCAS et serait un prédicteur indépendant de l'athérosclérose après ajustement pour les facteurs de risque ainsi que le score calcique [551]. Une autre étude récente a aussi établi la relation entre la MCAS

et ainsi que sa sévérité telle que déterminée par le score de Gensini et l'EFT [554]. Ahn et al. [473] avaient précédemment rapporté une EFT plus importante chez des patients ayant une MCAS en comparaison à des sujets sains. La physiopathologie expliquant la relation entre l'accumulation du gras épicaudique et le risque de MCAS a été suggérée par quelques auteurs. En effet, l'accumulation de ce gras ectopique favoriserait la diffusion paracrine de métabolites à travers les parois du réseau des veines coronaires dans le ventricule gauche. Ces métabolites pourraient se rendre dans le sinus coronaire, exercer un effet toxique sur les artères coronaires et précipiter l'athérosclérose [34, 555, 556]. De façon intéressante une étude récente a rapporté une baisse de l'accumulation de gras hépatique après l'initiation d'une insuline basale selon les mêmes modalités que dans notre étude [557]. Ces données vont à l'encontre des inquiétudes sur la sécurité cardiométabolique lors de l'utilisation de l'insuline [558] et sont concordantes avec les données rassurantes de l'étude ORIGIN qui a établi la neutralité cardiovasculaire de l'introduction précoce de l'insuline [351].

En somme, notre investigation a permis de confirmer que l'insuline Detemir entraînait un plus faible gain de poids que l'insuline Glargine. Par ailleurs, en ce qui concerne la répartition de la masse grasse sous insulinothérapie, cette étude pilote de 4 mois a montré que l'insuline Glargine était associée à une accumulation plus importante de masse grasse totale et tronculaire que le Detemir. L'EFT était réduite dans les deux traitements avec une tendance à une réduction plus importante dans le groupe sous Detemir. Plus de 90 ans après la découverte de l'insuline il reste important d'étudier les mécanismes, l'importance et la répartition de la prise de poids sous insuline.

5.3 Indicateurs d'identification et de caractérisation des obèses en santé

L'impact de l'obésité sur la santé publique est considérable. Cependant, un sous-groupe d'individus obèses semble être moins à risque cardiométabolique : les obèses en santé (MHO). La caractérisation de ce groupe d'individus dans un contexte clinique reste encore un défi. Nous avons mené une série d'investigations afin d'identifier des indicateurs non traditionnels pouvant permettre de mieux reconnaître les MHO comparativement aux sujets obèses à risque cardiométabolique : les « *at risk* ». Du point de vue clinique il sera plus judicieux d'offrir une prise en charge plus intensive aux patients obèses avec des complications cardiométaboliques établies et de proposer des stratégies de prévention aux patients MHO.

L'adiponectine est une des adipokines les plus abondamment retrouvées dans le tissu adipeux. Le rôle anti-inflammatoire et anti-athérogénique de l'adiponectine a été bien démontré aussi bien chez les sujets obèses que ceux de poids normal [49, 419, 559-562]. L'insuline régule plus de 700 gènes et ses fluctuations après les repas de même que son augmentation chronique chez les sujets obèses pourraient avoir un effet sur les adipokines [563]. Nous avons investigué, l'effet de l'hyperinsulinisme aigue (clamp euglycémique-hyperinsulinémique) sur l'adiponectine chez des femmes ménopausées en surpoids ou obèses. Nos résultats ont démontré que chez les MHO, les concentrations plasmatiques d'adiponectine aussi bien totale que la fraction à haut poids moléculaire, étaient plus élevées avant et au cours du clamp comparativement au groupe « *at risk* ». Nous avons aussi investigué la pertinence d'évaluer la fraction à haut poids moléculaire, en plus de l'adiponectine totale. Nos résultats ont confirmé les observations de certaines études précédentes qui avaient établi que la fraction à haut poids moléculaire n'apportait pas d'information supplémentaire en ce qui concerne la stratification du risque cardiométabolique chez des sujets obèses ou en surpoids [564, 565].

L'adiponectine joue un rôle important dans la sensibilité à l'insuline globale à travers plusieurs mécanismes de régulation. Elle favorise la phosphorylation de l'AMPK, permettant ainsi une bonne sensibilité musculaire à l'insuline [566]. De plus, l'adiponectine jouerait un rôle de suppresseur de la néoglucogenèse hépatique et ce indépendamment de l'insulinémie [567]. Enfin, l'adiponectine stimule la différenciation des adipocytes [568]. La sensibilité à l'insuline est l'un des critères métaboliques les plus utilisés pour distinguer les MHO [on parle aussi de patients obèses sensibles à l'insuline ou ISO] des individus à risque, la différence entre les deux groupes en ce qui concerne les niveaux d'adiponectine est donc un indicateur pertinent qui pourrait être intégré dans une définition.

La classification de MHO versus les individus à risque en utilisant les indices de sensibilité à l'insuline est maintenant très utilisée dans la recherche clinique. On identifie ainsi des individus obèses sensibles à l'insuline (ISO) et des individus obèses et insulino-résistants (IRO). Cependant, l'efficacité comparée de ces indices reste encore à déterminer. Nous avons comparé plusieurs indices de sensibilité à l'insuline en utilisant le clamp euglycémique-hyperinsulinémique comme méthode de référence.

Le HOMA-IR est l'indice de sensibilité à l'insuline le plus utilisé en clinique mais aussi en recherche. En effet, le calcul de cet indice est simple et est basé seulement sur la glycémie et l'insulinémie à jeun. Le HOMA-IR exprime principalement la sensibilité à l'insuline hépatique. Cependant, cet indice ne permet pas de faire une classification optimale. En effet, si on utilise cet indice, on observe une différence significative d'IMC et de masse grasse totale entre les sujets identifiés ISO et ceux identifiés IRO. Nos résultats sont similaires à ceux de Kuk et Arden [234]. Cependant, l'indice de sensibilité à l'insuline hépatique de Abdul-Ghani et al. [283] semble mieux classer ISO versus IRO et pourrait être préférable au HOMA-IR.

En ce qui concerne la sensibilité à l'insuline musculaire, elle semble influencer l'accumulation ectopique de la masse grasse au niveau de ce site. L'indice de sensibilité à l'insuline musculaire proposé par Abdul-Ghani et al. [283] a démontré une bonne corrélation avec les résultats du clamp euglycémique hyperinsulinémique. En effet, le muscle est un site majeur d'incorporation du glucose et sa contribution à la résistance à l'insuline totale est importante [569].

Deux indices de sensibilité à l'insuline globale ont été analysés : le Matsuda et le SIsOGTT. Il faut noter que le SIsOGTT a été validé avec 107 participants de la cohorte qui a permis les analyses secondaires pour nos études ce qui pourrait expliquer ses performances. Cependant, l'indice Matsuda qui est un indice indépendant a démontré une bonne corrélation avec le clamp euglycémique-hyperinsulinémique. Ces deux indices ont précédemment été démontrés comme de bons prédicteurs de la sensibilité à l'insuline chez des personnes non-diabétiques [570].

Nos observations permettent de conclure que les indices de sensibilité à l'insuline régionale (foie, muscle) permettent une moins bonne classification des ISO par rapport aux IRO par rapport aux indices de sensibilité à l'insuline globale. En effet, notre méthode de référence, la disposition en glucose déterminée par le clamp euglycémique-hyperinsulinémique, reflète plutôt une sensibilité à l'insuline globale. Par ailleurs, nous avons aussi constaté une meilleure performance de l'indice de sensibilité à l'insuline musculaire par rapport aux indices

d'insulinosensibilité du foie. Les raisons qui expliquent ces résultats restent encore à explorer mais nos données suggèrent que tous les indices n'ont pas les mêmes performances pour identifier et classer les sujets ISO versus IRO.

La contribution relative de l'IR du foie ainsi que celle du muscle à l'IR globale est importante à déterminer et pourrait aussi permettre de classer les obèses à risque versus ceux en santé. Nos résultats ont démontré que chez des femmes ménopausées en surpoids ou obèses, l'IR du foie était plus associée à la disglycémie et à l'accumulation ectopique du gras ainsi que des anomalies métaboliques que l'IR du muscle. L'IR du muscle était plus associée à une intolérance au glucose qu'à une anomalie de la glycémie à jeun. En effet, la compensation de l'IR musculaire par l'hyperinsulinisme semble être effective chez la majorité de ces individus expliquant le fait qu'ils soient la plupart du temps normogluco-tolérants. Nos résultats suggèrent que malgré le fait que l'IR musculaire contribue en grande partie à l'IR globale, les anomalies métaboliques semblent être dues à une IR du foie. L'IR du foie qui est le plus souvent associée à une accumulation du gras dans le foie pourrait impliquer une plus grande accumulation dans les autres sites ectopiques. Cependant la validation des indices de sensibilité hépatique à l'insuline sera mieux réalisée avec des tests incluant une mesure directe du métabolisme du glucose dans le foie.

En somme, notre investigation a démontré que l'adiponectine est un marqueur biologique relié au RCM. Cependant, la forme à haut poids moléculaire n'est pas supérieure à l'adiponectine totale dans la prédiction de ce risque.

En ce qui concerne les indices de sensibilité à l'insuline, nos observations ont permis de conclure que l'indice de Matsuda et le SI_{OGTT} semblent meilleurs pour la classification des individus obèses et sensibles à l'insuline versus les obèses résistants à l'insuline.

Enfin, nous avons aussi montré que la survenue des anomalies de la glycémie ainsi que l'accumulation de gras viscéral et hépatique était plus corrélée avec une IR hépatique qu'une IR musculaire.

5.4 Pertinence clinique des résultats

L'exploration des indices d'adiposité pourrait devenir importante pour pratique clinique si ces mesures permettent d'établir une meilleure stratification du RCM. En effet, le DXA, le CT-scan ou la résonance magnétique qui représentent des mesures de la masse grasse ne peuvent être considérés comme des moyens de mesure de routine en ce qui concerne l'évaluation de l'adiposité totale et viscérale. Ce sont de méthodes qui utilisent des équipements coûteux qui peuvent être soit invasifs soit comporter des risques pour la santé du patient. L'utilisation des indices d'adiposité pourrait permettre d'obtenir une évaluation simplifiée de l'adiposité corporelle. Cependant, il est important de valider la corrélation de ces indices avec les mesures de références. L'utilisation de ces mesures en plus de l'IMC et du TT doit pouvoir être justifiée par la valeur ajoutée qu'elles apporteraient dans l'évaluation du risque cardiométabolique (simplicité et bonne prédiction du risque) associé à l'accumulation de masse grasse.

Nous avons exploré deux indices d'adiposité, le BAI et le VAI. Le BAI évalue la masse grasse totale. Pour la pratique clinique, il faut souligner que la corrélation entre le BAI et DXA diminue avec une augmentation de l'adiposité. Cet indice serait alors moins précis lorsque calculé chez des patients au-dessus d'une certaine valeur d'adiposité. Par ailleurs, selon nos résultats, le RCM capté par le BAI semble se limiter à la sensibilité à l'insuline et à l'inflammation telle qu'évaluée par la CRP. Ces éléments sont importants mais ne représentent que deux facteurs qui influencent du RCM. La valeur ajoutée qu'apporte le BAI par rapport à la détermination de l'IMC seule n'a donc pas été clairement démontrée.

En ce qui concerne le VAI, il permet de mettre en évidence la dysfonction du gras viscéral. Le gras viscéral est difficile à évaluer de façon précise. Le TT donne une indication du gras intra-abdominal mais aussi de l'adiposité sous-cutanée. La détermination de la présence/absence du syndrome métabolique bien qu'importante n'est pas seulement associé à l'accumulation du gras viscéral. Le VAI a l'avantage de permettre une évaluation simplifiée et spécifique des anomalies cardiométaboliques liées à une accumulation délétère du gras viscéral. Par ailleurs, cet indice est continu. En pratique clinique, il serait donc possible de créer des valeurs seuils permettant de classer les patients. Cependant il faudra des données

additionnelles dans des grandes populations d'ethnicités variées pour que cette mesure remplace ou complète le syndrome métabolique.

La classification des patients MHO versus les individus à risque ou encore ISO versus IRO reste un défi en pratique clinique. Nous avons démontré que la détermination du taux d'adiponectine pourrait être utile dans cette démarche. Aussi il ne semble pas nécessaire de déterminer la fraction à haut poids moléculaire. Les indices de sensibilité à l'insuline sont aussi utiles. Le HOMA-IR est l'indice le plus simple à déterminer mais ne semble pas approprié pour identifier les sujets MHO. Les indices de sensibilité à l'insuline globale et en particulier les indices de Matsuda et le SiOGTT sont plus efficaces pour distinguer les ISO des IRO.

Par ailleurs, nous avons aussi noté que la détermination de la sensibilité à l'insuline globale ne suffit pas pour stratifier le risque cardiométabolique. En effet, les patients avec une IR du foie semblent avoir un profil métabolique moins favorable que ceux avec une IR du muscle. Cet aspect est important et pourrait permettre de mieux cibler la prise en charge clinique du patient obèse ou en surpoids. Il faudra donc à l'avenir étudier si la combinaison d'une de la sensibilité à l'insuline réduite à la fois au niveau global et au foie pourrait identifier de façon plus précise les patients avec le RCM le plus élevé.

Nous avons aussi exploré la pertinence de l'utilisation de l'EFT dans l'évaluation du RCM lié à la prise de poids au cours de l'insulinothérapie. Malgré une prise de poids, nos résultats ont démontré une diminution significative de l'EFT associée à une amélioration du contrôle glycémique. En pratique clinique, la simple mesure de l'EFT pourrait remplacer le score calcique ou la mesure de l'intima-média qui sont des techniques soit plus invasives ou demandant une plus grande expertise et disponibilité du personnel soignant. Cependant, la mesure de l'EFT nécessite un personnel technicien spécialisé. L'EFT est relié de façon indépendante au risque de MCAS. Une amélioration du risque pourrait être donc déterminée par la mesure périodique de l'EFT. Nous venons de démontrer un effet spécifique de l'exercice pour réduire l'EFT chez les patients atteints de DT2 [571] et il sera important de voir si les études qui permettent de réduire de façon plus marquée les sites de gras ectopique y compris l'EFT se traduiront par un RCM réduit.

5.5 *Limites*

Nos investigations comportent plusieurs limites. En effet, pour toutes les études sauf une, notre échantillon se limite à la cohorte des femmes caucasiennes ménopausée en surpoids et obèses et sont basées sur des analyses secondaires. Aussi les critères d'inclusion et d'exclusion dans les études étaient stricts et ont pu empêcher de capter certaines variabilités. Nos conclusions ne peuvent donc se limiter qu'à cette catégorie de la population de personnes obèses ou en surpoids. Par ailleurs les études transversales ne permettent pas d'établir des liens de causalité.

Pour l'étude pilote chez les personnes avec diabète de type 2, le petit nombre de sujets à l'étude limite la portée de nos résultats. Par ailleurs, le gras viscéral n'a pas pu être mesuré par une méthode de référence telle que le CT-scan ou la résonance magnétique.

5.6 *Perspectives*

Il serait important que nos observations au sein d'une cohorte de femmes ménopausées en surpoids ou obèses soient validées dans une population plus représentative. Par ailleurs, il reste toujours à déterminer quel est l'indice d'accumulation de masse grasse totale plus performant que le BAI qui n'est pas influencé par le degré d'adiposité ni par le sexe. En ce qui concerne le VAI, les études futures pourraient se pencher sur la détermination des valeurs seuil permettant de classer les patients et mieux caractériser le RCM lié à la dysfonction du gras viscéral.

Le rôle de l'EFT dans le monitoring du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques reste encore à valider notamment en terme de morbidité dans des études avec de plus grands nombres de patients. Des études pourraient être réalisées avec des patients non diabétiques mais à risque.

Il est important de souligner que d'autres moyens d'évaluation du RCM notamment les mesures de capacité physique telles que la force musculaire, la capacité cardiorespiratoire (Vo₂max) et la dépense d'énergie reliée à l'activité physique (eau doublement marquée) doivent aussi être pris en compte et pourraient offrir une meilleure prédiction.

La multiplicité des scores et méthodes de mesures compliquent la recherche d'indices simples et valides. Nos données suggèrent une plus grande performance de certaines approches, il faudra néanmoins des cohortes de grande taille avec un suivi prospectif assez long pour établir si ces indices sont vraiment supérieures aux facteurs de risque classiques, aux calculateurs de risques ou au syndrome métabolique pour prédire le risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. Dans un contexte de vieillissement de la population et d'explosion des cas d'obésité la recherche d'outils permettant de raffiner le risque et d'ajuster les interventions thérapeutiques devrait permettre de personnaliser les soins et de contribuer à limiter les coûts.

CONCLUSION

L'excès de poids et le DT2 sont associés à un RCM. Cependant, la définition ainsi que la stratification de ce risque n'est pas toujours simple à réaliser en pratique clinique. Le but de notre travail était de déterminer la pertinence et l'efficacité d'indicateurs anthropométriques, morphologiques, biologiques et composites dans l'évaluation et la classification du RCM. Les investigations ont été réalisées à partir de trois études d'intervention: MONET, CAO et Novo mise sous insuline. Les résultats ont été présentés sous la forme de sept manuscrits publiés ou acceptés pour publication dans des revues scientifiques avec révision par les pairs.

Nos investigations ont permis de démontrer que le BAI qui est un indicateur de la masse grasse en se basant sur des données anthropométriques n'était pas supérieur à l'IMC. De plus la validité de cet indicateur était influencée significativement par le degré d'adiposité et le sexe. Cependant, le VAI qui est un indicateur composite de la fonction du gras viscéral pourrait aider à la stratification du RCM. Cependant, il reste encore à déterminer les valeurs seuil pour cet indice. En ce qui concerne l'indicateur morphologique qu'est l'EFT, l'étude Novo mise sous insuline a permis de conclure que ce paramètre pourrait être sensible à la variation de l'adiposité viscérale et donc probablement reflétée celle du RCM associé. L'EFT pourrait aussi permettre d'évaluer la réduction du risque cardiovasculaire associé à une amélioration du contrôle glycémique chez les patients diabétiques.

Les marqueurs biologiques sont tous aussi importants. Ainsi, nous avons pu confirmer que l'adiponectine était un bon indicateur du RCM mais que le dosage de l'adiponectine à haut poids moléculaire n'apportait pas plus d'information que celle de l'adiponectine totale seule. Puisque la résistance à l'insuline est au cœur de la physiopathologie du RCM, il nous apparaît important de distinguer les individus obèses mais sensibles à l'insuline (ISO) de ceux qui sont résistants à l'insuline (IRO). Pour ce faire, nous avons exploré de multiples indices évaluant la sensibilité à l'insuline. Nos investigations ont permis de conclure que l'indice SIisOGTT ainsi que l'indice Matsuda étaient meilleurs pour la classification des ISO versus IRO. Par ailleurs, la survenue des anomalies de la glycémie ainsi que l'accumulation du gras viscéral et hépatique

sont plus associées à une résistance à l'insuline qui prédomine au niveau hépatique qu'à une résistance à l'insuline qui prédomine au niveau musculaire.

Nos résultats sont pertinents puisque présentement les outils de stratification du risque cardiométaboliques facilement accessibles et bien validés restent limités. D'autres études de validation (confirmation dans des cohortes indépendantes, valeur prospective pour prédire des évènements cliniques pertinents tels que le risque de DT2 ou d'évènement cardiovasculaire) de détermination des seuils de référence restent à faire afin de maximiser l'utilité de ces outils ainsi que l'investigation du rapport coût/bénéfice. Cela pourrait faciliter les futurs projets de recherche ainsi la tâche des cliniciens dans l'identification et le suivi des patients à risque.

RÉFÉRENCES

1. Public Health Agency of Canada, *Report from the National Diabetes Surveillance System: diabetes in Canada*, P.H.A.o. Canada, Editor. 2008.
2. Katzmarzyk, P.T., *The Canadian obesity epidemic: an historical perspective*. *Obes Res*, 2002. **10**(7): p. 666-74.
3. Katzmarzyk, P.T., *The Canadian obesity epidemic, 1985-1998*. *CMAJ*, 2002. **166**(8): p. 1039-40.
4. Statistics Canada, *Trends in Adult Obesity. (August 2006)*. 2008.
5. Tjepkema, M. *Adult obesity in Canada: Measured height and weight. statistics canada, nutrition: Findings from the canadian community health survey 2006:82-003* 2008; Available from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-620-m/2005001/pdf/4224906-eng.pdf>.
6. Tremblay, M.S., P.T. Katzmarzyk, and J.D. Willms, *Temporal trends in overweight and obesity in Canada, 1981-1996*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002. **26**(4): p. 538-43.
7. Dinca-Panaitescu, S., et al., *Diabetes prevalence and income: Results of the Canadian Community Health Survey*. Health Policy, 2010.
8. Westphal, S.A., *Obesity, abdominal obesity, and insulin resistance*. *Clin Cornerstone*, 2008. **9**(1): p. 23-29; discussion 30-1.
9. Nguyen, N.T., et al., *Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004*. *J Am Coll Surg*, 2008. **207**(6): p. 928-34.
10. Kotsis, V., et al., *Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension*. *Hypertension*, 2005. **45**(4): p. 602-7.
11. Poirier, P., et al., *Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. **26**(5): p. 968-76.
12. Despres, J.P., et al., *The concept of cardiometabolic risk: Bridging the fields of diabetology and cardiology*. *Ann Med*, 2008. **40**(7): p. 514-23.
13. Despres, J.P., et al., *Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. **28**(6): p. 1039-49.
14. Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee, *Identification and management of cardiometabolic risk in Canada: a position paper by the cardiometabolic risk working group (executive summary)*. *Can J Cardiol*, 2011. **27**(2): p. 124-31.
15. Sperling, L.S., et al., *The CardioMetabolic Health Alliance: Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **66**(9): p. 1050-67.
16. Despres, J.P. and I. Lemieux, *Abdominal obesity and metabolic syndrome*. *Nature*, 2006. **444**(7121): p. 881-7.
17. Deurenberg, P., M. Yap, and W.A. van Staveren, *Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1998. **22**(12): p. 1164-71.
18. Plank, L.D., *Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005. **8**(3): p. 305-9.
19. Gibson, A.L., et al., *Ability of new octapolar bioimpedance spectroscopy analyzers to predict 4-component-model percentage body fat in Hispanic, black, and white adults*. *Am J Clin Nutr*, 2008. **87**(2): p. 332-8.
20. Jaffrin, M.Y., *Body composition determination by bioimpedance: an update*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009. **12**(5): p. 482-6.
21. Jensky-Squires, N.E., et al., *Validity and reliability of body composition analysers in children and adults*. *The British journal of nutrition*, 2008. **100**(4): p. 859-65.
22. Pateyjohns, I.R., et al., *Comparison of three bioelectrical impedance methods with DXA in overweight and obese men*. *Obesity (Silver Spring)*, 2006. **14**(11): p. 2064-70.

23. Pietrobelli, A., et al., *New bioimpedance analysis system: improved phenotyping with whole-body analysis*. Eur J Clin Nutr, 2004. **58**(11): p. 1479-84.
24. Azuma, K., et al., *Adipose tissue distribution in relation to insulin resistance in type 2 diabetes mellitus*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. **293**(1): p. E435-42.
25. Zahorska-Markiewicz, B., *Metabolic effects associated with adipose tissue distribution*. Adv Med Sci, 2006. **51**: p. 111-4.
26. Gastaldelli, A. and G. Basta, *Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link?* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2010. **20**(7): p. 481-90.
27. Lettner, A. and M. Roden, *Ectopic fat and insulin resistance*. Curr Diab Rep, 2008. **8**(3): p. 185-91.
28. Rasouli, N., et al., *Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome*. Diabetes Obes Metab, 2007. **9**(1): p. 1-10.
29. Balkau, B., et al., *International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries*. Circulation, 2007. **116**(17): p. 1942-51.
30. Koster, A., et al., *Waist circumference and mortality*. Am J Epidemiol, 2008. **167**(12): p. 1465-75.
31. Gupta, A. and V. Gupta, *Metabolic syndrome: What are the risks for humans?* Biosci Trends, 2010. **4**(5): p. 204-12.
32. Kuk, J.L., et al., *Waist circumference and abdominal adipose tissue distribution: influence of age and sex*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(6): p. 1330-4.
33. Ness-Abramof, R. and C.M. Apovian, *Waist circumference measurement in clinical practice*. Nutr Clin Pract, 2008. **23**(4): p. 397-404.
34. Wang, T.D., et al., *Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(2): p. 662-9.
35. Shimabukuro, M., *Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk: new concept and clinical implication*. Circ J, 2009. **73**(1): p. 27-34.
36. Aydin, H., et al., *Epicardial fat tissue thickness correlates with endothelial dysfunction and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome*. Metab Syndr Relat Disord, 2010. **8**(3): p. 229-34.
37. Kim, M.K., et al., *Epicardial fat tissue: relationship with cardiorespiratory fitness in men*. Med Sci Sports Exerc, 2010. **42**(3): p. 463-9.
38. Rabkin, S.W., *Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity*. Obes Rev, 2007. **8**(3): p. 253-61.
39. Iacobellis, G., *Echocardiographic epicardial fat: a new tool in the white coat pocket*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2008. **18**(8): p. 519-22.
40. Iacobellis, G., et al., *Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction*. Obes Res, 2003. **11**(2): p. 304-10.
41. Iacobellis, G. and H.J. Willens, *Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications*. J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**(12): p. 1311-9; quiz 1417-8.
42. Malavazos, A.E., et al., *Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat*. Am J Cardiol, 2010. **105**(12): p. 1831-5.
43. Iacobellis, G., *Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects*. Am J Cardiol, 2009. **104**(11): p. 1601-2.
44. Iacobellis, G., et al., *Substantial changes in epicardial fat thickness after weight loss in severely obese subjects*. Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(7): p. 1693-7.
45. Iacobellis, G., et al., *Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness*. Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(4): p. 887-92.

46. Iacobellis, G., G. Barbaro, and H.C. Gerstein, *Relationship of epicardial fat thickness and fasting glucose*. Int J Cardiol, 2008. **128**(3): p. 424-6.
47. Iacobellis, G., et al., *Relation of epicardial fat and alanine aminotransferase in subjects with increased visceral fat*. Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(1): p. 179-83.
48. Matsuzawa, Y., T. Funahashi, and T. Nakamura, *Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances*. Ann N Y Acad Sci, 1999. **892**: p. 146-54.
49. Kadowaki, T., et al., *Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome*. J Clin Invest, 2006. **116**(7): p. 1784-92.
50. Chang, L.C., et al., *The clinical implications of blood adiponectin in cardiometabolic disorders*. J Formos Med Assoc, 2009. **108**(5): p. 353-66.
51. Lu, J.Y., et al., *Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond*. J Biomed Sci, 2008. **15**(5): p. 565-76.
52. Lara-Castro, C., et al., *Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster*. Diabetes, 2006. **55**(1): p. 249-59.
53. Hara, K., et al., *Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome*. Diabetes Care, 2006. **29**(6): p. 1357-62.
54. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
55. Dedoussis, G.V., A.C. Kalliora, and D.B. Panagiotakos, *Genes, diet and type 2 diabetes mellitus: a review*. Rev Diabet Stud, 2007. **4**(1): p. 13-24.
56. Leiter, L.A., et al., *Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group*. Can J Cardiol. **27**(2): p. e1-e33.
57. Groop, L.C., et al., *Role of free fatty acids and insulin in determining free fatty acid and lipid oxidation in man*. J Clin Invest, 1991. **87**(1): p. 83-9.
58. Karelis, A.D., *Metabolically healthy but obese individuals*. Lancet, 2008. **372**(9646): p. 1281-3.
59. Samocha-Bonet, D., A.D. Karelis, and R. Rabasa-Lhoret, *Metabolically healthy overweight and obesity*. Ann Intern Med. **160**(7): p. 513-4.
60. Antuna-Puente, B., et al., *How can we measure insulin sensitivity/resistance?* Diabetes Metab. **37**(3): p. 179-88.
61. Lovejoy, J.C., *The menopause and obesity*. Prim Care, 2003. **30**(2): p. 317-25.
62. Spritzer, P.M. and K. Oppermann, *Weight gain and abdominal obesity at menopause*. Climacteric, 2013. **16**(2): p. 292.
63. Donato, G.B., et al., *Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio*. Menopause, 2006. **13**(2): p. 280-5.
64. Cannon, C.P., *Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors*. Clin Cornerstone, 2007. **8**(3): p. 11-28.
65. Gerich, J.E., *Type 2 diabetes mellitus is associated with multiple cardiometabolic risk factors*. Clin Cornerstone, 2007. **8**(3): p. 53-68.
66. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
67. Day, C., *Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology*. Diab Vasc Dis Res, 2007. **4**(1): p. 32-8.
68. Assmann, G., P. Cullen, and H. Schulte, *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study*. Circulation, 2002. **105**(3): p. 310-5.

69. Stern, M.P., et al., *Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease?* Diabetes Care, 2004. **27**(11): p. 2676-81.
70. Wannamethee, S.G., et al., *Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus.* Arch Intern Med, 2005. **165**(22): p. 2644-50.
71. Wilson, P.W., et al., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.* Circulation, 1998. **97**(18): p. 1837-47.
72. Eckel, R.H., et al., *Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association.* Circulation, 2006. **113**(25): p. 2943-6.
73. Brunzell, J.D., et al., *Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation.* J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(15): p. 1512-24.
74. Despres, J.P., I. Lemieux, and D. Prud'homme, *Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients.* BMJ, 2001. **322**(7288): p. 716-20.
75. Despres, J.P., et al., *Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease.* Arteriosclerosis, 1990. **10**(4): p. 497-511.
76. Cardiometabolic Risk Working Group: Executive Committee, *Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group.* Can J Cardiol, 2011. **27**(2): p. e1-e33.
77. Packard, C.J. and J. Shepherd, *Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. **17**(12): p. 3542-56.
78. Perreault, M. and A. Marette, *Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle.* Nat Med, 2001. **7**(10): p. 1138-43.
79. El-Atat, F.A., et al., *The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease.* J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(11): p. 2816-27.
80. Sowers, J.R., *Insulin resistance and hypertension.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004. **286**(5): p. H1597-602.
81. Despres, J.P., *Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?* Ann Med, 2006. **38**(1): p. 52-63.
82. Apovian, C.M., *Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden.* Am J Manag Care, 2016. **22**(7 Suppl): p. s176-85.
83. Ogden, C.L., et al., *Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012.* NCHS data brief, 2013(131): p. 1-8.
84. Ng, M., et al., *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.* Lancet.
85. Ng, M., et al., *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.* Lancet, 2014.
86. Santé Canada, *Canadian guidelines for body weight classification in adults.* 2003, Ottawa: Health Canada. 40.
87. Nguyen, N.T., et al., *Association of obesity with risk of coronary heart disease: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006.* Surg Obes Relat Dis, 2010. **6**(5): p. 465-9.
88. Jousilahti, P., et al., *Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland.* Circulation, 1996. **93**(7): p. 1372-9.
89. Gruson, E., et al., *Anthropometric assessment of abdominal obesity and coronary heart disease risk in men: the PRIME study.* Heart, 2010. **96**(2): p. 136-40.

90. Ryan, M.C., et al., *Comparison of waist circumference versus body mass index in diagnosing metabolic syndrome and identifying apparently healthy subjects at increased risk of cardiovascular disease*. Am J Cardiol, 2008. **102**(1): p. 40-6.
91. Canoy, D., et al., *Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study*. Circulation, 2007. **116**(25): p. 2933-43.
92. Peeters, A., et al., *Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis*. Ann Intern Med, 2003. **138**(1): p. 24-32.
93. Calle, E.E., et al., *Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults*. N Engl J Med, 1999. **341**(15): p. 1097-105.
94. Adams, K.F., et al., *Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old*. N Engl J Med, 2006. **355**(8): p. 763-78.
95. Colditz, G.A., et al., *Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women*. Ann Intern Med, 1995. **122**(7): p. 481-6.
96. Chan, J.M., et al., *Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men*. Diabetes Care, 1994. **17**(9): p. 961-9.
97. Fox, C.S., et al., *Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study*. Circulation, 2007. **116**(1): p. 39-48.
98. Dagenais, G.R., et al., *Increased occurrence of diabetes in people with ischemic cardiovascular disease and general and abdominal obesity*. Can J Cardiol, 2003. **19**(12): p. 1387-91.
99. Dagenais, G.R., et al., *Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease*. Am Heart J, 2005. **149**(1): p. 54-60.
100. Cerhan, J.R., et al., *A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults*. Mayo Clin Proc, 2014. **89**(3): p. 335-45.
101. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. **23**(5): p. 469-80.
102. Misra, A., *Revisions of cutoffs of body mass index to define overweight and obesity are needed for the Asian-ethnic groups*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. **27**(11): p. 1294-6.
103. Stevens, J., *Ethnic-specific revisions of body mass index cutoffs to define overweight and obesity in Asians are not warranted*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2003. **27**(11): p. 1297-9.
104. Bergman, R.N., et al., *A better index of body adiposity*. Obesity (Silver Spring), 2011. **19**(5): p. 1083-9.
105. Freedman, D.S., et al., *The body adiposity index (hip circumference / height(1.5)) is not a more accurate measure of adiposity than is BMI, waist circumference, or hip circumference*. Obesity (Silver Spring), 2012. **20**(12): p. 2438-44.
106. Freedman, D.S., et al., *Is the body adiposity index (hip circumference/height(1.5)) more strongly related to skinfold thicknesses and risk factor levels than is BMI? The Bogalusa Heart Study*. Br J Nutr, 2013. **109**(2): p. 338-45.
107. Freedman, D.S., et al., *Skinfolds and coronary heart disease risk factors are more strongly associated with BMI than with the body adiposity index*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21**(1): p. E64-70.
108. Elisha, B., et al., *Physiopathologie des obésités*, in *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (EMC) Endocrinologie-Nutrition*. 2013. p. 1-13.
109. Bellisle, F., *Hunger and satiety, control of food intake*. EMC - Endocrinologie, 2005. **2**(4): p. 179-197.
110. de Castro, J.M., *Physiological, environmental, and subjective determinants of food intake in humans: a meal pattern analysis*. Physiology & behavior, 1988. **44**(4-5): p. 651-9.
111. Stock, S., et al., *Ghrelin, peptide YY, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, and hunger responses to a mixed meal in anorexic, obese, and control female adolescents*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2005. **90**(4): p. 2161-8.

112. Rothacker, D.Q. and S. Waternberg, *Short-term hunger intensity changes following ingestion of a meal replacement bar for weight control*. International journal of food sciences and nutrition, 2004. **55**(3): p. 223-6.
113. Drazen, D.L. and S.C. Woods, *Peripheral signals in the control of satiety and hunger*. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care, 2003. **6**(6): p. 621-9.
114. Schoeller, D.A., *The importance of clinical research: the role of thermogenesis in human obesity*. Am J Clin Nutr, 2001. **73**(3): p. 511-6.
115. Blundell, J.E. and A. Gillett, *Control of food intake in the obese*. Obesity research, 2001. **9 Suppl 4**: p. 263S-270S.
116. Garcia, G., T.S. Sunil, and P. Hinojosa, *The fast food and obesity link: consumption patterns and severity of obesity*. Obesity surgery, 2012. **22**(5): p. 810-8.
117. Simpson, K.A. and S.R. Bloom, *Appetite and hedonism: gut hormones and the brain*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. **39**(4): p. 729-43.
118. Chaudhri, O.B., K. Wynne, and S.R. Bloom, *Can gut hormones control appetite and prevent obesity?* Diabetes Care, 2008. **31 Suppl 2**: p. S284-9.
119. Wynne, K. and S.R. Bloom, *The role of oxyntomodulin and peptide tyrosine-tyrosine (PYY) in appetite control*. Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism, 2006. **2**(11): p. 612-20.
120. Wynne, K., et al., *Appetite control*. The Journal of endocrinology, 2005. **184**(2): p. 291-318.
121. Ravussin, E., et al., *Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain*. N Engl J Med, 1988. **318**(8): p. 467-72.
122. Weinsier, R.L., et al., *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): p. 1088-94.
123. Leibel, R.L., M. Rosenbaum, and J. Hirsch, *Changes in energy expenditure resulting from altered body weight*. The New England journal of medicine, 1995. **332**(10): p. 621-8.
124. Jequier, E., *Thermogenic responses induced by nutrients in man: their importance in energy balance regulation*. Experientia. Supplementum, 1983. **44**: p. 26-44.
125. De Jonge, L., I. Agoues, and D.R. Garrel, *Decreased thermogenic response to food with intragastric vs. oral feeding*. Am J Physiol, 1991. **260**(2 Pt 1): p. E238-42.
126. Ouellet, V., et al., *Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans*. J Clin Invest, 2012. **122**(2): p. 545-52.
127. Matthias, A., et al., *Thermogenic responses in brown fat cells are fully UCP1-dependent. UCP2 or UCP3 do not substitute for UCP1 in adrenergically or fatty acid-induced thermogenesis*. The Journal of biological chemistry, 2000. **275**(33): p. 25073-81.
128. Leibel, R.L., M. Rosenbaum, and J. Hirsch, *Changes in energy expenditure resulting from altered body weight*. N Engl J Med, 1995. **332**(10): p. 621-8.
129. DiPietro, L., *Physical activity, body weight, and adiposity: an epidemiologic perspective*. Exercise and sport sciences reviews, 1995. **23**: p. 275-303.
130. Shepherd, P.R., et al., *Adipose cell hyperplasia and enhanced glucose disposal in transgenic mice overexpressing GLUT4 selectively in adipose tissue*. J Biol Chem, 1993. **268**(30): p. 22243-6.
131. Zurlo, F., et al., *Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain: study of 24-h RQ*. Am J Physiol, 1990. **259**(5 Pt 1): p. E650-7.
132. Rodriguez-Acebes, S., et al., *Gene expression profiling of subcutaneous adipose tissue in morbid obesity using a focused microarray: distinct expression of cell-cycle- and differentiation-related genes*. BMC Med Genomics, 2010. **3**: p. 61.
133. Serino, M., et al., *Intestinal microflora and metabolic diseases*. Diabetes Metab, 2009. **35**(4): p. 262-72.
134. Knutson, K.L., *Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010. **24**(5): p. 731-43.

135. Wildman, R.P., et al., *The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004)*. Arch Intern Med, 2008. **168**(15): p. 1617-24.
136. Stefan, N., et al., *Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans*. Arch Intern Med, 2008. **168**(15): p. 1609-16.
137. Ruderman, N., et al., *The metabolically obese, normal-weight individual revisited*. Diabetes, 1998. **47**(5): p. 699-713.
138. Sjostrom, L., et al., *Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40K, and tritium*. Am J Physiol, 1986. **250**(6 Pt 1): p. E736-45.
139. Tokunaga, K., et al., *A novel technique for the determination of body fat by computed tomography*. Int J Obes, 1983. **7**(5): p. 437-45.
140. Kvist, H., L. Sjostrom, and U. Tylen, *Adipose tissue volume determinations in women by computed tomography: technical considerations*. Int J Obes, 1986. **10**(1): p. 53-67.
141. Ronti, T., G. Lupattelli, and E. Mannarino, *The endocrine function of adipose tissue: an update*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. **64**(4): p. 355-65.
142. Arner, P., *Regional adiposity in man*. J Endocrinol, 1997. **155**(2): p. 191-2.
143. Wajchenberg, B.L., *Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome*. Endocr Rev, 2000. **21**(6): p. 697-738.
144. Abate, N., et al., *Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men*. J Clin Invest, 1995. **96**(1): p. 88-98.
145. Liu, J., et al., *Impact of Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue on Cardiometabolic Risk Factors: The Jackson Heart Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2010.
146. Pou, K.M., et al., *Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2007. **116**(11): p. 1234-41.
147. Kelley, D.E., et al., *Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000. **278**(5): p. E941-8.
148. Cnop, M., et al., *The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations : distinct metabolic effects of two fat compartments*. Diabetes, 2002. **51**(4): p. 1005-15.
149. Pouliot, M.C., et al., *Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels*. Diabetes, 1992. **41**(7): p. 826-34.
150. Unger, R.H., *Lipotoxic diseases*. Annu Rev Med, 2002. **53**: p. 319-36.
151. Ross, R., et al., *Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002. **282**(3): p. E657-63.
152. Karelis, A.D., et al., *The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(7): p. 4145-50.
153. Wander, P.L., et al., *Change in visceral adiposity independently predicts a greater risk of developing type 2 diabetes over 10 years in Japanese Americans*. Diabetes Care. **36**(2): p. 289-93.
154. Boyko, E.J., et al., *Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans*. Diabetes Care, 2000. **23**(4): p. 465-71.
155. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. Circulation, 2005. **112**(17): p. 2735-52.
156. Despres, J.P., *Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease*. J Endocrinol Invest, 2006. **29**(3 Suppl): p. 77-82.
157. Austin, M.A., et al., *Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 1988. **260**(13): p. 1917-21.
158. Austin, M.A., et al., *Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk*. Circulation, 1990. **82**(2): p. 495-506.

159. Grundy, S.M., *Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome*. Am J Cardiol, 1998. **81**(4A): p. 18B-25B.
160. Faraj, M., et al., *Reduction in serum apoB is associated with reduced inflammation and insulin resistance in post-menopausal women: A MONET study*. Atherosclerosis, 2010. **211**(2): p. 682-8.
161. Lamarche, B., et al., *Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 1998. **279**(24): p. 1955-61.
162. Salem, M.M., *Pathophysiology of hypertension in renal failure*. Semin Nephrol, 2002. **22**(1): p. 17-26.
163. Black, H.R., *The burden of cardiovascular disease: following the link from hypertension to myocardial infarction and heart failure*. Am J Hypertens, 2003. **16**(9 Pt 2): p. 4S-6S.
164. De Laet, I., G. Citerio, and M.L. Malbrain, *The influence of intra-abdominal hypertension on the central nervous system: current insights and clinical recommendations, is it all in the head?* Acta Clin Belg, 2007. **62 Suppl 1**: p. 89-97.
165. Hayashi, T., et al., *Visceral adiposity and the prevalence of hypertension in Japanese Americans*. Circulation, 2003. **108**(14): p. 1718-23.
166. Poirier, P., et al., *Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey*. Hypertension, 2005. **45**(3): p. 363-7.
167. Thomas, G.N., et al., *Obesity, independent of insulin resistance, is a major determinant of blood pressure in normoglycemic Hong Kong Chinese*. Metabolism, 2000. **49**(12): p. 1523-8.
168. Zorad, S., et al., *The role of angiotensin II and its receptors in regulation of adipose tissue metabolism and cellularity*. Gen Physiol Biophys, 1995. **14**(5): p. 383-91.
169. Foster, M.C., et al., *Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study*. Hypertension. **58**(5): p. 784-90.
170. Couillard, C., et al., *Circulating levels of oxidative stress markers and endothelial adhesion molecules in men with abdominal obesity*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(12): p. 6454-9.
171. Mertens, I., et al., *Is visceral adipose tissue a determinant of von Willebrand factor in overweight and obese premenopausal women?* Metabolism, 2006. **55**(5): p. 650-5.
172. Yamamoto, S., et al., *Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia*. Diabetes Care. **33**(1): p. 184-9.
173. Kang, H.W., et al., *Visceral obesity and insulin resistance as risk factors for colorectal adenoma: a cross-sectional, case-control study*. Am J Gastroenterol. **105**(1): p. 178-87.
174. Liu, Q., S. Bengmark, and S. Qu, *The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. Lipids Health Dis. **9**: p. 42.
175. Abrams, G.A., et al., *Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: A spectrum of nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2004. **40**(2): p. 475-83.
176. Angulo, P., *Treatment of nonalcoholic fatty liver disease*. Ann Hepatol, 2002. **1**(1): p. 12-9.
177. Huang, H.L., et al., *Metabolic syndrome is related to nonalcoholic steatohepatitis in severely obese subjects*. Obes Surg, 2007. **17**(11): p. 1457-63.
178. Bugianesi, E., A.J. McCullough, and G. Marchesini, *Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease*. Hepatology, 2005. **42**(5): p. 987-1000.
179. Bugianesi, E., et al., *Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms*. Diabetologia, 2005. **48**(4): p. 634-42.
180. Morino, K., K.F. Petersen, and G.I. Shulman, *Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction*. Diabetes, 2006. **55 Suppl 2**: p. S9-S15.
181. Lattuada, G., F. Ragogna, and G. Perseghin, *Why does NAFLD predict type 2 diabetes?* Curr Diab Rep, 2011. **11**(3): p. 167-72.
182. Wajngot, A., et al., *Quantitative contributions of gluconeogenesis to glucose production during fasting in type 2 diabetes mellitus*. Metabolism, 2001. **50**(1): p. 47-52.

183. Gaggini, M., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease*. *Nutrients*, 2013. **5**(5): p. 1544-60.
184. Rizzo, M., G. Montalto, and K. Al-Rasadi, *Treatment options for managing atherogenic dyslipidemia and fatty liver disease*. *Expert Opin Pharmacother*, 2014. **15**(8): p. 1065-8.
185. Sung, K.C., et al., *Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people*. *Diabetes Care*, 2012. **35**(11): p. 2359-64.
186. Kozakova, M., et al., *Fatty liver index, gamma-glutamyltransferase, and early carotid plaques*. *Hepatology*, 2012. **55**(5): p. 1406-15.
187. Villanova, N., et al., *Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease*. *Hepatology*, 2005. **42**(2): p. 473-80.
188. Bugianesi, E. and A. Gastaldelli, *Hepatic and cardiac steatosis: are they coupled?* *Heart Fail Clin*, 2012. **8**(4): p. 663-70.
189. Sacks, H.S. and J.N. Fain, *Human epicardial adipose tissue: a review*. *Am Heart J*, 2007. **153**(6): p. 907-17.
190. Iacobellis, G., D. Corradi, and A.M. Sharma, *Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart*. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005. **2**(10): p. 536-43.
191. Corradi, D., et al., *The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts*. *Cardiovasc Pathol*, 2004. **13**(6): p. 313-6.
192. Ouwens, D.M., et al., *The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease*. *J Cell Mol Med*, 2010. **14**(9): p. 2223-34.
193. Willens, H.J., et al., *Comparison of epicardial and pericardial fat thickness assessed by echocardiography in African American and non-Hispanic White men: a pilot study*. *Ethn Dis*, 2008. **18**(3): p. 311-6.
194. Iacobellis, G., *Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot*. *Nat Rev Endocrinol*, 2015. **11**(6): p. 363-71.
195. Noyes, A.M., et al., *Cardiac adipose tissue and its relationship to diabetes mellitus and cardiovascular disease*. *World J Diabetes*, 2014. **5**(6): p. 868-76.
196. Katsiki, N., D.P. Mikhailidis, and A.S. Wierzbicki, *Epicardial fat and vascular risk: a narrative review*. *Curr Opin Cardiol*, 2013. **28**(4): p. 458-63.
197. Bo, X., et al., *Epicardial fat volume is correlated with coronary lesion and its severity*. *Int J Clin Exp Med*, 2015. **8**(3): p. 4328-34.
198. Kim, B.J., B.S. Kim, and J.H. Kang, *Echocardiographic epicardial fat thickness is associated with coronary artery calcification - results from the CAESAR study*. *Circ J*, 2015. **79**(4): p. 818-24.
199. Gauss, S., et al., *Association of systemic inflammation with epicardial fat and coronary artery calcification*. *Inflamm Res*, 2015. **64**(5): p. 313-9.
200. Ito, T., et al., *The impact of epicardial fat volume on coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis*. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012. **13**(5): p. 408-15.
201. Mahabadi, A.A., et al., *Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(13): p. 1388-95.
202. Wang, C.P., et al., *Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. **70**(6): p. 876-82.
203. Kim, M.K., et al., *Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men*. *J Appl Physiol* (1985), 2009. **106**(1): p. 5-11.
204. Kim, M.K., et al., *Comparison of epicardial, abdominal and regional fat compartments in response to weight loss*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009. **19**(11): p. 760-6.

205. Wilund, K.R., et al., *Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: a pilot study*. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. **25**(8): p. 2695-701.
206. Ruderman, N.B., S.H. Schneider, and P. Berchtold, *The "metabolically-obese," normal-weight individual*. *Am J Clin Nutr*, 1981. **34**(8): p. 1617-21.
207. Marques-Vidal, P., et al., *Prevalence of normal weight obesity in Switzerland: effect of various definitions*. *Eur J Nutr*, 2008. **47**(5): p. 251-7.
208. Marques-Vidal, P., et al., *Normal weight obesity: relationship with lipids, glycaemic status, liver enzymes and inflammation*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010. **20**(9): p. 669-75.
209. Conus, F., et al., *Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(10): p. 5013-20.
210. Dvorak, R.V., et al., *Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women*. *Diabetes*, 1999. **48**(11): p. 2210-4.
211. Di Renzo, L., et al., *Normal Weight Obese syndrome: role of single nucleotide polymorphism of IL-1 5Ralpha and MTHFR 677C-->T genes in the relationship between body composition and resting metabolic rate*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2006. **10**(5): p. 235-45.
212. Romero-Corral, A., et al., *Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(6): p. 737-46.
213. Madeira, F.B., et al., *Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country*. *PLoS One*, 2013. **8**(3): p. e60673.
214. De Lorenzo, A., et al., *Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2006. **16**(8): p. 513-23.
215. Di Renzo, L., et al., *Body composition analyses in normal weight obese women*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2006. **10**(4): p. 191-6.
216. Samocha-Bonet, D., et al., *Metabolically healthy and unhealthy obese--the 2013 Stock Conference report*. *Obes Rev*, 2014. **15**(9): p. 697-708.
217. Messier, V., et al., *Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women*. *Obesity (Silver Spring)*. **18**(5): p. 911-7.
218. Samaropoulos, X.F., et al., *A metabolically healthy obese phenotype in hispanic participants in the IRAS family study*. *Obesity (Silver Spring)*. **21**(11): p. 2303-9.
219. Hayes, L., et al., *Do obese but metabolically normal women differ in intra-abdominal fat and physical activity levels from those with the expected metabolic abnormalities? A cross-sectional study*. *BMC Public Health*. **10**: p. 723.
220. Kloting, N., et al., *Insulin-sensitive obesity*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **299**(3): p. E506-15.
221. Primeau, V., et al., *Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy*. *Int J Obes (Lond)*. **35**(7): p. 971-81.
222. Shin, M.J., et al., *Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women*. *Int J Obes (Lond)*, 2006. **30**(10): p. 1529-34.
223. Brochu, M., et al., *What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(3): p. 1020-5.
224. McLaughlin, T., et al., *Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis*. *Diabetologia*, 2007. **50**(8): p. 1707-15.
225. Sesti, G., et al., *IGF-1 levels link estimated glomerular filtration rate to insulin resistance in obesity: a study in obese, but metabolically healthy, subjects and obese, insulin-resistant subjects*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. **21**(12): p. 933-40.
226. Messier, V., et al., *Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes*. *Metabolism*. **59**(1): p. 20-4.
227. Messier, V., et al., *Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes*. *Metabolism*, 2010. **59**(1): p. 20-4.

228. Marini, M.A., et al., *Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women*. Diabetes Care, 2007. **30**(8): p. 2145-7.
229. Succurro, E., et al., *Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals*. Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(8): p. 1881-6.
230. Yoo, H.J., et al., *Association of metabolically abnormal but normal weight (MANW) and metabolically healthy but obese (MHO) individuals with arterial stiffness and carotid atherosclerosis*. Atherosclerosis. **234**(1): p. 218-23.
231. Abbasi, F., et al., *Plasma adiponectin concentrations do not increase in association with moderate weight loss in insulin-resistant, obese women*. Metabolism, 2004. **53**(3): p. 280-3.
232. Weiss, R., et al., *The "obese insulin-sensitive" adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(6): p. 3731-7.
233. Gauthier, M.S., et al., *The metabolically healthy but obese phenotype is associated with lower plasma levels of persistent organic pollutants as compared to the metabolically abnormal obese phenotype*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(6): p. E1061-6.
234. Kuk, J.L. and C.I. Ardern, *Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality?* Diabetes Care, 2009. **32**(12): p. 2297-9.
235. Arnlov, J., et al., *Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men*. Circulation. **121**(2): p. 230-6.
236. DeFronzo, R.A., *Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM*. Diabetes, 1988. **37**(6): p. 667-87.
237. Shulman, G.I., *Cellular mechanisms of insulin resistance*. J Clin Invest, 2000. **106**(2): p. 171-6.
238. Sesti, G., *Pathophysiology of insulin resistance*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006. **20**(4): p. 665-79.
239. Reaven, G.M., *Pathophysiology of insulin resistance in human disease*. Physiol Rev, 1995. **75**(3): p. 473-86.
240. Lillioja, S., et al., *Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians*. N Engl J Med, 1993. **329**(27): p. 1988-92.
241. DeFronzo, R.A., *Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus*. Med Clin North Am, 2004. **88**(4): p. 787-835, ix.
242. Saltiel, A.R. and C.R. Kahn, *Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism*. Nature, 2001. **414**(6865): p. 799-806.
243. Pirola, L., A.M. Johnston, and E. Van Obberghen, *Modulation of insulin action*. Diabetologia, 2004. **47**(2): p. 170-84.
244. Shepherd, P.R. and B.B. Kahn, *Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1999. **341**(4): p. 248-57.
245. Samuel, V.T., K.F. Petersen, and G.I. Shulman, *Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism*. Lancet, 2010. **375**(9733): p. 2267-77.
246. Ruan, H., et al., *Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor-alpha: implications for insulin resistance*. Diabetes, 2002. **51**(11): p. 3176-88.
247. DeFronzo, R.A., et al., *Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus*. J Clin Invest, 1985. **76**(1): p. 149-55.
248. Peppas, M., et al., *Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease*. J Biomed Biotechnol, 2010. **2010**: p. 527850.
249. Randle, P.J., et al., *The glucose fatty acid cycle in obesity and maturity onset diabetes mellitus*. Ann N Y Acad Sci, 1965. **131**(1): p. 324-33.
250. Krssak, M., et al., *Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a 1H NMR spectroscopy study*. Diabetologia, 1999. **42**(1): p. 113-6.

251. Barrett, E.J., et al., *The vascular actions of insulin control its delivery to muscle and regulate the rate-limiting step in skeletal muscle insulin action*. Diabetologia, 2009. **52**(5): p. 752-64.
252. Baron, A.D., et al., *Skeletal muscle blood flow independently modulates insulin-mediated glucose uptake*. Am J Physiol, 1994. **266**(2 Pt 1): p. E248-53.
253. Baron, A.D., et al., *Mechanism of insulin resistance in insulin-dependent diabetes mellitus: a major role for reduced skeletal muscle blood flow*. J Clin Endocrinol Metab, 1991. **73**(3): p. 637-43.
254. Holland, W.L., et al., *Lipid mediators of insulin resistance*. Nutr Rev, 2007. **65**(6 Pt 2): p. S39-46.
255. Michael, M.D., et al., *Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction*. Mol Cell, 2000. **6**(1): p. 87-97.
256. Kim, J.K., et al., *Glucose toxicity and the development of diabetes in mice with muscle-specific inactivation of GLUT4*. J Clin Invest, 2001. **108**(1): p. 153-60.
257. Petersen, K.F., et al., *The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(31): p. 12587-94.
258. Savage, D.B., K.F. Petersen, and G.I. Shulman, *Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance*. Physiol Rev, 2007. **87**(2): p. 507-20.
259. Adiels, M., et al., *Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(7): p. 1225-36.
260. Meshkani, R. and K. Adeli, *Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease*. Clin Biochem, 2009. **42**(13-14): p. 1331-46.
261. Popa, C., et al., *The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk*. J Lipid Res, 2007. **48**(4): p. 751-62.
262. Nieto-Vazquez, I., et al., *Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha*. Arch Physiol Biochem, 2008. **114**(3): p. 183-94.
263. Stephens, J.M., J. Lee, and P.F. Pilch, *Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction*. J Biol Chem, 1997. **272**(2): p. 971-6.
264. Ruan, H. and H.F. Lodish, *Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha*. Cytokine Growth Factor Rev, 2003. **14**(5): p. 447-55.
265. Gonzalez-Gay, M.A., et al., *Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis*. Clin Exp Rheumatol, 2006. **24**(1): p. 83-6.
266. Gonzalez-Gay, M.A., et al., *Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy*. Ann N Y Acad Sci, 2010. **1193**: p. 153-9.
267. Miranda-Fillooy, J.A., et al., *TNF-alpha antagonist therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic ankylosing spondylitis patients*. Clin Exp Rheumatol, 2012. **30**(6): p. 850-5.
268. Borai, A., C. Livingstone, and G.A. Ferns, *The biochemical assessment of insulin resistance*. Ann Clin Biochem, 2007. **44**(Pt 4): p. 324-42.
269. DeFronzo, R.A., J.D. Tobin, and R. Andres, *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. Am J Physiol, 1979. **237**(3): p. E214-23.
270. Ferrannini, E. and A. Mari, *How to measure insulin sensitivity*. J Hypertens, 1998. **16**(7): p. 895-906.
271. Antuna-Puente, B., et al., *How can we measure insulin sensitivity/resistance?* Diabetes Metab, 2011. **37**(3): p. 179-88.
272. Choukem, S.P. and J.F. Gautier, *How to measure hepatic insulin resistance?* Diabetes Metab, 2008. **34**(6 Pt 2): p. 664-73.
273. Disse, E., et al., *Is it important to consider how hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp results are expressed?* Diabetes Metab, 2011. **37**(5): p. 460-1.
274. Bastard, J.P., B. Antuna-Puente, and R. Rabasa-Lhoret, *Is it important to reduce inter- and intra-individual variations to explore insulin sensitivity?* Diabetes Metab, 2010. **36**(3): p. 249.

275. Tripathy, D., et al., *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): p. 1395-401.
276. Muniyappa, R., et al., *Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008. **294**(1): p. E15-26.
277. Gayoso-Diz, P., et al., *Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study*. *BMC Endocr Disord*, 2013. **13**(1): p. 47.
278. Antuna-Puente, B., et al., *HOMA or QUICKI: is it useful to test the reproducibility of formulas?* *Diabetes Metab*, 2008. **34**(3): p. 294-6.
279. Rabasa-Lhoret, R., et al., *Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(10): p. 4917-23.
280. Bastard, J.P., et al., *Relationship between the hyperinsulinemic-euglycaemic clamp and a new simple index assessing insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women*. *Diabetes Metab*, 2007. **33**(4): p. 261-8.
281. Malita, F.M., et al., *Comparison between several insulin sensitivity indices and metabolic risk factors in overweight and obese postmenopausal women: a MONET study*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010. **20**(3): p. 173-9.
282. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp*. *Diabetes Care*, 1999. **22**(9): p. 1462-70.
283. Abdul-Ghani, M.A., et al., *Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(1): p. 89-94.
284. Bastard, J.P., et al., *Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. Are there not some surrogate indexes lost in this story?* *Diabetologia*, 2015. **58**(2): p. 414-5.
285. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *Lancet*, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
286. Siri-Tarino, P.W., et al., *Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease*. *Am J Clin Nutr*, 2010. **91**(3): p. 535-46.
287. Riccardi, G., R. Giacco, and A.A. Rivellese, *Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome*. *Clin Nutr*, 2004. **23**(4): p. 447-56.
288. Maron, D.J., J.M. Fair, and W.L. Haskell, *Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project Investigators and Staff*. *Circulation*, 1991. **84**(5): p. 2020-7.
289. Parker, D.R., et al., *Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations: the Normative Aging Study*. *Am J Clin Nutr*, 1993. **58**(2): p. 129-36.
290. Mayer, E.J., et al., *Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins*. *Diabetes Care*, 1993. **16**(11): p. 1459-69.
291. Marshall, J.A., D.H. Bessesen, and R.F. Hamman, *High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population: the San Luis Valley Diabetes Study*. *Diabetologia*, 1997. **40**(4): p. 430-8.
292. Jakobsen, M.U., et al., *Dietary fat and risk of coronary heart disease: possible effect modification by gender and age*. *Am J Epidemiol*, 2004. **160**(2): p. 141-9.
293. Xu, J., et al., *Dietary fat intake and risk of coronary heart disease: the Strong Heart Study*. *Am J Clin Nutr*, 2006. **84**(4): p. 894-902.
294. Mozaffarian, D., E.B. Rimm, and D.M. Herrington, *Dietary fats, carbohydrate, and progression of coronary atherosclerosis in postmenopausal women*. *Am J Clin Nutr*, 2004. **80**(5): p. 1175-84.

295. Willett, W.C., et al., *Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women.* Lancet, 1993. **341**(8845): p. 581-5.
296. Willett, W.C. and A. Ascherio, *Trans fatty acids: are the effects only marginal?* Am J Public Health, 1994. **84**(5): p. 722-4.
297. Ascherio, A., et al., *Trans-fatty acids intake and risk of myocardial infarction.* Circulation, 1994. **89**(1): p. 94-101.
298. Rivellese, A.A. and S. Lilli, *Quality of dietary fatty acids, insulin sensitivity and type 2 diabetes.* Biomed Pharmacother, 2003. **57**(2): p. 84-7.
299. Hu, F.B., R.M. van Dam, and S. Liu, *Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate.* Diabetologia, 2001. **44**(7): p. 805-17.
300. Hu, F.B., J.E. Manson, and W.C. Willett, *Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review.* J Am Coll Nutr, 2001. **20**(1): p. 5-19.
301. Mensink, R.P. and M.B. Katan, *Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials.* Arterioscler Thromb, 1992. **12**(8): p. 911-9.
302. Lichtenstein, A.H., *Dietary trans Fatty acids and cardiovascular disease risk: past and present.* Curr Atheroscler Rep, 2014. **16**(8): p. 433.
303. Liu, S., et al., *A prospective study of dietary glyceic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women.* Am J Clin Nutr, 2000. **71**(6): p. 1455-61.
304. Beulens, J.W., et al., *High dietary glyceic load and glyceic index increase risk of cardiovascular disease among middle-aged women: a population-based follow-up study.* J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(1): p. 14-21.
305. Levitan, E.B., et al., *Dietary glyceic index, dietary glyceic load, and cardiovascular disease in middle-aged and older Swedish men.* Am J Clin Nutr, 2007. **85**(6): p. 1521-6.
306. van Dam, R.M., et al., *Dietary glyceic index in relation to metabolic risk factors and incidence of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study.* Eur J Clin Nutr, 2000. **54**(9): p. 726-31.
307. Ness, A.R. and J.W. Powles, *Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review.* Int J Epidemiol, 1997. **26**(1): p. 1-13.
308. Slabber, M., et al., *Effects of a low-insulin-response, energy-restricted diet on weight loss and plasma insulin concentrations in hyperinsulinemic obese females.* Am J Clin Nutr, 1994. **60**(1): p. 48-53.
309. Frost, G., et al., *Insulin sensitivity in women at risk of coronary heart disease and the effect of a low glyceic diet.* Metabolism, 1998. **47**(10): p. 1245-51.
310. Frost, G., et al., *Glycaemic index as a determinant of serum HDL-cholesterol concentration.* Lancet, 1999. **353**(9158): p. 1045-8.
311. Jenkins, D.J., et al., *Low-glyceic index diet in hyperlipidemia: use of traditional starchy foods.* Am J Clin Nutr, 1987. **46**(1): p. 66-71.
312. Jenkins, D.J. and A.L. Jenkins, *The glyceic index, fiber, and the dietary treatment of hypertriglyceridemia and diabetes.* J Am Coll Nutr, 1987. **6**(1): p. 11-7.
313. Leroux, C., et al., *In adult patients with type I diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015. **25**(5): p. 444-51.
314. Leon-Latre, M., et al., *Sedentary lifestyle and its relation to cardiovascular risk factors, insulin resistance and inflammatory profile.* Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2014. **67**(6): p. 449-55.
315. Carson, V., et al., *Patterns of sedentary time and cardiometabolic risk among Canadian adults.* Prev Med, 2014. **65C**: p. 23-27.
316. Healy, G.N., et al., *Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003-06.* Eur Heart J, 2011. **32**(5): p. 590-7.
317. Warren, T.Y., et al., *Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men.* Med Sci Sports Exerc, 2010. **42**(5): p. 879-85.
318. Lakatta, E.G. and D. Levy, *Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease.* Circulation, 2003. **107**(2): p. 346-54.

319. Lakatta, E.G. and D. Levy, *Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease*. *Circulation*, 2003. **107**(1): p. 139-46.
320. North, B.J. and D.A. Sinclair, *The intersection between aging and cardiovascular disease*. *Circ Res*, 2012. **110**(8): p. 1097-108.
321. Wald, N.J., M. Simmonds, and J.K. Morris, *Screening for future cardiovascular disease using age alone compared with multiple risk factors and age*. *PLoS One*, 2011. **6**(5): p. e18742.
322. Lakatta, E.G., *Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging*. *Circulation*, 2003. **107**(3): p. 490-7.
323. Barzilai, N. and L. Ferrucci, *Insulin resistance and aging: a cause or a protective response?* *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012. **67**(12): p. 1329-31.
324. Vitale, C., et al., *Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones*. *Fundam Clin Pharmacol*, 2010. **24**(6): p. 675-85.
325. Vitale, C., et al., *Time since menopause influences the acute and chronic effect of estrogens on endothelial function*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. **28**(2): p. 348-52.
326. Rosano, G.M., et al., *Menopause and cardiovascular disease: the evidence*. *Climacteric*, 2007. **10 Suppl 1**: p. 19-24.
327. Toth, M.J., et al., *Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women*. *Diabetes Care*, 2000. **23**(6): p. 801-6.
328. Toth, M.J., et al., *Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. **24**(2): p. 226-31.
329. Bassuk, S.S. and J.E. Manson, *The timing hypothesis: Do coronary risks of menopausal hormone therapy vary by age or time since menopause onset?* *Metabolism*, 2016. **65**(5): p. 794-803.
330. Cheng, A.Y. and D.C. Lau, *The Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines-raising the bar and setting higher standards!* *Can J Diabetes*, 2013. **37**(3): p. 137-8.
331. Fong, D.S., et al., *Diabetic retinopathy*. *Diabetes Care*, 2003. **26 Suppl 1**: p. S99-S102.
332. Kannel, W.B., et al., *Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience*. *Am Heart J*, 1990. **120**(3): p. 672-6.
333. Mayfield, J.A., et al., *Preventive foot care in people with diabetes*. *Diabetes Care*, 2003. **26 Suppl 1**: p. S78-9.
334. Molitch, M.E., et al., *Diabetic nephropathy*. *Diabetes Care*, 2003. **26 Suppl 1**: p. S94-8.
335. Huxley, R., F. Barzi, and M. Woodward, *Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies*. *BMJ*, 2006. **332**(7533): p. 73-8.
336. Lee, W.L., et al., *Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies*. *Diabetes Care*, 2000. **23**(7): p. 962-8.
337. Buse, J.B., et al., *Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(1): p. 162-72.
338. Haffner, S.M., et al., *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(4): p. 229-34.
339. Khaw, K.T., et al., *Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk*. *Ann Intern Med*, 2004. **141**(6): p. 413-20.
340. Stratton, I.M., et al., *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. *BMJ*, 2000. **321**(7258): p. 405-12.

341. Yamagishi, S.I., N. Nakamura, and T. Matsui, *Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory*. J Diabetes, 2016.
342. Brownlee, M., *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature, 2001. **414**(6865): p. 813-20.
343. Moreno, P.R., et al., *Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus*. Circulation, 2000. **102**(18): p. 2180-4.
344. Marfella, R., et al., *Effect of moderate red wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with Type 2 diabetes mellitus*. Diabet Med, 2006. **23**(9): p. 974-81.
345. Duckworth, W., et al., *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2009. **360**(2): p. 129-39.
346. Advance Collaborative Group, *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2560-72.
347. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2545-59.
348. Zinman, B., et al., *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(22): p. 2117-28.
349. Marso, S.P., et al., *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2016. **375**(4): p. 311-22.
350. Green, J.B., et al., *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2015. **373**(3): p. 232-42.
351. Origin Trial Investigators, *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia*. N Engl J Med, 2012. **367**(4): p. 319-28.
352. Punthakee, Z., et al., *Design, history and results of the Thiazolidinedione Intervention with vitamin D Evaluation (TIDE) randomised controlled trial*. Diabetologia, 2012. **55**(1): p. 36-45.
353. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38*. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ, 1998. **317**(7160): p. 703-13.
354. Accord Study Group, *Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med, 2010. **362**(17): p. 1563-74.
355. Patel, A., et al., *Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial*. Lancet, 2007. **370**(9590): p. 829-40.
356. Gaede, P., et al., *Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(6): p. 580-91.
357. Look Ahead Research Group, *Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2013. **369**(2): p. 145-54.
358. Reaven, G.M., et al., *Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles*. J Clin Invest, 1993. **92**(1): p. 141-6.
359. Kathiresan, S., et al., *Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study*. Circulation, 2006. **113**(1): p. 20-9.
360. Rosenson, R.S., J.D. Otvos, and D.S. Freedman, *Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial*. Am J Cardiol, 2002. **90**(2): p. 89-94.
361. Blake, G.J., et al., *Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women*. Circulation, 2002. **106**(15): p. 1930-7.
362. Mora, S., et al., *LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Atherosclerosis, 2007. **192**(1): p. 211-7.

363. Mackey, R.H., et al., *Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study*. Am J Hypertens, 2002. **15**(1 Pt 1): p. 16-23.
364. Musunuru, K., *Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention*. Lipids, 2010. **45**(10): p. 907-14.
365. Toth, P.P., *Insulin resistance, small LDL particles, and risk for atherosclerotic disease*. Curr Vasc Pharmacol, 2014. **12**(4): p. 653-7.
366. Chapman, M.J., et al., *Further resolution of the low density lipoprotein spectrum in normal human plasma: physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation*. J Lipid Res, 1988. **29**(4): p. 442-58.
367. Barter, P.J., et al., *Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel*. J Intern Med, 2006. **259**(3): p. 247-58.
368. Lamarche, B., et al., *Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study*. Circulation, 1996. **94**(3): p. 273-8.
369. St-Pierre, A.C., et al., *Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(3): p. 553-9.
370. Faraj, M., et al., *Apolipoprotein B: a predictor of inflammatory status in postmenopausal overweight and obese women*. Diabetologia, 2006. **49**(7): p. 1637-46.
371. Brewer, H.B., Jr., *Clinical review: The evolving role of HDL in the treatment of high-risk patients with cardiovascular disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(5): p. 1246-57.
372. Rosenson, R.S., et al., *HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events*. Clin Chem, 2011. **57**(3): p. 392-410.
373. Badimon, J.J., L. Badimon, and V. Fuster, *Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit*. J Clin Invest, 1990. **85**(4): p. 1234-41.
374. Rubin, E.M., et al., *Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI*. Nature, 1991. **353**(6341): p. 265-7.
375. Plump, A.S., C.J. Scott, and J.L. Breslow, *Human apolipoprotein A-I gene expression increases high density lipoprotein and suppresses atherosclerosis in the apolipoprotein E-deficient mouse*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(20): p. 9607-11.
376. Kennedy, M.A., et al., *ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation*. Cell Metab, 2005. **1**(2): p. 121-31.
377. Mashayekhi, N.R., et al., *The Correlation between Serum ApoA1 and B and Coronary Artery Disease as Well as Its Severity*. Int Cardiovasc Res J, 2014. **8**(1): p. 1-5.
378. Sabino, A.P., et al., *ApoB/ApoA-I ratio in young patients with ischemic cerebral stroke or peripheral arterial disease*. Transl Res, 2008. **152**(3): p. 113-8.
379. Canner, P.L., et al., *Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin*. J Am Coll Cardiol, 1986. **8**(6): p. 1245-55.
380. Brown, B.G., et al., *Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease*. N Engl J Med, 2001. **345**(22): p. 1583-92.
381. Gordon, D.J., et al., *High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies*. Circulation, 1989. **79**(1): p. 8-15.
382. Rader, D.J. and G.K. Hovingh, *HDL and cardiovascular disease*. Lancet, 2014. **384**(9943): p. 618-25.
383. HPS2-THRIVE Collaborative Group, *Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients*. N Engl J Med, 2014. **371**(3): p. 203-12.
384. Austin, M.A., J.E. Hokanson, and K.L. Edwards, *Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor*. Am J Cardiol, 1998. **81**(4A): p. 7B-12B.
385. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, *Loss-of-Function Mutations in APOC3, Triglycerides, and Coronary Disease*. N Engl J Med, 2014.

386. Lisak, M., et al., *Hypertriglyceridemia as a possible independent risk factor for stroke*. Acta Clin Croat, 2013. **52**(4): p. 458-63.
387. Cullen, P., *Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor*. Am J Cardiol, 2000. **86**(9): p. 943-9.
388. Sarwar, N., et al., *Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies*. Circulation, 2007. **115**(4): p. 450-8.
389. Lemieux, I., et al., *Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men?* Circulation, 2000. **102**(2): p. 179-84.
390. Lemieux, I., et al., *Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology?* Can J Cardiol, 2007. **23 Suppl B**: p. 23B-31B.
391. Arsenault, B.J., et al., *The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk prospective population study*. CMAJ, 2010. **182**(13): p. 1427-32.
392. Gomez-Huelgas, R., et al., *Hypertriglyceridemic waist: an alternative to the metabolic syndrome? Results of the IMAP Study (multidisciplinary intervention in primary care)*. Int J Obes (Lond), 2010.
393. Sam, S., et al., *Hypertriglyceridemic waist phenotype predicts increased visceral fat in subjects with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2009. **32**(10): p. 1916-20.
394. Blackburn, P., et al., *The hypertriglyceridemic waist phenotype versus the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation clinical criteria to identify high-risk men with an altered cardiometabolic risk profile*. Metabolism, 2009. **58**(8): p. 1123-30.
395. Rogowski, O., et al., *Low-grade inflammation in individuals with the hypertriglyceridemic waist phenotype: another feature of the atherogenic dysmetabolism*. Metabolism, 2009. **58**(5): p. 661-7.
396. St-Pierre, J., et al., *Relation of the "hypertriglyceridemic waist" phenotype to earlier manifestations of coronary artery disease in patients with glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus*. Am J Cardiol, 2007. **99**(3): p. 369-73.
397. Gazi, I.F., et al., *The hypertriglyceridemic waist phenotype is a predictor of elevated levels of small, dense LDL cholesterol*. Lipids, 2006. **41**(7): p. 647-54.
398. Czernichow, S., et al., *Hypertriglyceridemic waist and 7.5-year prospective risk of cardiovascular disease in asymptomatic middle-aged men*. Int J Obes (Lond), 2007. **31**(5): p. 791-6.
399. Mohamed-Ali, V., et al., *Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(12): p. 4196-200.
400. Calabro, P. and E.T. Yeh, *Intra-abdominal adiposity, inflammation, and cardiovascular risk: new insight into global cardiometabolic risk*. Curr Hypertens Rep, 2008. **10**(1): p. 32-8.
401. Odrowaz-Sypniewska, G., *Markers of pro-inflammatory and pro-thrombotic state in the diagnosis of metabolic syndrome*. Adv Med Sci, 2007. **52**: p. 246-50.
402. Calabro, P., et al., *Adipose tissue-mediated inflammation: the missing link between obesity and cardiovascular disease?* Intern Emerg Med, 2009. **4**(1): p. 25-34.
403. Stepan, C.M., et al., *The hormone resistin links obesity to diabetes*. Nature, 2001. **409**(6818): p. 307-12.
404. Burnett, M.S., et al., *Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(1): p. 64-8.
405. Burnett, M.S., et al., *The potential role of resistin in atherogenesis*. Atherosclerosis, 2005. **182**(2): p. 241-8.
406. Arita, Y., et al., *Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity*. Biochem Biophys Res Commun, 1999. **257**(1): p. 79-83.

407. Hotta, K., et al., *Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. **20**(6): p. 1595-9.
408. Magkos, F. and L.S. Sidossis, *Recent advances in the measurement of adiponectin isoform distribution*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007. **10**(5): p. 571-5.
409. von Eynatten, M., P.M. Lepper, and P.M. Humpert, *Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays: response to Bluher et al*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(7): p. e67; author reply e68.
410. Kaser, S., et al., *Effect of obesity and insulin sensitivity on adiponectin isoform distribution*. *Eur J Clin Invest*, 2008. **38**(11): p. 827-34.
411. Parker-Duffen, J.L. and K. Walsh, *Cardiometabolic effects of adiponectin*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. **28**(1): p. 81-91.
412. Yamauchi, T., et al., *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity*. *Nat Med*, 2001. **7**(8): p. 941-6.
413. Yamauchi, T., et al., *Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase*. *Nat Med*, 2002. **8**(11): p. 1288-95.
414. Fan, J. and T. Watanabe, *Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis*. *J Atheroscler Thromb*, 2003. **10**(2): p. 63-71.
415. Plutzky, J., *The vascular biology of atherosclerosis*. *Am J Med*, 2003. **115 Suppl 8A**: p. 55S-61S.
416. Motoshima, H., et al., *Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004. **315**(2): p. 264-71.
417. Chen, H., et al., *Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells*. *J Biol Chem*, 2003. **278**(45): p. 45021-6.
418. Spranger, J., et al., *Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus*. *Lancet*, 2003. **361**(9353): p. 226-8.
419. Lindsay, R.S., et al., *Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population*. *Lancet*, 2002. **360**(9326): p. 57-8.
420. Kumada, M., et al., *Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. **23**(1): p. 85-9.
421. Otsuka, F., et al., *Hypoadiponectinemia is associated with impaired glucose tolerance and coronary artery disease in non-diabetic men*. *Circ J*, 2007. **71**(11): p. 1703-9.
422. Iwashima, Y., et al., *Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension*. *Hypertension*, 2004. **43**(6): p. 1318-23.
423. Sattar, N., et al., *Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis*. *Circulation*, 2006. **114**(7): p. 623-9.
424. Bullo, M., et al., *Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression*. *Obes Res*, 2003. **11**(4): p. 525-31.
425. Das, U.N., *Is obesity an inflammatory condition?* *Nutrition*, 2001. **17**(11-12): p. 953-66.
426. Weisberg, S.P., et al., *Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue*. *J Clin Invest*, 2003. **112**(12): p. 1796-808.
427. Xu, H., et al., *Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance*. *J Clin Invest*, 2003. **112**(12): p. 1821-30.
428. Jones, S.A., et al., *C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding*. *J Exp Med*, 1999. **189**(3): p. 599-604.
429. Devaraj, S., et al., *Role of C-reactive protein in contributing to increased cardiovascular risk in metabolic syndrome*. *Curr Atheroscler Rep*, 2010. **12**(2): p. 110-8.
430. Arsenault, B.J., et al., *Body composition, cardiorespiratory fitness, and low-grade inflammation in middle-aged men and women*. *Am J Cardiol*, 2009. **104**(2): p. 240-6.
431. Demircan, N., et al., *The evaluation of serum cystatin C, malondialdehyde, and total antioxidant status in patients with metabolic syndrome*. *Med Sci Monit*, 2008. **14**(2): p. CR97-101.

432. Armutcu, F., et al., *Oxidative stress markers, C-reactive protein and heat shock protein 70 levels in subjects with metabolic syndrome*. Clin Chem Lab Med, 2008. **46**(6): p. 785-90.
433. Fujita, K., et al., *Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome*. Circ J, 2006. **70**(11): p. 1437-42.
434. Ferri, J., et al., *[8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine as a marker of DNA oxidative stress in individuals with combined familiar hyperlipidemia]*. Med Clin (Barc), 2008. **131**(1): p. 1-4.
435. Martinet, W., et al., *Elevated levels of oxidative DNA damage and DNA repair enzymes in human atherosclerotic plaques*. Circulation, 2002. **106**(8): p. 927-32.
436. Lonn, E., et al., *Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial*. JAMA, 2005. **293**(11): p. 1338-47.
437. Nicoll, R. and M.Y. Henein, *Arterial calcification: friend or foe?* Int J Cardiol, 2013. **167**(2): p. 322-7.
438. Kawada, T., *Effect of coronary artery calcium as a subclinical atherosclerosis measure on cardiovascular events or other causes of death*. Am J Cardiol, 2014. **113**(3): p. 571.
439. Criqui, M.H., et al., *Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events*. JAMA, 2014. **311**(3): p. 271-8.
440. Hou, Z.H., et al., *Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients*. JACC Cardiovasc Imaging, 2012. **5**(10): p. 990-9.
441. Rana, J.S., et al., *Comparative value of coronary artery calcium and multiple blood biomarkers for prognostication of cardiovascular events*. Am J Cardiol, 2012. **109**(10): p. 1449-53.
442. Anderson, T.J., et al., *2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult*. Can J Cardiol, 2013. **29**(2): p. 151-67.
443. del Sol, A.I., et al., *Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study*. Stroke, 2001. **32**(7): p. 1532-8.
444. Stein, J.H. and M.C. Tattersall, *Carotid Intima-Media Thickness and Cardiovascular Disease Risk Prediction*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(21): p. 2301-2.
445. Doneen, A.L. and B.F. Bale, *Carotid intima-media thickness testing as an asymptomatic cardiovascular disease identifier and method for making therapeutic decisions*. Postgrad Med, 2013. **125**(2): p. 108-23.
446. Polak, J.F., et al., *The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis*. J Am Heart Assoc, 2013. **2**(2): p. e000087.
447. Adeseun, G.A., et al., *Carotid plaque, carotid intima-media thickness, and coronary calcification equally discriminate prevalent cardiovascular disease in kidney disease*. Am J Nephrol, 2012. **36**(4): p. 342-7.
448. Baldassarre, D., et al., *Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events: results from the IMPROVE study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013. **33**(9): p. 2273-9.
449. Bots, M.L. and H.M. den Ruijter, *Should we indeed measure carotid intima-media thickness for improving prediction of cardiovascular events after IMPROVE?* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(16): p. 1500-2.
450. Costanzo, P., et al., *Questioning the predictive role of carotid intima-media thickness*. Future Cardiol, 2011. **7**(5): p. 651-6.
451. Klein, S., et al., *Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association*. Diabetes Care, 2007. **30**(6): p. 1647-52.
452. Schreuder, T.C., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(16): p. 2474-86.

453. Thomas, E.L., et al., *Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study*. Gut, 2005. **54**(1): p. 122-7.
454. Smith-Bindman, R., et al., *Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer*. Arch Intern Med, 2009. **169**(22): p. 2078-86.
455. Bertin, E., et al., *Measurement of visceral adipose tissue by DXA combined with anthropometry in obese humans*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24**(3): p. 263-70.
456. Karelis, A.D., 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 (Silver Spring), 2012. **20**(4): p. 886-90.
457. Direk, K., et al., *The relationship between DXA-based and anthropometric measures of visceral fat and morbidity in women*. BMC Cardiovasc Disord, 2013. **13**: p. 25.
458. Berker, D., et al., *Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata*. Diagn Interv Radiol, 2010. **16**(2): p. 99-105.
459. Samouda, H., et al., *VAT=TAAT-SAAT: innovative anthropometric model to predict visceral adipose tissue without resort to CT-Scan or DXA*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21**(1): p. E41-50.
460. Amato, M.C., et al., *Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk*. Diabetes Care, 2010. **33**(4): p. 920-2.
461. Amato, M.C., et al., *Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population*. Lipids Health Dis, 2011. **10**: p. 183.
462. Amato, M.C., et al., *Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e91969.
463. Petta, S., et al., *Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease*. Aliment Pharmacol Ther, 2012. **35**(2): p. 238-47.
464. Liu, P.J., et al., *Visceral Adiposity Index Is Associated with Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Adults Aged 20-50*. Ann Nutr Metab, 2016. **68**(4): p. 235-43.
465. Janghorbani, M. and M. Amini, *The Visceral Adiposity Index in Comparison with Easily Measurable Anthropometric Markers Did Not Improve Prediction of Diabetes*. Can J Diabetes, 2016.
466. Moslehi, N., et al., *Association of Dietary Proportions of Macronutrients with Visceral Adiposity Index: Non-Substitution and Iso-Energetic Substitution Models in a Prospective Study*. Nutrients, 2015. **7**(10): p. 8859-70.
467. Barsic, N., et al., *Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(30): p. 3945-54.
468. Webb, M., et al., *Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis*. AJR Am J Roentgenol, 2009. **192**(4): p. 909-14.
469. Roden, M., *Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes--pathogenesis and clinical relevance*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2006. **2**(6): p. 335-48.
470. Bedogni, G., et al., *The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population*. BMC Gastroenterol, 2006. **6**: p. 33.
471. Meffert, P.J., et al., *Development, External Validation, and Comparative Assessment of a New Diagnostic Score for Hepatic Steatosis*. Am J Gastroenterol, 2014.
472. Kahl, S., et al., *Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance*. PLoS One, 2014. **9**(4): p. e94059.
473. Wang, T.D., et al., *Association of epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis is region-specific and independent of conventional risk factors and intra-abdominal adiposity*. Atherosclerosis, 2010. **213**(1): p. 279-87.

474. Iacobellis, G., et al., *Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(11): p. 5163-8.
475. Malavazos, A.E., et al., *Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2008. **18**(8): p. 523-30.
476. Ahn, S.G., et al., *Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease*. Heart, 2008. **94**(3): p. e7.
477. Eroglu, S., et al., *Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009. **19**(3): p. 211-7.
478. Iacobellis, G. and F. Leonetti, *Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(11): p. 6300-2.
479. Best, D. and P. Grainger, *Low-fat or low-carbohydrate diet for cardiovascular health*. Can J Cardiovasc Nurs, 2007. **17**(3): p. 19-26.
480. Obarzanek, E., et al., *Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial*. Am J Clin Nutr, 2001. **74**(1): p. 80-9.
481. Sacks, F.M., et al., *Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet*. DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med, 2001. **344**(1): p. 3-10.
482. Azadbakht, L., et al., *The Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan affects C-reactive protein, coagulation abnormalities, and hepatic function tests among type 2 diabetic patients*. J Nutr, 2011. **141**(6): p. 1083-8.
483. Willett, W.C., et al., *Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating*. Am J Clin Nutr, 1995. **61**(6 Suppl): p. 1402S-1406S.
484. Psaltopoulou, T., et al., *Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(4): p. 1012-8.
485. Estruch, R., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet*. N Engl J Med, 2013. **368**(14): p. 1279-90.
486. de Lorgeril, M. and P. Salen, *Dietary prevention of coronary heart disease: the Lyon diet heart study and after*. World Rev Nutr Diet, 2005. **95**: p. 103-14.
487. de Lorgeril, M., et al., *Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study*. Circulation, 1999. **99**(6): p. 779-85.
488. Panagiotakos, D.B., C. Pitsavos, and C. Stefanadis, *Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006. **16**(8): p. 559-68.
489. Canto, C. and J. Auwerx, *Caloric restriction, SIRT1 and longevity*. Trends Endocrinol Metab, 2009. **20**(7): p. 325-31.
490. Villareal, D.T., et al., *Reduced bone mineral density is not associated with significantly reduced bone quality in men and women practicing long-term calorie restriction with adequate nutrition*. Aging Cell, 2011. **10**(1): p. 96-102.
491. Golubovic, M.V., et al., *Relationship of adipokine to insulin sensitivity and glycemic regulation in obese women--the effect of body weight reduction by caloric restriction*. Vojnosanit Pregl, 2013. **70**(3): p. 284-91.
492. Eshghinia, S. and F. Mohammadzadeh, *The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women*. J Diabetes Metab Disord, 2013. **12**(1): p. 4.
493. Buchowski, M.S., et al., *Effect of modest caloric restriction on oxidative stress in women, a randomized trial*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e47079.

494. Weiss, E.P. and L. Fontana, *Caloric restriction: powerful protection for the aging heart and vasculature*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011. **301**(4): p. H1205-19.
495. Miller, W.C., D.M. Kocaja, and E.J. Hamilton, *A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1997. **21**(10): p. 941-7.
496. Brousseau, M.-C., *L'enfant obèse, un défi de taille*, in *Le médecin du Québec*. 2011.
497. Lee, J.H., Q.N. Nguyen, and Q.A. Le, *Comparative effectiveness of 3 bariatric surgery procedures: Roux-en-Y gastric bypass, laparoscopic adjustable gastric band, and sleeve gastrectomy*. Surg Obes Relat Dis, 2016. **12**(5): p. 997-1002.
498. Maciejewski, M.L., et al., *Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss*. JAMA Surg, 2016.
499. Batsis, J.A., et al., *Effect of bariatric surgery on the metabolic syndrome: a population-based, long-term controlled study*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(8): p. 897-907.
500. Sjostrom, L., *Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery*. J Intern Med, 2013. **273**(3): p. 219-34.
501. Myers, J., *Cardiology patient pages. Exercise and cardiovascular health*. Circulation, 2003. **107**(1): p. e2-5.
502. Braith, R.W. and K.J. Stewart, *Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease*. Circulation, 2006. **113**(22): p. 2642-50.
503. Ross, R. and A.J. Bradshaw, *The future of obesity reduction: beyond weight loss*. Nat Rev Endocrinol, 2009. **5**(6): p. 319-25.
504. Ross, R. and P.M. Janiszewski, *Is weight loss the optimal target for obesity-related cardiovascular disease risk reduction?* Can J Cardiol, 2008. **24 Suppl D**: p. 25D-31D.
505. Janiszewski, P.M. and R. Ross, *Physical activity in the treatment of obesity: beyond body weight reduction*. Appl Physiol Nutr Metab, 2007. **32**(3): p. 512-22.
506. Kaur, R., S.R. Ambwani, and S. Singh, *Endocannabinoid System: A Multi-Facet Therapeutic Target*. Curr Clin Pharmacol, 2016. **11**(2): p. 110-7.
507. Chavez-Tapia, N.C., et al., *Systematic review and meta-analysis on the adverse events of rimonabant treatment: considerations for its potential use in hepatology*. BMC Gastroenterol, 2009. **9**: p. 75.
508. Despres, J.P., et al., *Effect of rimonabant on the high-triglyceride/ low-HDL-cholesterol dyslipidemia, intraabdominal adiposity, and liver fat: the ADAGIO-Lipids trial*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009. **29**(3): p. 416-23.
509. Sjostrom, L., *Analysis of the XENDOS study (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects)*. Endocr Pract, 2006. **12 Suppl 1**: p. 31-3.
510. Erdmann, J., et al., *Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment--efficacy and limitations*. Aliment Pharmacol Ther, 2004. **19**(11): p. 1173-9.
511. Johansson, K., et al., *Long-term changes in blood pressure following orlistat and sibutramine treatment: a meta-analysis*. Obes Rev, 2010. **11**(11): p. 777-91.
512. Zhou, Y.H., et al., *Effect of anti-obesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. PLoS One, 2012. **7**(6): p. e39062.
513. Johnson, J.L., S.L. Wolf, and U.M. Kabadi, *Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials*. Arch Intern Med, 1996. **156**(3): p. 259-64.
514. Drucker, D.J., *The biology of incretin hormones*. Cell Metab, 2006. **3**(3): p. 153-65.
515. Gerich, J., *Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies*. Int J Gen Med, 2013. **6**: p. 877-95.
516. Marso, S.P., et al., *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2016.

517. Derosa, G. and P. Maffioli, *Lixisenatide in Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*. N Engl J Med, 2016. **374**(11): p. 1095.
518. Zhang, F., et al., *Weight loss effect of glucagon-like peptide-1 mimetics on obese/overweight adults without diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of Diabetes, 2015. **7**: p. 329-339.
519. Jendle, J., et al., *Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue*. Diabetes Obes Metab, 2009. **11**(12): p. 1163-72.
520. van Can, J., et al., *Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults*. Int J Obes (Lond), 2014. **38**(6): p. 784-93.
521. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, *Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Methods*. Can J Diabetes, 2013. **37 Suppl 1**: p. S4-7.
522. Roman, G. and N. Hancu, *Early insulin treatment to prevent cardiovascular disease in prediabetes and overt diabetes*. Horm Metab Res, 2009. **41**(2): p. 116-22.
523. Massi Benedetti, M., et al., *A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin Glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes*. Horm Metab Res, 2003. **35**(3): p. 189-96.
524. Philis-Tsimikas, A., et al., *Comparison of once-daily insulin Detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes*. Clin Ther, 2006. **28**(10): p. 1569-81.
525. Rosak, C., R. Jung, and U. Hofmann, *Insulin Glargine maintains equivalent glycemic control and better lipometabolic control than NPH insulin in type 1 diabetes patients who missed a meal*. Horm Metab Res, 2008. **40**(8): p. 544-8.
526. Carver, C., *Insulin treatment and the problem of weight gain in type 2 diabetes*. Diabetes Educ, 2006. **32**(6): p. 910-7.
527. Meneghini, L., *Why and how to use insulin therapy earlier in the management of type 2 diabetes*. South Med J, 2007. **100**(2): p. 164-74.
528. Kersten, S., *Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis*. EMBO Rep, 2001. **2**(4): p. 282-6.
529. Anthony, K., et al., *Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome?* Diabetes, 2006. **55**(11): p. 2986-92.
530. Purnell, J.Q., et al., *Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial*. Diabetes, 2003. **52**(10): p. 2623-9.
531. Haak, T., et al., *Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin Detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Obes Metab, 2005. **7**(1): p. 56-64.
532. Hermansen, K., et al., *A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin Detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2006. **29**(6): p. 1269-74.
533. Raslova, K., et al., *Insulin Detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index*. Clin Drug Investig, 2007. **27**(4): p. 279-85.
534. Fritsche, A. and H. Haring, *At last, a weight neutral insulin?* Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. **28 Suppl 2**: p. S41-6.
535. Hermansen, K. and M. Davies, *Does insulin Detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain?* Diabetes Obes Metab, 2007. **9**(3): p. 209-17.

536. Tremblay, A., et al., *Thermogenesis and weight loss in obese individuals: a primary association with organochlorine pollution*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. **28**(7): p. 936-9.
537. Krauss, R.M., et al., *Dietary guidelines for healthy American adults. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association*. Circulation, 1996. **94**(7): p. 1795-800.
538. Gibson, R.S., *Principles of nutritional assessment*. 2nd ed. 2005, Oxford ; Toronto: Oxford University Press. xx, 908.
539. Mason, C. and P.T. Katzmarzyk, *Waist circumference thresholds for the prediction of cardiometabolic risk: is measurement site important?* Eur J Clin Nutr, 2010. **64**(8): p. 862-7.
540. Hind, K., B. Oldroyd, and J.G. Truscott, *In vivo precision of the GE Lunar iDXA densitometer for the measurement of total body composition and fat distribution in adults*. Eur J Clin Nutr, 2010.
541. Simoneau, J.A., et al., *Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women*. FASEB J, 1995. **9**(2): p. 273-8.
542. Singh, N., et al., *Echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue--a marker of visceral adiposity*. McGill J Med, 2007. **10**(1): p. 26-30.
543. Iacobellis, G. and A.M. Sharma, *Obesity and the heart: redefinition of the relationship*. Obes Rev, 2007. **8**(1): p. 35-9.
544. Schectman, G., M. Patsches, and E.A. Sasse, *Variability in cholesterol measurements: comparison of calculated and direct LDL cholesterol determinations*. Clin Chem, 1996. **42**(5): p. 732-7.
545. Bergman, R.N., *A better index of body adiposity*. Obesity (Silver Spring), 2012. **20**(6): p. 1135.
546. Mazzuca, E., et al., *Gender-specific anthropometric markers of adiposity, metabolic syndrome and visceral adiposity index (VAI) in patients with obstructive sleep apnea*. J Sleep Res, 2014. **23**(1): p. 13-21.
547. Goldani, H., et al., *Applicability of the Visceral Adiposity Index (Vai) in the Prediction of the Components of the Metabolic Syndrome in Elderly*. Nutr Hosp, 2015. **32**(4): p. 1609-15.
548. Schuster, J., et al., *Applicability of the visceral adiposity index (VAI) in predicting components of metabolic syndrome in young adults*. Nutr Hosp, 2014. **30**(4): p. 806-12.
549. Androulakis, II, et al., *Visceral adiposity index (VAI) is related to the severity of anovulation and other clinical features in women with polycystic ovary syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. **81**(3): p. 426-31.
550. Vogel, P., A. Stein, and A. Marcadenti, *Visceral adiposity index and prognosis among patients with ischemic heart failure*. Sao Paulo Med J, 2016. **134**(3): p. 211-8.
551. Wu, F.Z., et al., *Differential impacts of cardiac and abdominal ectopic fat deposits on cardiometabolic risk stratification*. BMC Cardiovasc Disord, 2016. **16**: p. 20.
552. Elisha, B., et al., *Body Composition and Epicardial Fat in Type 2 Diabetes Patients Following Insulin Detemir Versus Insulin Glargine Initiation*. Horm Metab Res, 2016. **48**(1): p. 42-7.
553. Swinnen, S.G., et al., *A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin Glargine once-daily with insulin Detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs*. Diabetes Care, 2010. **33**(6): p. 1176-8.
554. Meenakshi, K., et al., *Epicardial fat thickness: A surrogate marker of coronary artery disease - Assessment by echocardiography*. Indian Heart J, 2016. **68**(3): p. 336-41.
555. Kim, H.M., et al., *Epicardial adipose tissue thickness is an indicator for coronary artery stenosis in asymptomatic type 2 diabetic patients: its assessment by cardiac magnetic resonance*. Cardiovasc Diabetol, 2012. **11**: p. 83.
556. Wu, F.Z., et al., *Impact of location of epicardial adipose tissue, measured by coronary artery calcium-scoring computed tomography on obstructive coronary artery disease*. Am J Cardiol, 2013. **112**(7): p. 943-9.

557. Tang, A., et al., *Effects of Insulin Glargine and Liraglutide Therapy on Liver Fat as Measured by Magnetic Resonance in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial*. *Diabetes Care*, 2015. **38**(7): p. 1339-46.
558. Nolan, C.J., et al., *Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes*. *Diabetes*, 2015. **64**(3): p. 673-86.
559. Kadowaki, T. and T. Yamauchi, *Adiponectin and adiponectin receptors*. *Endocr Rev*, 2005. **26**(3): p. 439-51.
560. Koebnick, C., et al., *Adiponectin and leptin are independently associated with insulin sensitivity, but not with insulin secretion or beta-cell function in overweight Hispanic adolescents*. *Horm Metab Res*, 2008. **40**(10): p. 708-12.
561. Krentz, A.J., D. von Muhlen, and E. Barrett-Connor, *Adipocytokines, sex hormones, and cardiovascular risk factors in postmenopausal women: factor analysis of the Rancho Bernardo study*. *Horm Metab Res*, 2009. **41**(10): p. 773-7.
562. Whitehead, J.P., et al., *Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome*. *Diabetes Obes Metab*, 2006. **8**(3): p. 264-80.
563. Rome, S., et al., *Microarray profiling of human skeletal muscle reveals that insulin regulates approximately 800 genes during a hyperinsulinemic clamp*. *J Biol Chem*, 2003. **278**(20): p. 18063-8.
564. Bluher, M., et al., *Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(2): p. 280-5.
565. Komura, N., et al., *Clinical significance of high-molecular weight form of adiponectin in male patients with coronary artery disease*. *Circ J*, 2008. **72**(1): p. 23-8.
566. Tomas, E., et al., *Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(25): p. 16309-13.
567. Zhou, H., et al., *Adiponectin represses gluconeogenesis independent of insulin in hepatocytes*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005. **338**(2): p. 793-9.
568. Ryo, M., et al., *Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome*. *Circ J*, 2004. **68**(11): p. 975-81.
569. Kelly, G.S., *Insulin resistance: lifestyle and nutritional interventions*. *Altern Med Rev*, 2000. **5**(2): p. 109-32.
570. Pisprasert, V., et al., *Limitations in the use of indices using glucose and insulin levels to predict insulin sensitivity: impact of race and gender and superiority of the indices derived from oral glucose tolerance test in African Americans*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(4): p. 845-53.
571. Leroux-Stewart, J., et al., *Effects on total fat mass and epicardial fat of a similar energy deficit obtained by caloric restriction alone or in combination with physical activity in patients with type 2 diabetes. A pilot randomized controlled trial*. Submitted to *Diabetes and Metabolism*, 2016.

ANNEXES

10-506-F-10

PHYSIOPATHOLOGIE DES OBESITES

Béline Elisha : MSc, Institut de recherches cliniques de Montréal et département de nutrition faculté de médecine Université de Montréal. Québec, Canada

Marie-Eve Lavoie : DtP, PhD, Institut de recherches cliniques de Montréal et département de nutrition faculté de médecine Université de Montréal. Québec, Canada

Martine Laville, MD, Prof, Centre de recherche en nutrition humaine Rhône-Alpes et CENS, Université de Lyon et Hospices civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, Lyon, France.

Jean-Philippe Bastard, Dr, Service de biochimie et hormonologie, AP-HP, Hôpital Tenon ; Unité Mixte de Recherche S938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, et Université Pierre et Marie Curie ; Centre de recherche en nutrition humaine, Île-de-France, Paris, France.

Rémi Rabasa-Lhoret : MD, PhD, Institut de recherches cliniques de Montréal, et département de nutrition faculté de médecine Université de Montréal et service d'endocrinologie CHU de Montréal. Québec, Canada

***Résumé** - Au cours des dernières décennies, la prévalence de l'obésité a augmenté de façon rapide. L'excès de poids corporel est ainsi devenu un problème majeur de santé publique. Il existe une susceptibilité génétique à la prise de poids, mais l'expression de ce patrimoine génétique est en grande partie déterminée par des facteurs environnementaux qui favorisent une balance énergétique positive. Parmi ces derniers, la sédentarité et les apports nutritionnels quantitatifs et qualitatifs jouent un rôle essentiel. Le tissu adipeux est un organe endocrine qui entretient de multiples relations avec d'autres tissus qui jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie énergétique et glucidique tels que le système nerveux central, le muscle et le foie. L'altération de ces relations pourrait expliquer le développement de l'obésité mais les causes exactes et les rôles respectifs des facteurs génétiques (mutations de récepteurs dans le système nerveux central, anomalie de l'expression de gènes exprimés dans le muscle ou le tissu adipeux, synthèses de protéines : leptine, adiponectine, résistine...) et environnementaux (sédentarité, excès calorique, régime hyperlipidique...) restent à établir pour définir des stratégies de prévention et de traitement plus efficaces.*

***Mots-clés** : obésité, sédentarité, nutrition, génétique.*

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Plan détaillé

1. Introduction	3
2. Définitions de l'obésité	3
3. Épidémiologie de l'obésité	4
4. Les pathologies liées à l'obésité	5
5. Physiopathologie de l'obésité	6
5. 1. Physiologie du tissu adipeux	6
5. 2. Bilan énergétique	7
5. 3. Principaux mécanismes de constitution de l'obésité	9
5.3.1. <i>Ingestion sur une période suffisamment longue de trop de calories</i>	9
5.3.2. <i>Dépense de trop peu de calories</i>	10
5.3.3. <i>Canalisation préférentielle des calories vers une mise en réserve adipeuse</i>	10
5.3.4. <i>Autres causes possibles</i>	11
<input type="checkbox"/> <i>Flore intestinale</i>	11
<input type="checkbox"/> <i>Durée du sommeil</i>	11
5. 4. Prédisposition génétique	12
5.4.1. <i>Hérédité</i>	12
5.4.2. <i>Obésités monogéniques et syndromiques</i>	13
5.4.3. <i>Obésités polygéniques ou communes</i>	14
5.4.4. <i>Obésité et épigénétique</i>	15
5. 5. Rôle des facteurs environnementaux	16
5.5.1. <i>Transition nutritionnelle</i>	16
5.5.2. <i>Alimentation</i>	16
<input type="checkbox"/> <i>Apports quantitatifs</i>	16
<input type="checkbox"/> <i>Apports qualitatifs</i>	17
5.5.3. <i>Activité physique</i>	18
5.5.4. <i>Autres facteurs : statut social, stimulus sensoriels...</i>	19
5. 6. Interactions gènes-environnement	20
5.6.1. <i>Argument épidémiologique</i>	20
5.6.2. <i>Études d'intervention sur des paires de jumeaux</i>	21
5.6.3. <i>Anomalies de gènes candidats</i>	22
5.6.4. <i>Génétique et mode de vie</i>	22
6. Conclusion	22

1. Introduction

L'obésité est une maladie chronique, complexe, souvent stigmatisée, dont la prise en charge est difficile. Les conséquences de l'excès de masse grasse sont souvent sous-estimées. La prévalence de l'obésité augmente rapidement, avec une évolution épidémique de l'incidence dans de nombreux pays, ce qui en fait un problème majeur de santé publique ^[1].

L'obésité est un facteur de risque majeur pour la survenue de problèmes de santé telles que l'hypertension, les dyslipidémies, les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 ^[2] et plusieurs types de cancer ^[3]. L'augmentation de l'incidence de l'obésité annonce une explosion des cas de comorbidités associés dans les années à venir. Les facteurs de risque de l'obésité sont multiples et complexes. Les apports alimentaires qualitatifs et quantitatifs, l'environnement intra-utérin, le degré d'activité physique, l'expression de certains gènes et leur interaction avec l'environnement font partie des nombreuses pistes pour l'étiologie de l'obésité.

2. Définitions de l'obésité

L'obésité est un excès de masse grasse entraînant une surcharge pondérale et associé à des inconvénients pour la santé. La masse grasse peut être évaluée précisément à l'aide de différentes techniques : densité corporelle, absorptiométrie biphotonique... Néanmoins ces méthodes ne sont pas utilisables en routine. Pour la pratique clinique, comme pour les études épidémiologiques, la méthode de référence est le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC): poids (kg) / taille (m²). L'obésité est définie par une valeur d'IMC supérieure à 30 kg/m² (*Tableau I*).

Bien que la définition de l'obésité grâce à l'IMC présente l'avantage d'une grande simplicité, elle comporte des limites:

- la définition s'applique pour l'homme comme pour la femme jusqu'à l'âge de 65 ans, au-delà il n'existe pas de consensus;
- chez l'enfant, on se réfère à des courbes qui représentent la distribution statistique de l'IMC dans une population et qui tiennent compte des variations physiologiques de l'adiposité au cours de la croissance. On parle d'obésité si l'IMC est supérieur au 97^e centile de la distribution dans une classe d'âge. Par exemple, à l'âge de 10 ans, l'obésité est définie, en France, par un IMC ≥ 20 kg/m².

- Pour un même IMC, la masse grasse peut varier entre les sexes, au sein d'un même sexe et entre les populations ;
- L'IMC ne permet pas d'apprécier la répartition de la masse grasse. En effet, on distingue la répartition androïde (abdominale) : rapport tour taille / tour de hanche > 1 et celle gynoïde (hanches) : rapport tour de taille / tour de hanche < 1 . La répartition androïde, est définie aussi chez les sujets caucasiens par un tour de taille supérieur à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme (tableau I), et est associée à de nombreuses pathologies métaboliques ou vasculaires ^[4]. Lorsque l'IMC se situe dans l'intervalle 18,5 - 34,9, le tour de taille peut être utilisé comme indicateur complémentaire du risque pour la santé ^[5].

L'IMC est une mesure simple d'évaluation de l'obésité cependant elle comporte des limites. L'ajout de la mesure du rapport tour de taille/tour de hanche permet de distinguer une répartition androïde d'une répartition gynoïde de la masse adipeuse.

3. Épidémiologie de l'obésité

La prévalence de l'obésité a augmenté très rapidement dans les dernières décennies avec une évolution épidémique de l'incidence dans de nombreux pays. En France, les enquêtes épidémiologiques études ObÉpi-Roche (enquête téléphonique) ont lieu tous les 3 ans depuis 1997 et permettent de surveiller la prévalence de l'obésité et ses comorbidités ^[6]. Selon les résultats de 2012, 32,2% de la population adulte de 18 ans et plus est en surpoids alors que 15% sont obèses soit près du double des valeurs de 1997 ^[6]. L'IMC moyen de la population française est passée de 24,3kg/m² en 1997 à 25,4kg/m² en 2012. Cette prévalence de l'obésité est significativement plus élevée chez les femmes (15,7%) comparativement aux hommes (14,3%). De la même manière on note une augmentation du tour de taille qui est passé de 85,2cm à 90,5cm entre 1997 et 2012. La prévalence de l'obésité augmente régulièrement avec l'âge mais la plus importante progression entre 2009 et 2012 est constatée dans la tranche d'âge des Français âgés de 18 à 24 ans ^[6] (*figure 1*). La situation est nettement plus préoccupante dans d'autres pays comme les États-Unis (>30 % de sujets obèses), la Grande-Bretagne (≈25 %) ou les pays en voie de développement de la zone Pacifique, où l'augmentation est spectaculaire ^[1, 7]. De plus, au sein d'un même pays, des variations géographiques importantes existent pour la prévalence de l'obésité. Chez les enfants, on assiste aussi à une augmentation rapide de l'obésité, faisant craindre une aggravation du

caractère épidémique constaté chez les adultes ^[1]. Toutefois, depuis les années 2000, la prévalence et l'incidence semblent se stabiliser ^[8].

La prévalence de l'obésité dans la population adulte française est de 15% en 2012 soit le double de la prévalence en 1997. On note aussi une augmentation du tour de taille durant cette période.

4. Les pathologies liées à l'obésité

L'obésité est associée à un risque élevé de multiples complications : cardio-métaboliques (diabète de type 2, coronaropathie, hyperlipidémie, hypertension artérielle, hyperuricémie, etc.), rhumatologiques (arthrose, lombalgies chroniques etc.), pulmonaires (syndrome de l'apnée du sommeil, dyspnée d'effort etc.), gynécologiques (syndrome des ovaires polykystiques, diabète gestationnel etc.), lithiase vésiculaire, certains types de cancer, problèmes psychologiques, etc. Ces complications sont responsables d'une part significative des coûts dans le système de santé : 2 à 10 % dans les pays développés au titre des coûts directs ^[1,9]. Par ailleurs, une grande partie de ces coûts est reliée aux traitements des complications cardio-vasculaires. Dans la population française adulte, les enquêtes ObÉpi de 2012 ont démontré que chez une personne en surpoids ou obèse le risque d'être traité pour l'hypertension artérielle ou une dyslipidémie était au moins 2,3 fois plus élevé par comparaison à une personne de poids normal. Par ailleurs, au sein de la population obèse la prévalence de diabète était de 13,5% par comparaison à 5,8% dans la population générale. Enfin, La prévalence de la coexistence de traitements pour ces 3 facteurs de risque est 14 fois plus élevée en cas d'obésité ^[6].

L'obésité et plus précisément l'accumulation de masse grasse abdominale est un élément central dans l'étiologie du syndrome métabolique. Le syndrome métabolique est défini par la présence simultanée d'une résistance à l'insuline associée à un excès de gras abdominal se manifestant par des anomalies de la pression artérielle, la glycémie et de paramètres lipidiques (triglycérides et/ou le HDL-cholestérol) ^[10]. Les seuils proposés pour les critères diagnostic harmonisés du syndrome métabolique sont présentés dans le *Tableau II*. Le syndrome métabolique en particulier en présence d'obésité est un facteur de risque majeur de complications cardio-métaboliques : diabète de type 2 et maladies cardiovasculaires.

Cependant, tous les individus obèses ne développent pas forcément des complications. En effet, certains patients semblent relativement protégés des complications métaboliques (diabète, hyperlipidémie et hypertension) ^[11]. Pour un IMC comparable, le principal critère de distinction des personnes obèses en santé (MHO ; *Metabolically Healthy but Obese*) est une sensibilité à l'insuline significativement plus élevée que chez les patients obèses présentant ou à risque de complications métaboliques (MAO ; *Metabolically Abnormal Obese*) ^[12]. De plus, bien qu'ayant une masse grasse comparable, les patients MHO par rapport aux MAO présentent significativement moins de tissu adipeux viscéral, de gras hépatique et de marqueurs d'inflammation telle que la Protéine C-réactive ^[13-15]. Les mécanismes expliquant ces différences ne sont pas élucidés ^[16].

L'obésité est associée à un risque élevé de complications telles que les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2. L'accumulation de la graisse abdominale est un facteur de risque du syndrome métabolique.

5. Physiopathologie de l'obésité

L'obésité est une maladie multifactorielle combinant des facteurs génétiques multiples et des facteurs environnementaux principalement liés à l'alimentation et au manque d'activité physique qui favorisent une balance calorique positive (*figure 2*). On distingue l'étape de constitution initiale de l'obésité avec peu de complications et la phase «obésité maladie » qui s'accompagne de complications multiples ^[17] (*Tableau III*).

5. 1. Physiologie du tissu adipeux

Le tissu adipeux est un organe richement vascularisé et innervé constitué de différents types cellulaires (adipocytes blancs et bruns, monocytes, macrophages, etc.) assurant des fonctions physiologiques multiples dont les principales sont la mise en réserve de l'énergie et la sécrétion de substances hormonales ^[18].

Les adipocytes proviennent de cellules souches d'origine mésodermique donnant aussi naissance aux lignées cellulaires musculaires et cartilagineuses^[19]. Globalement plusieurs aspects de l'adipogenèse se résument à une cascade d'expressions géniques régulées par un petit nombre de facteurs de transcriptions ^[20]. Les deux familles de facteurs de transcription identifiées comme jouant un rôle majeur dans la différenciation des adipocytes sont : les

PPAR γ (*peroxysome proliferator-activated receptors γ*) puis les C/EBP α , - δ et - β (*CCAAT/enhancer-binding protein α , - δ et - β*) (*Figure 3*). Chez l'homme, comme chez l'animal, des anomalies dans le fonctionnement de ces deux familles de facteurs de transcription sont associées à des situations de maigreur ou d'obésité ^[21].

Il existe deux types de tissu adipeux : le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun. Chez l'homme, les adipocytes blancs sont très largement prédominants et leur principale fonction est le stockage des triglycérides. Ils sécrètent de nombreuses substances qui ont des rôles paracrines, autocrines ou endocrines ^[18] (*figure 4*). Ces substances interviennent dans le contrôle de la prise alimentaire, l'homéostasie glucidique, la thermogénèse... Plus récemment, la présence de graisse brune bien décrite chez les petits mammifères ainsi que les nouveau-nés a été mise en évidence chez environ 10% des sujets adultes et semble favorisé par l'exposition au froid. Le tissu adipeux brun a un pouvoir thermogénique conféré par des protéines mitochondriales assurant le découplage énergétique : *uncoupling protein* (UCP) ^[22]. L'adipocyte blanc se présente comme une cellule contenant une grosse gouttelette lipidique qui occupe la quasi-totalité du volume cellulaire avec en périphérie le cytoplasme et le noyau ^[23]. Par contre, l'adipocyte brun est caractérisé par la présence de plusieurs petites gouttelettes de lipides ainsi que de nombreuses mitochondries ^[23].

Selon le modèle de développement des adipocytes, il existe deux types principaux d'obésité : hyperplasique (augmentation du nombre d'adipocytes) et hypertrophique (augmentation du volume de l'adipocyte). L'hypertrophie serait plus liée au surpoids et à une obésité moyenne alors que l'hyperplasie se retrouverait plus dans les cas d'obésité sévère ^[24]. Selon des études réalisées sur des modèles animaux, lors du processus de prise de poids, l'hyperplasie précéderait l'hypertrophie des adipocytes ^[25]. Par ailleurs, des études prospectives ont démontrées que l'hypertrophie des adipocytes est un facteur de risque indépendant du diabète de type 2 ^[26, 27].

5. 2. Bilan énergétique

Lors des périodes de jeûne ou entre les repas, l'organisme puise dans ses réserves pour subvenir à ses besoins en énergie. Les réserves d'énergie sous forme de glucides sont faibles (< 0,5 kg soit 1 800 kcal) et permettent de couvrir les besoins énergétiques pendant moins de 24 heures. D'autre part, les réserves protéiques mobilisables sont importantes (5 kg soit

20 000 kcal) mais leur mobilisation massive n'est pas compatible avec le maintien de la vie. Les réserves énergétiques sont donc presque exclusivement liées au tissu adipeux (>15 kg soit plus de 100 000 kcal) ^[28].

L'énergie entreposée correspond à la différence entre l'énergie ingérée et l'énergie dépensée. En situation de poids stable, il existe un équilibre entre les apports énergétiques de l'alimentation et les dépenses énergétiques de l'organisme. L'obésité résulte d'un dérèglement de cet équilibre avec une balance calorique positive.

La dépense énergétique est divisée en trois composantes : le métabolisme de base ou dépense énergétique de repos, la thermogenèse et l'activité physique (*figure 5*).

Le *métabolisme de base* (ou DER pour dépense énergétique de repos) correspond à l'énergie dépensée par un individu éveillé au repos en thermo neutralité, c'est-à-dire la consommation d'énergie pour assurer les fonctions vitales de l'organisme. Il existe une grande variabilité interindividuelle du métabolisme de base expliquée, en partie, par l'âge, le sexe et la composition corporelle; la masse maigre (masse des organes et des muscles) est le principal déterminant de cette dépense énergétique. Cette composante représente environ 70 % des dépenses quotidiennes de l'organisme. La dépense énergétique de repos est augmentée en valeur absolue chez l'individu en excès de poids puisque la masse maigre est augmentée ^[29]. Grâce à la mesure des gaz inspirés et expirés en calorimétrie indirecte, il est possible de mesurer cette composante de même que le type de substrat préférentiellement oxydé : glucides versus lipides grâce au quotient respiratoire.

La *thermogenèse* représente le coût énergétique induit par la consommation des aliments et la régulation de la température corporelle. Elle a deux composantes. La composante obligatoire est représentée par l'absorption, le stockage et la transformation des aliments et est en partie sous le contrôle du système nerveux parasympathique. La composante facultative représente les dépenses énergétiques liées au maintien de la température corporelle et est activée par le système nerveux sympathique. Dans les conditions usuelles de la vie, ces deux types de dépense représentent 10 à 15 % des dépenses quotidiennes de l'organisme ^[30]. La thermogenèse alimentaire peut se mesurer en calorimétrie indirecte sur plusieurs heures à la suite d'une prise alimentaire.

La *dépense énergétique liée à l'activité physique* (DEAP) constitue le dernier facteur de fluctuation de la dépense énergétique et est très variable d'un individu à l'autre. C'est le principal facteur qui permet de moduler la dépense énergétique totale. La DEAP peut être mesurée par des accéléromètres ou estimée à partir de la dépense énergétique totale, laquelle peut être mesurée grâce à la technique de calorimétrie directe. À l'aide d'une chambre calorimétrique, on mesure la production de chaleur et des échanges gazeux. Néanmoins l'appareillage est très coûteux et la mobilité du sujet est limitée à un espace restreint. La dépense énergétique totale peut aussi être déterminée grâce à la technique de l'eau doublement marquée. De l'eau doublement marquée avec des traceurs sur l'oxygène et l'hydrogène peut être prise oralement ; elle s'équilibre rapidement avec l'eau corporelle. Sur 10-15 jours, la différence d'élimination entre les deux traceurs permet de mesurer la production de gaz carbonique, à partir de laquelle on peut mesurer la dépense énergétique totale le plus souvent grâce à des échantillons d'urine.

5. 3.Principaux mécanismes de constitution de l'obésité

5.3.1. Ingestion sur une période suffisamment longue de trop de calories

Le contrôle de la faim et de la satiété dépend d'interactions complexes entre des signaux internes (ex : leptine) régulés par une synergie entre le système nerveux central, le système nerveux gastro-intestinal (ex : GLP-1 ; Glucagon Like Peptide-1) et les facteurs environnementaux (ex Émotions). La plupart des études suggèrent qu'une majorité des obésités se constitue principalement en raison d'un apport calorique excessif^[31]. Néanmoins cet excès n'est pas toujours présent une fois que le patient consulte. Dans certains cas, il est possible que des anomalies dans les voies du contrôle de l'appétit et de la satiété soient en cause. En effet des anomalies de plusieurs peptides gastro-intestinaux (peptide YY, incrétines, ghréline, etc.) et du système nerveux central (récepteur 5HT2c de la sérotonine ou à la mélanocortine, etc.) impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire sont associés à la prise de poids^[32].

Bien que la mesure directe fiable de la prise alimentaire reste complexe et imprécise il est probable qu'une prise alimentaire excessive contribue significativement à la constitution d'une obésité.

5.3.2. Dépense de trop peu de calories

Certaines études ont démontré qu'après avoir corrigé pour la masse maigre totale, un faible métabolisme de repos observé chez certains individus pourrait être un facteur de risque de prise pondérale ultérieure^[33]. En valeur absolue, la DER d'un sujet obèse est supérieure à celle d'un sujet de poids normal. À l'opposé, en valeur normalisée par kilogramme de poids, certaines études^[33] mais pas toutes^[34] ont suggéré que les sujets obèses pourraient avoir une DER ou une TA réduite.

Par ailleurs, les études qui ont utilisé la technique de l'eau doublement marquée suggèrent que la DEAP est significativement réduite chez les patients obèses, en particulier lors d'une suralimentation, et que cette réduction pourrait expliquer jusqu'à 87 % de la prise de poids^[31]. Ces résultats suggèrent que les individus obèses font en moyenne moins d'activité physique que les personnes de poids normal^[35].

L'énergie apportée par les aliments permet le fonctionnement de l'organisme. La majorité de l'énergie sert au fonctionnement cellulaire, mais une fraction est libérée sous forme de chaleur. L'efficacité de cette thermogénèse, permettant de libérer une partie de l'énergie en excès sous forme de chaleur plutôt que de l'entreposer, pourrait expliquer des différences significatives dans la prise de poids. Il a été émis comme hypothèse que la composante facultative de la thermogénèse alimentaire pourrait être dysfonctionnelle chez les personnes obèses ce qui induirait une prise de poids corporel^[36]. La mise en évidence récente de différences substantielles entre les individus pour l'existence et l'activité du tissu adipeux brun suggère que certains individus ont une plus grande capacité à ajuster leur thermogénèse que d'autres^[37].

En valeur absolue la dépense énergétique totale est augmentée chez la personne en excès de poids. Cependant lorsque rapporté à la masse maigre totale, on observe une réduction des différentes composantes la dépense énergétique et/ou de la présence de tissus adipeux brun qui pourrait contribuer à la constitution de l'obésité.

5.3.3. Canalisation préférentielle des calories vers une mise en réserve adipeuse

En complément ou indépendamment d'un apport calorique excessif, il est possible qu'un aiguillage inapproprié des calories ingérées favorise la prise de poids. Dans les modèles

animaux on peut générer une obésité en augmentant le flux de glucose dans les adipocytes et entraînant ainsi la réplication des pré-adipocytes et la différenciation des adipocytes matures [38]. Chez l'homme, les individus qui oxydent préférentiellement les glucides et, par voie de conséquence, de façon moindre les lipides, sont prédisposés à prendre du poids [39]. On parle d'inflexibilité métabolique qui se traduit par une incapacité à augmenter l'oxydation des lipides par exemple à la suite d'une alimentation riche en gras. Finalement, la prédominance d'adipocytes immatures ainsi qu'une altération de la régulation de l'adipogenèse pourrait aussi contribuer à une expansion de la masse adipeuse [40].

5.3.4. Autres causes possibles

➤ Flore intestinale

Des données récentes suggèrent un rôle de la flore intestinale dans la physiopathologie de l'obésité et des maladies métaboliques. Deux principaux groupes de bactéries commensales cohabitent dans le tractus intestinal : les bacteroidetes et les firmicutes. Il a été démontré que contrairement aux sujets avec un poids normal, les individus obèses présentent une diminution importante de la proportion de firmicutes. Une restriction calorique permet de restaurer cette proportion, suggérant que l'apport énergétique excessif est responsable de ce changement de la flore intestinale [41]. La régulation du métabolisme énergétique par la flore intestinale pourrait s'expliquer par plusieurs mécanismes. Il semblerait que les firmicutes contribuent à une extraction plus efficace d'énergie à partir de substrats non digestibles libérant ainsi des acides gras volatiles qui servent de substrats à la lipogenèse hépatique *de novo*. La flore intestinale intervient aussi dans la régulation de l'expression des gènes impliqués dans l'adipogenèse en inhibant, par exemple la production d'un inhibiteur de la lipoprotéine lipase (LPL) le *Fasting-induced adipocyte factor* (FIAP) avec pour conséquence une augmentation de l'activité LPL. Par ailleurs, une augmentation plasmatique des extraits bactériens, les lipopolysaccharides (LPS), à la suite d'un régime riche en lipides pourrait être à l'origine d'une endotoxémie favorisant le développement d'une obésité et d'une résistance à l'insuline via la surexpression des cytokines proinflammatoires [41, 42].

➤ Durée du sommeil

De nombreux travaux ont récemment porté sur la relation entre le sommeil et le risque de développer une obésité. La majorité des études transversales rapportent qu'une courte durée de sommeil (généralement < 6 heures par nuit) et, dans certaines études, une longue durée de sommeil (généralement > 8 heures par nuit) sont associés à la présence d'une obésité

[43]. Cette association varie selon l'âge ; elle est plus forte chez les individus plus jeunes. Les quelques études prospectives disponibles sur ce sujet suggèrent également une association inverse entre le nombre d'heures de sommeil rapporté et le gain de poids ou d'IMC dans le temps [43]. Cette relation pourrait être expliquée par des apports caloriques augmentés en rapports avec des anomalies hormonales touchant la leptine et la ghréline [43].

5. 4. Prédisposition génétique

De nombreux travaux suggèrent que la composante génétique est importante et, pour certains, prépondérante par rapport aux effets de l'environnement. Le nombre de gènes candidats pour l'obésité est en augmentation croissante : de moins de 10 au début des années 90 à plus de 250 actuellement ; mais en dehors de cas rares, l'effet individuel de chacun de ces gènes reste modeste [44].

Dans la majorité des cas, l'obésité est probablement une maladie oligogénique ou polygénique, et l'expression de ces gènes est elle-même modulée par de multiples autres gènes régulateurs associés aux facteurs environnementaux. Il est important de noter qu'il existe aussi des études ayant démontré des effets protecteurs de certains polymorphismes et de rares études sur les composantes génétiques qui influencent nos comportements alimentaires qualitatif et/ou d'activité physique [45].

5.4.1. Héritéité

Le caractère familial de l'obésité est bien établi, et il est d'autant plus important que l'obésité est majeure : si un des parents présente une obésité morbide ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$), le risque d'obésité dans la descendance est multiplié par 5 alors que pour une obésité sévère ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) le risque est de 2 à 4 fois plus élevé [46, 47].

Selon une synthèse des différentes études portant sur des jumeaux monozygotes, dizygotes et des familles avec enfants adoptés ou non, l'héritabilité de l'IMC dépend entre 50 et 80 % du patrimoine génétique [48]. Néanmoins, la variation de l'héritabilité de l'IMC entre les travaux allait de 0 à 90 %, illustrant les difficultés méthodologiques et limitant la validité des conclusions. L'étude QFS (*Quebec family study*) a permis de préciser que l'héritabilité varie de façon importante selon les phénotypes [49]. Alors que l'effet de la génétique n'est que de 5 % pour l'IMC, il atteint 25 % pour la masse grasse, 40 % pour la distribution de la graisse sous-cutanée et 50 % pour la graisse viscérale [49].

5.4.2. Obésités monogéniques et syndromiques

Une obésité monogénique est le résultat d'une mutation ou d'une déficience d'un seul gène. Depuis la découverte de la leptine en 1994, les travaux réalisés à ce jour ont permis d'identifier des mutations de gènes impliqués dans le système de la leptine-mélanocortine au niveau de l'hypothalamus comme les causes des principales formes d'obésité monogéniques chez l'homme (*Tableau IV*). La leptine est produite par le tissu adipeux et ses concentrations plasmatiques constituent un reflet de la masse grasse, avec des variations liées au sexe ^[18]. Cette hormone joue un rôle essentiel dans le système nerveux central pour le contrôle du poids corporel, tant au niveau de la prise alimentaire que de la dépense énergétique. Dans l'hypothalamus, la leptine stimule la synthèse de pro-opiomélanocortine (POMC) ; celle-ci est clivée en alpha-MSH (*melanocyte stimulating hormone*) qui, en agissant sur son récepteur (*melanocortine receptor* [MCR] de types 3 et 4), réduit la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique. Parallèlement, la leptine inhibe la production de NPY (neuropeptide Y) et d'AGRP (*agouti related peptide*) qui ont des actions opposées sur la prise alimentaire ^[50] (*figure 6*). Dans les modèles animaux, la déficience en leptine est mise en évidence par la souris ob/ob et son inefficacité liée à une mutation du récepteur par la souris db/db. Dans les deux cas, on observe une obésité massive, une hyperphagie, une insulino-résistance et une faible dépense énergétique chez ces rongeurs ^[18]. Des constats similaires pour les très rares cas mis en évidence chez l'humain ^[18].

La mutation du gène *MC4R* se distingue des autres mutations par une plus grande fréquence ; elle pourrait être responsable de 1 à 6 % des cas d'obésité importante d'apparition précoce^[51] (*tableau IV*). Toutes les mutations décrites dans le tableau IV sont associées à une augmentation significative de la prise alimentaire.

À côté de formes monogéniques d'obésité, il existe des syndromes associant une obésité avec de nombreuses autres anomalies, on parle alors d'obésité syndromique. Par exemple, le syndrome de Prader-Willi associe une hypotonie musculaire, un retard mental, une petite taille et un hypogonadisme. Transmis de façon autosomique dominante, il est associé à une translocation ou une délétion sur le chromosome 15q11 ^[51]. D'autres formes

d'obésité syndromique telles que les syndromes de Bardet-Biedl, de Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome et d' Alström ont aussi été décrites ^[52].

5.4.3. Obésités polygéniques ou communes

En dépit des formes monogéniques, la majorité des cas résultent de l'interaction entre plusieurs facteurs génétiques et l'environnement. La recherche d'allèles d'obésité a donné seulement lieu à la confirmation d'une vingtaine de gènes ^[53]. La difficulté dans de telles recherches réside dans le fait que chaque allèle d'obésité démontre une différence phénotypique selon le groupe étudié avec des différences substantielle selon le sexe, l'âge, l'origine ethnique, etc. limitant ainsi la généralisation des découvertes. Divers types d'études existent pour identifier ces mutations géniques et leur implication dans le développement de l'obésité :

- Les études de gènes candidats s'intéressent à des gènes sélectionnés pour avoir un rôle possible dans l'obésité commune, plus particulièrement dans la balance énergétique, en se référant aux études animales et/ou sur les cas d'obésité sévère ou monogénique.

- Les études de liaison ont pour but de mettre en évidence une liaison génétique entre des marqueurs régulièrement espacés sur le génome et un trait qualitatif (obésité) ou quantitatif (IMC). Pour l'obésité, de multiples zones (loci) ont été décrites sur plusieurs chromosomes. Néanmoins les zones identifiées étant très larges il est très difficile d'identifier le ou les gènes responsables parmi plusieurs centaines de gènes^[45]. En raison de leurs limites, ce type d'études a peu à peu été remplacé par les études de criblage du génome. Ces dernières s'intéressent à des variants fréquents situés à l'intérieur d'un gène ou de sa zone régulatrice. On compare alors la fréquence de ces variants (polymorphisme) entre deux groupes (études cas-témoin), ou l'expression d'un phénotype entre les porteurs de la mutation et les non-porteurs (études de cohorte).

Les principales découvertes selon le type d'études réalisées sont illustrés par la *figure 7* confirmant le rôle probable de gènes déjà identifiés tels que des gènes du système de la mélanocrotine (MC4R), du récepteur bêta-3-adrénérgique (ADRB3) qui contrôle la lipolyse en réponse aux catécholamines dans le tissu adipeux ou d'identifier de nouveaux gènes tels que le FTO (pour fat mass and obesity) ^[54]. Néanmoins, les mutations dans le gène FTO n'explique que < 1 % de la variation inter-individuelle de l'IMC.

Récemment, une forme particulière de polymorphisme, la variabilité du nombre de copies d'un gène (ou CNV pour *copy number variation*), a été rapporté comme pouvant jouer un rôle

dans l'obésité. Ce type de polymorphisme serait impliqué dans la régulation de gènes voisins [55].

Bien que de nombreux gènes ou polymorphismes aient été identifiés comme jouant un rôle dans le développement de l'obésité, l'importance physiologique de ces polymorphismes reste à établir.

L'héritabilité de l'IMC dépend entre 50 et 80 % du patrimoine génétique. Néanmoins, elle varie de façon importante selon les phénotypes. En dépit des formes monogéniques, la majorité des cas d'obésité provient d'une interaction complexe entre plusieurs gènes et l'environnement qui n'est pas encore complètement élucidé.

5.4.4. Obésité et épigénétique

L'épigénétique englobe les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des gènes ne s'accompagnant pas de changements dans le support génétique, c'est-à-dire au niveau de l'ADN. Ces changements peuvent se produire spontanément, suite à un stress, en réponse à l'environnement et à d'autres facteurs externes. Il peut s'agir d'une méthylation de l'ADN ou de modifications au niveau des histones [56]. L'épigénétique permettrait alors d'expliquer les différences interindividuelles dans la susceptibilité à l'obésité qui ne seraient pas dues à des différences au niveau des séquences d'ADN [57].

Ces modifications pourraient induire une *programmation métabolique* aussi connue sous le nom d'hypothèse de Barker. Ainsi des facteurs tels que les comportements nutritionnels (sur ou sous nutrition) pourraient influencer le génome du fœtus et favoriser l'obésité et les maladies métaboliques à l'âge adulte [58]. Des études chez des animaux supportent le rôle de l'épigénétique dans la programmation métabolique fœtale. Par exemple, chez des souris, une réduction de la consommation maternelle de protéine durant la grossesse et l'allaitement a un effet sur la croissance, l'adiposité, l'appétit et l'utilisation ainsi que la circulation de la leptine chez la descendance [59]. Chez l'homme peu d'études ont été réalisées pour déterminer le rôle de l'épigénétique dans l'obésité. Cependant, environ 760 gènes humains seraient sous régulation épigénétiques et 20% d'entre eux définis comme épiobésogènes [57].

Bien que prometteuses, les recherches épigénétiques sont souvent ralenties par leur coût élevé ainsi que la complexité des analyses dues entre autres aux différences dans les

profils de méthylation selon le tissu analysé (sang, hypothalamus...). Par ailleurs, certaines modifications épigénétiques peuvent être seulement temporaires.

5. 5. Rôle des facteurs environnementaux

En plus de la génétique, de nombreux éléments suggèrent un rôle majeur des facteurs environnementaux dans le développement de l'obésité. En effet, l'augmentation majeure de l'obésité au cours des 50 dernières années ne peut être expliquée par une modification du patrimoine génétique. En revanche, cette augmentation de l'obésité a évolué en parallèle avec des modifications majeures du mode de vie.

5.5.1. Transition nutritionnelle

Le terme transition nutritionnelle se réfère à des modifications importantes de la structure et de la composition de l'alimentation ainsi que de l'activité physique ayant abouti à des changements au niveau de la composition corporelle. En effet, dans plusieurs pays émergents et en développement on observe un changement de style de vie liée à une urbanisation rapide et à une baisse de l'insécurité alimentaire associée à une alimentation plus abondante et une moindre activité physique se traduisant par une augmentation rapide des cas d'obésité ^[60].

5.5.2. Alimentation

Dans ce domaine, les difficultés pour obtenir des mesures précises et/ou de façon répétée limitent significativement notre capacité à établir de façon précise le rôle de ces facteurs.

➤ Apports quantitatifs

Les apports énergétiques, tels qu'estimés par des rappels alimentaires, ont légèrement augmenté au cours des dernières décennies pour plusieurs sociétés occidentales telles que les États-Unis, l'Europe et l'Australie ^[61]. Cette augmentation dans les apports en énergie pourrait en partie s'expliquer par une augmentation de la taille des portions consommées, particulièrement pour les aliments denses en énergie comme les boissons sucrées ^[62]. La densité énergétique se définit comme la quantité d'énergie que contient une unité de masse d'aliments (kcal ou kj par gramme). Dans la composition d'un aliment les déterminants de sa densité énergétique sont sa composition en eau, en matières grasses, sucres et fibres. Une étude au sein d'une

cohorte multiethnique a démontré qu'une augmentation de 1 kJ/g dans la densité énergétique des aliments consommés était associée à une augmentation de l'IMC d'environ 1kg/m² et ce indépendamment du groupe ethnique [63]. Dans les pays d'Amérique du Nord et d'Europe, l'utilisation de la restauration rapide a largement augmenté. Aux États-Unis, on note jusqu'à un tiers de l'apport total en énergie journalière provenant de la restauration rapide [64]. Ce type d'alimentation est associé avec une prise calorique accrue (haute densité énergétique des aliments) augmentant ainsi le risque d'obésité [65]. La préférence des consommateurs pour les aliments ayant une forte densité énergétique pourrait s'expliquer par leur palatabilité leur coût peu élevé et leur accessibilité [66].

➤ **Apports qualitatifs**

Parallèlement aux apports quantitatifs, les apports qualitatifs ont connu d'importants bouleversements. Dans les pays occidentaux, il y a eu des modifications majeures des apports en macronutriments tels que la proportion et le type des lipides et des glucides.

Les modèles animaux (souris et rats) ont permis de démontrer l'effet d'une alimentation riche en gras sur le poids corporel lorsque l'apport en lipide excède 25% de la quantité de calories ingérées [67-69]. Chez les humains, des études transversales de populations ont démontré une association positive entre la consommation de gras alimentaire et la présence de surpoids [70, 71]. Par ailleurs dans une méta-analyse des études d'intervention, une diète faible en gras était associée à une perte modeste mais significative de poids de 1.6 kg par comparaison à une diète normale [72]. Au-delà des aspects quantitatifs, les aspects qualitatifs pourraient avoir une influence, dans la cohorte du Nurse Health Study, une augmentation de la consommation d'huile végétales riches en acides gras polyinsaturés et monoinsaturés n'affecterait pas le poids alors que une consommation plus importante de graisses animales (gras saturés) et de gras modifiées industriellement (gras trans) était associée à une prise de poids [71].

Même si les apports glucidiques sont en apparence moins suspects en raison de leur moindre densité calorique, ils pourraient eux aussi contribuer à la constitution de l'obésité. Les boissons sucrées sont particulièrement suspectes ; dans un suivi

prospectif, le risque de devenir obèse augmente de 37 % chez les sujets qui consomment quotidiennement au moins une boisson gazeuse ^[73].

Plusieurs études ont aussi démontré le rôle protecteur de la consommation des fibres contre l'obésité. La consommation totale de fibres en gramme/1000 kilocalories serait inversement associée à l'IMC ^[74]. Aux États-Unis, une analyse récente de la consommation en fibre de la population américaine de 1998-2008 a démontré que les personnes ayant un poids santé consommaient plus de fibres que les personnes obèses ^[75]. En effet, une alimentation riche en fibres alimentaires favorise la satiété précoce secondaire à une distension gastrique diminuant ainsi la quantité totale d'énergie consommée.

Les modifications qualitatives pourraient donc directement constituer un facteur de risque d'obésité, ou indirectement favoriser une augmentation des apports caloriques et/ou des complications associées à l'obésité.

5.5.3. Activité physique

Il existe une superposition entre la croissance de l'obésité et des indicateurs de la sédentarité tel que le nombre d'heures passées devant la télévision ^[76]. L'hypothèse qu'une faible activité physique, du moins plus faible que celle nécessaire pour compenser les apports énergétiques, pourrait avoir un rôle majeur dans la genèse de l'obésité a été confirmée dans une large étude finlandaise prospective, démontrant qu'une faible activité physique est le facteur de risque majeur d'une prise pondérale ^[77]. Plusieurs limites méthodologiques rendent difficiles les études d'association entre le niveau d'activité physique et le développement de l'obésité dont : la faible prévalence de pratique d'activité physique de haute intensité dans la population générale, les erreurs d'estimation pour les mesures auto-rapportées, les effets de l'âge, du sexe ainsi que le manque d'ajustement pour les différents facteurs confondants ^[78]. Cependant, plusieurs études transversales ont démontré une association entre un faible niveau d'activité physique et un IMC élevé alors que la pratique d'activité physique plus vigoureuse était reliée à un IMC plus faible ^[79]. Le rôle de l'activité physique dans la perte de poids est beaucoup modeste mais mieux démontré, la pratique de 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse permettrait de réduire le poids corporel de 1% à 2% sans intervention sur l'alimentation ^[80] avec une efficacité proportionnelle au nombre de minutes hebdomadaire d'activités physique ^[81].

Le type d'activité physique effectué joue aussi un rôle important. Les évidences scientifiques suggèrent un effet modeste des entraînements en résistance ou non structurés (ex : marche spontanée) sur la perte de poids et d'adiposité en absence de restriction calorique [82].

Enfin il est bien démontré que l'activité physique a un effet protecteur pour de nombreuses complications associées à l'obésité contribuant par exemple à réduire le risque de diabète de type 2 [83]. Ainsi les patients obèses présentant une bonne condition cardiovasculaire ont un risque de mortalité inférieure aux sujets de poids normal avec une faible condition cardiovasculaire, on parle de sujets « *fat but fit* » [84].

Il est donc possible qu'une faible dépense énergétique contribue à l'obésité et/ou à l'apparition des complications associées à l'obésité.

5.5.4. Autres facteurs : statut social, stimulus sensoriels...

L'obésité se distribue dans les diverses sociétés selon les statuts économiques et sociaux. Chez les adultes vivant dans des pays développés, la fréquence de l'obésité est significativement plus importante pour les femmes défavorisées, alors que la situation est moins nette pour les hommes [85]. En revanche, dans les pays en voie de développement, la fréquence de l'obésité augmente avec la position sociale quel que soit le sexe [85]. De multiples facteurs peuvent expliquer ces relations : intrications fortes entre la position sociale et le mode d'alimentation ou l'activité physique, de multiples formes de discrimination à l'égard des personnes obèses (accès à l'emploi, promotion professionnelle, ...) qui peuvent favoriser la prise de poids [1].

Chez certains sujets, la prise alimentaire est influencée de façon importante par les stimuli sensoriels, en particulier la disponibilité et la palatabilité des aliments ; une grande sensibilité à ces facteurs peut expliquer une prise alimentaire excessive [86].

Le statut social et la réponse aux stimuli sensoriels influencent grandement la prise alimentaire et/ou la DEAP et ont donc une influence significative sur le risque d'obésité.

5. 6. *Interactions gènes-environnement*

Un modèle dans lequel la susceptibilité à l'obésité est largement déterminée par des facteurs génétiques alors que son expression phénotypique dépend avant tout de facteurs environnementaux permet de concilier les études indiquant un rôle important de la génétique avec celles illustrant le rôle de l'environnement.

De multiples travaux démontrent que certains facteurs environnementaux interagissent avec l'expression des gènes. Il est donc possible que l'obésité soit la conséquence de la présence d'une susceptibilité génétique exacerbée par les influences environnementales favorisant la prise de poids ^[87] (*figure 8*). Ces interactions pourraient aussi intervenir dans la susceptibilité pour un individu obèse à développer des comorbidités (diabète de type 2, hypertension,...). Des arguments épidémiologiques, d'études d'intervention et de biologie moléculaire sont en faveur de cette hypothèse.

Ces éléments suggèrent l'existence de « gènes d'épargne » (*thrifty genes*) ^[88] (*figure 9*). Ces gènes favoriseraient le stockage lorsque les apports caloriques sont abondants, pour constituer des stocks disponibles lors des périodes de disette. Dans les sociétés occidentales, où les apports alimentaires sont constamment abondants et où l'activité physique est réduite, ce bagage génétique prédispose à l'obésité et à ses complications.

5.6.1. Argument épidémiologique

Heitmann *et al.* ^[89] ont étudié les relations entre les apports en glucides et la prise de poids sur une période de 6 ans dans une cohorte de 361 femmes. Un groupe de femmes était défini comme à risque si elles étaient en surpoids ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) avec au moins un parent obèse. Dans une analyse multivariée ajustée pour les apports caloriques totaux, le tabagisme, l'activité physique, la survenue de la ménopause et un apport lipidique élevé (environ 40 % des apports caloriques) était associé à un risque significatif de prise de poids uniquement chez les femmes appartenant au groupe à risque ^[89]. Par ailleurs, une autre étude cas-témoin a conclu que les individus porteurs de la mutation Arg64 du gène du récepteur bêta-3-adrénérgique (*ADRB3*) ont un risque plus élevé d'obésité seulement lorsqu'ils ont un faible niveau d'exercice physique, une fois contrôlé pour l'âge et le sexe ^[90].

L'effet du changement d'environnement sur l'incidence de l'obésité a aussi été bien illustré par les études sur les indiens Pima. Deux populations ont été comparées, les Pimas

d'arizona qui ont adopté un style de vie moderne et les Pimas vivant encore dans les montagnes du Nord-Ouest du Mexique qui ont gardé un style de vie traditionnel. Les résultats ont démontré qu'à prédisposition génétique similaire, les Pimas du Mexique ont des prévalences d'obésité et de diabète de type 2 beaucoup plus faibles que ceux de l'Arizona ^[91]. En effet, d'autres investigations ont montré que les Pimas du Mexique avaient une dépense énergétique reliée à l'activité physique plus élevée comparée aux Pimas de l'Arizona ^[92]. Les Pima du Mexique ont aussi une alimentation traditionnelle faible en gras et riche en fibre ^[93] (*Tableau V*).

5.6.2. Études d'intervention sur des paires de jumeaux

Une confirmation du rôle de l'hérédité et de l'inégalité des individus dans la prédisposition à prendre du poids dans un même environnement a été obtenue en étudiant plusieurs paires de jumeaux homozygotes.

Dans un premier travail, l'équipe de C. Bouchard a soumis 12 paires de jumeaux homozygotes de sexe masculin à une suralimentation avec un apport supplémentaire de 1000 kcal par jour, 6 jours par semaine pendant 100 jours ^[94]. Cet excédent a été calculé à partir de l'apport calorique nécessaire au maintien d'un poids stable pendant les 14 jours qui précédaient la phase de suralimentation. Dans un deuxième travail, sept paires de jumeaux homozygotes ont été soumises à un déficit énergétique de 1 000 kcal par jour grâce à l'exercice physique, 9 jours sur 10 pendant 93 jours, tout en conservant l'apport calorique stable au niveau mesuré dans les 15 jours précédant l'intervention ^[95]. Chaque sujet était soumis au même excédent ou déficit calorique, mais de très grandes différences interindividuelles dans le gain ou la perte de poids sont observées, et les différences notées ne sont pas distribuées de façon aléatoire :

- en réponse à la suralimentation, il existe trois fois plus de variation entre les paires de jumeaux qu'à l'intérieur d'une même paire pour la prise de poids ^[94];
- en réponse au déficit énergétique, cette variation est sept fois plus importante entre les paires qu'au sein d'une même paire pour la perte de poids ^[95].

Ainsi tous les sujets ont pris ou perdu du poids selon que la balance calorique soit positive ou négative (effet de l'environnement) mais avec une variabilité notable entre les paires de jumeaux nettement amoindrie au sein d'une même paire de jumeaux (effet de la génétique).

5.6.3. Anomalies de gènes candidats

Des différences d'expression de certains gènes pourraient expliquer en partie la réponse différente de l'organisme aux facteurs environnementaux.

La LPL est l'enzyme responsable de l'hydrolyse des lipoprotéines riches en triglycérides ; elle joue un rôle important dans le métabolisme des lipoprotéines ainsi que dans la répartition des triglycérides entre le tissu adipeux où ils sont stockés, et le tissu musculaire où ils sont principalement oxydés ^[96]. Plusieurs polymorphismes du gène codant pour cette enzyme ont été associés à une augmentation du risque de prise de poids ou d'accumulation préférentiellement viscérale du tissu adipeux ^[97].

D'autres polymorphismes décrits précédemment (PPAR γ , récepteur β 3-adrénérgique, UCP...) pourraient eux aussi être à la source d'une mauvaise intégration des signaux venant de l'environnement, et ainsi participer à la genèse de l'obésité.

5.6.4. Génétique et mode de vie

Il est possible que des facteurs génétiques puissent influencer nos comportements alimentaires et d'activité physique mais ici aussi la part de la génétique semble largement dépendre du comportement observé. Alors que l'importance de la génétique semble marginale sur la quantité de calories ingérées, elle contribue à la proportion des nutriments (protéines, glucides et lipides) dans l'alimentation, variant entre 11 et 20 % selon le nutriment ^[98]. Plus récemment, il a été mis en évidence que certains polymorphismes du transporteur de glucose GLUT2 pourraient influencer une consommation plus importante de glucides ^[99]. Par ailleurs, bien que l'environnement soit le principal déterminant de la pratique habituelle d'activité physique, le fait d'être spontanément actif semble aussi dépendre de la génétique ^[100].

L'hypothèse d'une interaction entre des gènes et un environnement prédisposant constitue donc un modèle plausible pour la constitution de la majorité des cas d'obésité. Néanmoins l'importance relative de ces facteurs semble très variable d'un individu à l'autre.

6. Conclusion

Il existe de multiples causes à la prise de poids entraînant l'existence non pas de une mais de différents types d'obésités. Ces causes multiples expliquent une

physiopathologie complexe, que les progrès réalisés ces dernières années permettent d'approcher.

La susceptibilité à prendre du poids est déterminée par des facteurs génétiques, mais son expression phénotypique dépend en grande partie de facteurs environnementaux, parmi lesquels la sédentarité et l'alimentation jouent un rôle essentiel. Plusieurs investigations s'intéressent aux facteurs génétiques prédisposant à la prise de poids et les progrès sont constants. L'identification de nouveaux gènes impliqués dans ces pathologies devrait améliorer la connaissance des mécanismes moléculaires permettant le contrôle de l'homéostasie glucidique ou énergétique. De tels progrès doivent entraîner le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques curatives et surtout préventives.

La nouvelle vision du tissu adipeux en tant qu'organe hautement endocrine permet de mieux expliquer plusieurs complications liées à l'obésité notamment le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires.

Les études visant l'effet de la modification du style de vie sur la prévention et le traitement de l'obésité démontrent des résultats encourageants. La mise en place d'une politique de santé publique visant à influencer le mode de vie (augmentation de l'activité physique, réduction des apports caloriques et lipidiques...) devrait être une priorité majeure. En présence d'obésité sévère, la pratique de la chirurgie bariatrique se révèle une solution de traitement prometteuse.

Tableau I- Classification de L'obésité et de l'adiposité centrale.

Classification de l'obésité	IMC (kg/m²)
Poids normal	18,5 à 24,9
Surpoids	25,0 à 29,9
Obésité	
• Modérée (Type I)	30,0 à 34,9
• Sévère (Type II)	35,0 à 39,9
• Morbide (Type III)	≥ 40,0
Classification de l'adiposité centrale	Tour de taille (cm)
Caucasien* Africains subsaharienne [†] et populations de la Méditerranée orientale et du Moyen-Orient (Arabes) [†]	Hommes : ≥ 94 Femmes : ≥ 80
Asiatiques du sud, Chinois et Japonais Populations ethniques des Amériques centrale et du sud [†]	Hommes : ≥ 90 Femmes : ≥ 80

IMC : indice de masse corporelle.

* Fait référence à tout individu caucasien de descendance européenne ou nord-américaine

[†] Jusqu'à ce que des données plus spécifiques soient disponibles.

Tableau II- Définition harmonisée du syndrome métabolique.

	Définition harmonisée (IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, et IASO)
Critère diagnostique	Présence de ≥ 3 des facteurs de risque déterminants ci-dessous
Glycémie	Glycémie à jeun $\geq 1,01$ g/L (ou traitement pour hyperglycémie)
Pression artérielle	$\geq 130/85$ mm Hg (ou traitement d'hypertension)
Triglycérides	$\geq 1,49$ g/L (ou traitement pour dyslipidémie)
HDL-cholestérol	<0.39 g/L (Hommes) <0.5 g/L (Femmes) (ou traitement pour dyslipidémie)
Obésité abdominale	<ul style="list-style-type: none"> • Populations européennes, africaines (Afrique sub-saharienne), Méditerranéens, et arabes (Moyen-orient): Tour de taille ≥ 94 cm (Hommes) Tour de taille ≥ 80 cm (Femmes) • Populations asiatiques, ethniques de l'Amérique central et du Sud: Tour de taille ≥ 90 cm (Hommes) Tour de taille ≥ 80 cm (Femmes) • Populations Canadiennes, américaines (États-Unis), Européennes: Tour de taille ≥ 102 cm (Hommes) Tour de taille ≥ 88 cm (Femmes)

IDF: International Diabetes Federation; NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute;
AHA: American Heart Association; WHF: World Heart Federation; IAS: International
Atherosclerosis Society; IASO: International Association for the Study of Obesity.

Adapté de Alberti et al. 2009 ^[101]

**Tableau III - Stratification des co-morbidités liés à l'obésité : l'échelle d'Edmonton
(Edmonton Obesity Staging System).**

Echelle	Description
0	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de facteurs de risque apparents reliés à l'obésité (par exemple la pression artérielle, les lipides sériques, la glycémie à jeun etc. sont dans les valeurs normales) • Pas de symptômes physiques, psychopathologiques • Pas de limitations fonctionnelles et/ou déclin du bien-être
1	<ul style="list-style-type: none"> • Présence subclinique des facteurs de risque reliés à l'obésité par exemple la pression artérielle, les lipides sériques, la glycémie à jeun, les enzymes hépatiques etc. sont à la limite des valeurs normales • Légers symptômes physiques (exemple : dyspnée lors d'un effort modéré, douleurs occasionnelles, fatigue etc.) • Légers symptômes psychopathologiques • Légères limitations fonctionnelles et/ou léger déclin du bien-être
2	<ul style="list-style-type: none"> • Présence établie de facteurs de risques reliés à l'obésité (exemple : hypertension, diabète de type 2, apnée du sommeil, ostéoarthrite, ovaires polykystiques, anxiété) • Limitation modérée dans les activités journalières et/ou déclin modéré du bien-être
3	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmation de dommage aux organes (exemple : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, complications du diabète, ostéoarthrite invalidante etc.) • Symptômes psychopathologiques significatifs • Limitations fonctionnelles importantes et/ou déclin significatif du bien-être
4	<ul style="list-style-type: none"> • Sévères handicaps (potentiellement stade terminal) dues aux maladies chroniques reliées à l'obésité • Sévère handicap psychopathologique • Sévères limitations fonctionnelles et/ou déclin du bien-être

Adapté de Sharma et Kushner 2009 ^[102]

Tableau IV - Gènes associés à une obésité monogénique.

Gène	Rôle du produit	Symptômes associés à l'obésité
Leptine et son récepteur	Reconnaissance par le SNC de l'importance de la masse grasse	Hypogonadisme hypogonadotrophique Déficit somatotrope
PCSK1 (prohormone convertase 1)	Défaut de maturation de la POMC (pro-opiomélanocortine) et de l'insuline	Hyperpro-insulinémie Hypercorticisme Hypogonadisme hypogonadotrophique
POMC	Absence de précurseur de l'ACTH, l'alpha-MSH	Insuffisance corticotrope
MC4R (Récepteur à la mélanocortine)	Fixation des ligands du MC4R (alpha-MSH)	Aucun 2 à 6 % des obésités massives de l'enfant
SIM1	Facteur de transcription	Hyperphagie
BDNF (Facteur neurotrophique dérivé du cerveau)	Régulation du développement, de la survie et de la différenciation des neurones	Hyperphagie Altération des fonctions cognitives
NTRK2 (Récepteur neurotrophique tyrosine kinase de type 2)	Récepteur Trk2 du facteur BDNF	Hyperphagie Altération des fonctions cognitives

SNC : système nerveux central; ACTH : *adrenocorticotrophic hormone*.

Tableau V - Comparaison des Indiens Pimas d'Arizona et du Mexique.

	Pimas d'Arizona	Pimas du Mexique
Obésité (IMC > 30 kg/m ²)	69 %	13 %
Diabète (hommes/femmes en %)	37/54 %	6/11 %
Activité physique (heures/semaines)	5 heures	25 heures
Apports lipidiques (% des calories totales)	35 %	26 %
Rapport poly-insaturés/saturés (P/S)	0,5	1,1
Fibres (g/jour)	19 g	53 g

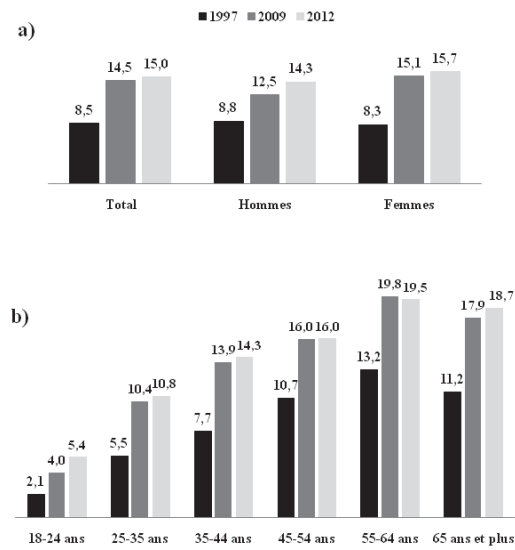


Figure 1. Évolution de la prévalence de l'obésité dans la population adulte (18 ans et plus) en France de 1997 à 2012 [6, 7].

- a) Évolution de la prévalence selon le sexe
- b) Évolution de la prévalence selon les groupes d'âge

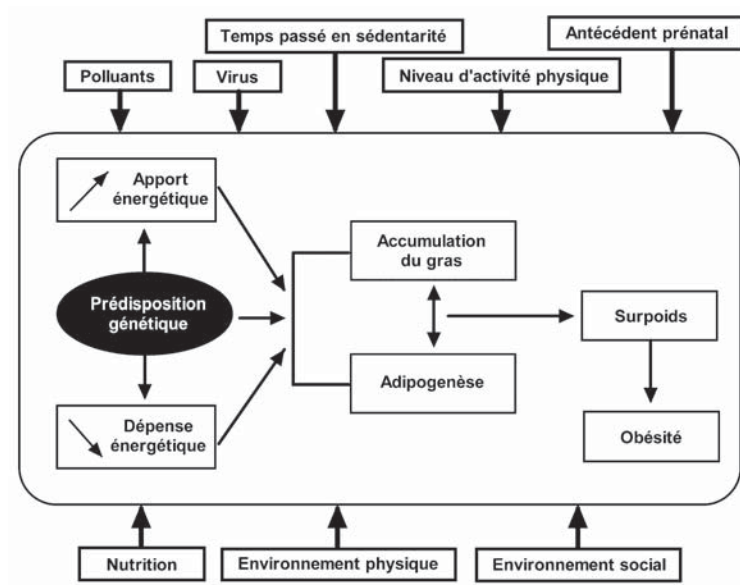


Figure 2. Déterminants de l'obésité.

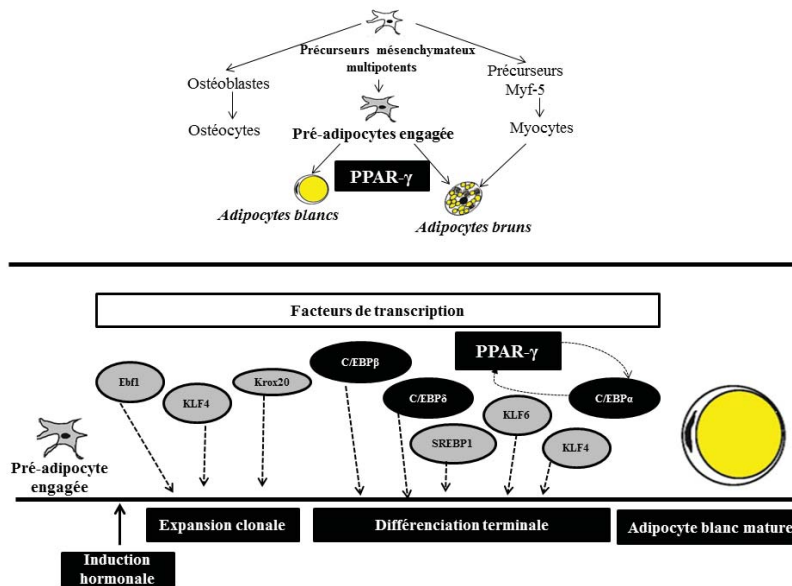


Figure 3. Principales étapes de l'adipogenèse. Adapté de [21]

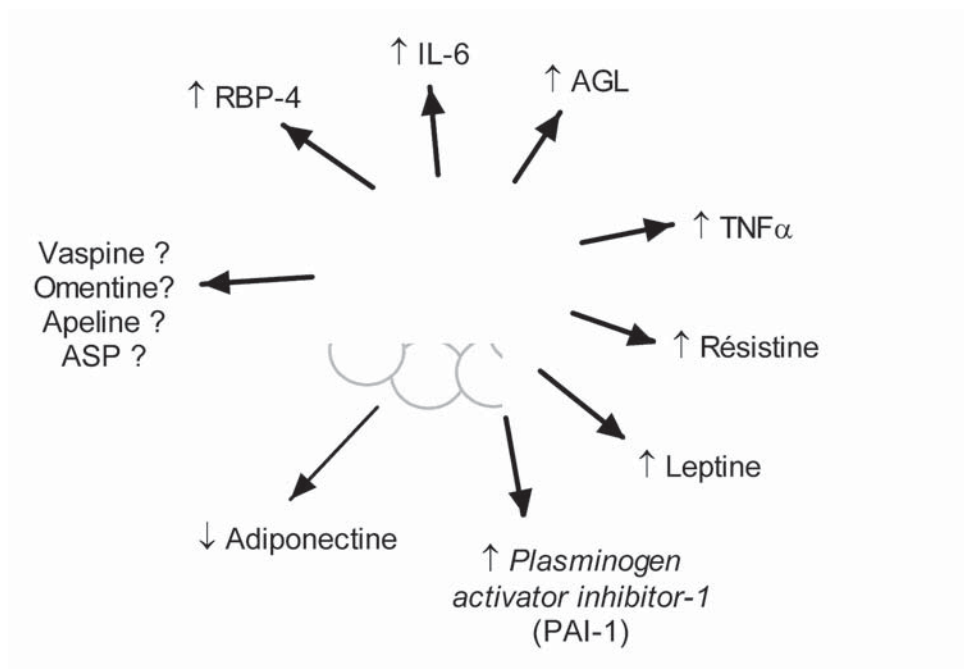


Figure 4. Principales adipokines en lien avec la résistance à l'insuline.

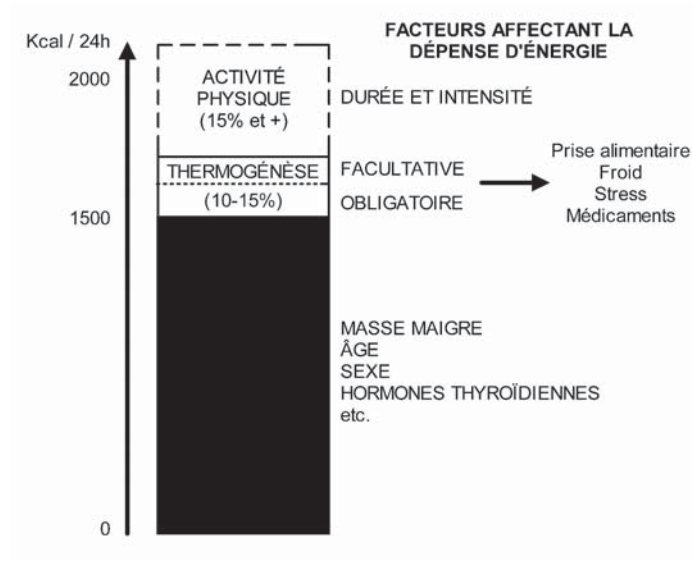


Figure 5. Principales composantes de la dépense énergétique. DER : métabolisme de base.

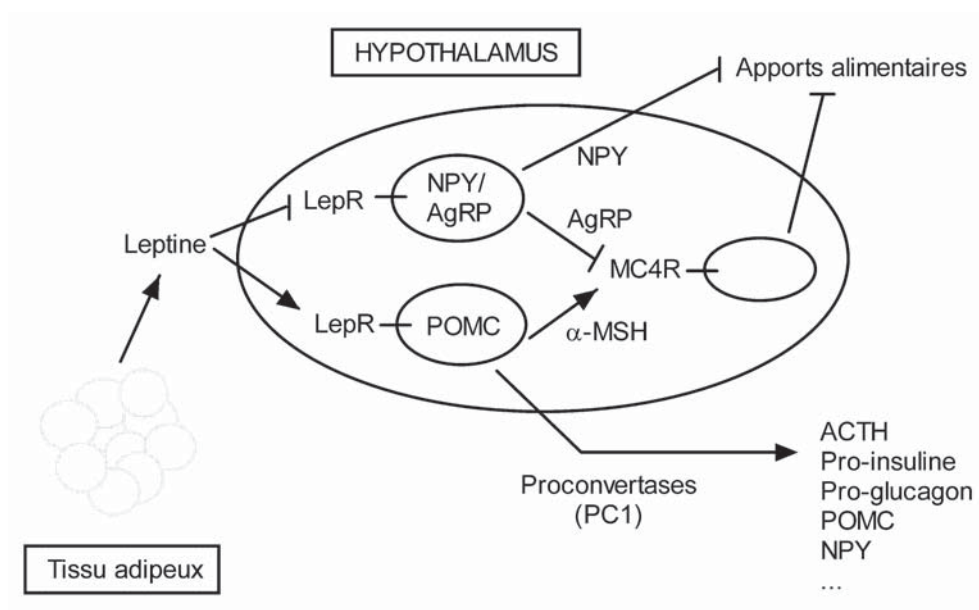


Figure 6. Action de la leptine au niveau hypothalamique pour contrôler la prise alimentaire. ACTH : *adenocorticotrophic hormone*, AgRP : *agouti related protein*, LepR : récepteur de la leptine, MC4R : récepteur de la mélanocortine de type 4, MSH : *melanocyte stimulating hormone*, NPY : *neuropeptide Y*, POMC : *pro-opiomélanocortine*

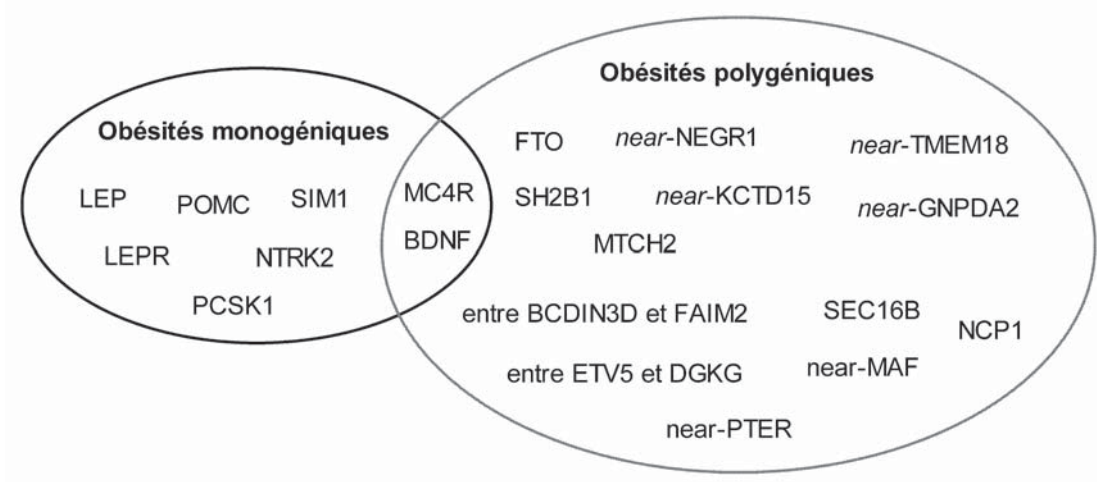


Figure 7. Gènes impliqués dans ou associés au développement des obésités monogéniques et polygéniques.

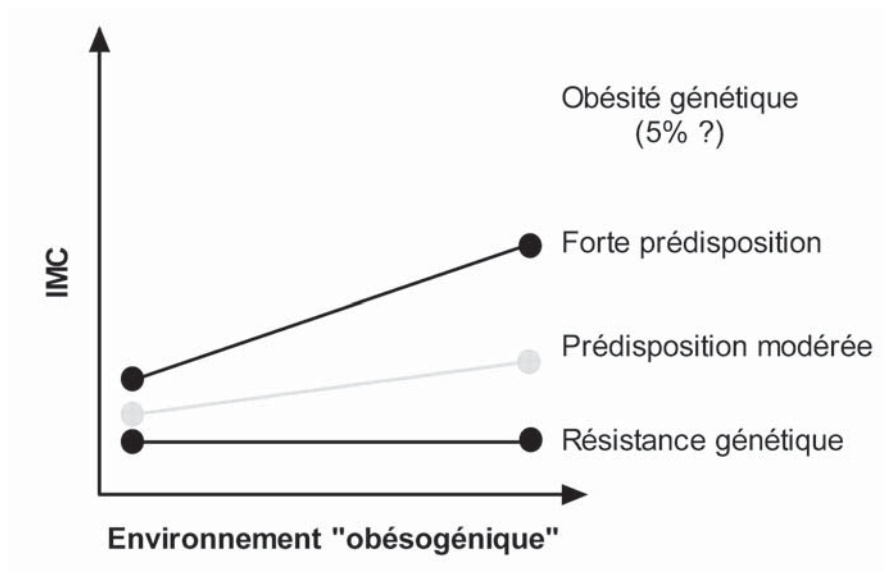


Figure 8. Relation entre l'exposition à un environnement « obésogénique » et l'IMC. IMC : indice de masse corporelle.

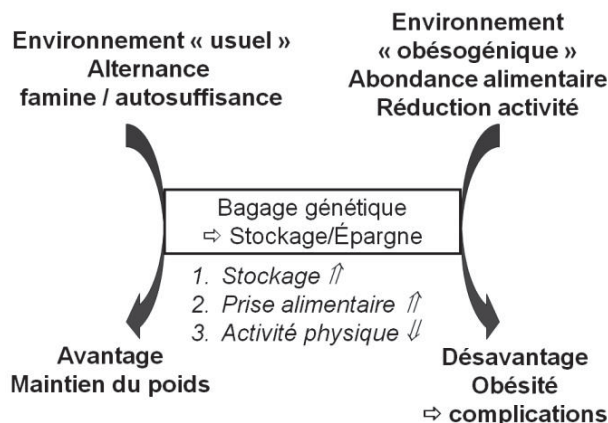


Figure 9. Illustration de l'hypothèse des « gènes d'épargnes » (*thrifty genes*).

Références

1. OMS, *Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale*. OMS, Série de Rapports techniques, 894, ed. R.d.u.c.d. l'OMS. 2003, Genève: Organisation mondiale de la Santé.
2. Kumanyika, S., et al., *Obesity prevention: the case for action*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26**(3): p. 425-36.
3. Vucenik, I. and J.P. Stains, *Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations*. Ann N Y Acad Sci. **1271**: p. 37-43.
4. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw, *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. **23**(5): p. 469-80.
5. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xiii, 1-253.
6. Roche. *Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité (ObEpi)*. 2012 [cited 2012 December 15th]; Available from: http://www.roche.fr/fmfiles/re7199006/enquete_obepi_2012/obepi_2012.pdf.
7. Ford, E.S., et al., *Trends in obesity and abdominal obesity among adults in the United States from 1999-2008*. Int J Obes (Lond), 2011. **35**(5): p. 736-43.
8. Yanovski, S.Z. and J.A. Yanovski, *Obesity prevalence in the United States--up, down, or sideways?* N Engl J Med, 2011. **364**(11): p. 987-9.
9. Emery, C., et al., *[Cost of obesity in France]*. Presse Med, 2007. **36**(6 Pt 1): p. 832-40.
10. Cardiometabolic Risk Working Group: Executive, C., et al., *Cardiometabolic risk in Canada: a detailed analysis and position paper by the cardiometabolic risk working group*. Can J Cardiol, 2011. **27**(2): p. e1-e33.
11. Primeau, V., et al., *Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy*. Int J Obes (Lond), 2010.
12. Karelis, A.D., M. Brochu, and R. Rabasa-Lhoret, *Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)?* Diabetes & metabolism, 2004. **30**(6): p. 569-72.
13. Karelis, A.D., et al., *The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(7): p. 4145-50.
14. Messier, V., et al., *Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes*. Metabolism, 2010. **59**(1): p. 20-4.
15. Messier, V., et al., *Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women*. Obesity, 2010. **18**(5): p. 911-7.
16. Lynch, L.A., et al., *Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient?* Obesity, 2009. **17**(3): p. 601-5.
17. Kuk, J.L., et al., *Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk*. Appl Physiol Nutr Metab, 2011. **36**(4): p. 570-6.
18. Galic, S., J.S. Oakhill, and G.R. Steinberg, *Adipose tissue as an endocrine organ*. Mol Cell Endocrinol, 2010. **316**(2): p. 129-39.
19. Billon, N., M.C. Monteiro, and C. Dani, *Developmental origin of adipocytes: new insights into a pending question*. Biol Cell, 2008. **100**(10): p. 563-75.

20. Camp, H.S., D. Ren, and T. Leff, *Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes*. Trends Mol Med, 2002. **8**(9): p. 442-7.
21. Lefterova, M.I. and M.A. Lazar, *New developments in adipogenesis*. Trends in endocrinology and metabolism: TEM, 2009. **20**(3): p. 107-14.
22. Ouellet, V., et al., *Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(1): p. 192-9.
23. Dugail, I., [*New insights into adipose cell biology*]. Ann Pharm Fr, 2004. **62**(2): p. 87-91.
24. Spiegelman, B.M. and J.S. Flier, *Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture*. Cell, 1996. **87**(3): p. 377-89.
25. Valet, P., et al., *Understanding adipose tissue development from transgenic animal models*. J Lipid Res, 2002. **43**(6): p. 835-60.
26. Weyer, C., et al., *Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance*. Diabetologia, 2000. **43**(12): p. 1498-506.
27. Lonn, M., et al., *Adipocyte size predicts incidence of type 2 diabetes in women*. FASEB J, 2010. **24**(1): p. 326-31.
28. Laville, M. and J.P. Riou, *L'énergie*, in *Traité de nutrition clinique de l'adulte*, A. Basdevant, M. Laville, and E. Lerebours, Editors. 2001, Médecine-Science Flammarion: Paris. p. 19-24.
29. Ravussin, E., et al., *Twenty-four-hour energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moderately obese, and control subjects*. Am J Clin Nutr, 1982. **35**(3): p. 566-73.
30. Tataranni, P.A., et al., *Thermic effect of food in humans: methods and results from use of a respiratory chamber*. Am J Clin Nutr, 1995. **61**(5): p. 1013-9.
31. Schoeller, D.A., *The importance of clinical research: the role of thermogenesis in human obesity*. Am J Clin Nutr, 2001. **73**(3): p. 511-6.
32. Simpson, K.A. and S.R. Bloom, *Appetite and hedonism: gut hormones and the brain*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. **39**(4): p. 729-43.
33. Ravussin, E., et al., *Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain*. N Engl J Med, 1988. **318**(8): p. 467-72.
34. Weinsier, R.L., et al., *Metabolic predictors of obesity. Contribution of resting energy expenditure, thermic effect of food, and fuel utilization to four-year weight gain of post-obese and never-obese women*. J Clin Invest, 1995. **95**(3): p. 980-5.
35. Leibel, R.L., M. Rosenbaum, and J. Hirsch, *Changes in energy expenditure resulting from altered body weight*. N Engl J Med, 1995. **332**(10): p. 621-8.
36. De Jonge, L., I. Agoues, and D.R. Garrel, *Decreased thermogenic response to food with intragastric vs. oral feeding*. Am J Physiol, 1991. **260**(2 Pt 1): p. E238-42.
37. Ouellet, V., et al., *Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans*. J Clin Invest, 2012. **122**(2): p. 545-52.
38. Shepherd, P.R., et al., *Adipose cell hyperplasia and enhanced glucose disposal in transgenic mice overexpressing GLUT4 selectively in adipose tissue*. J Biol Chem, 1993. **268**(30): p. 22243-6.
39. Zurlo, F., et al., *Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain: study of 24-h RQ*. Am J Physiol, 1990. **259**(5 Pt 1): p. E650-7.
40. Rodriguez-Acebes, S., et al., *Gene expression profiling of subcutaneous adipose tissue in morbid obesity using a focused microarray: distinct expression of cell-cycle- and differentiation-related genes*. BMC Med Genomics, 2010. **3**: p. 61.
41. Serino, M., et al., *Intestinal microflora and metabolic diseases*. Diabetes Metab, 2009. **35**(4): p. 262-72.
42. DiBaise, J.K., et al., *Gut microbiota and its possible relationship with obesity*. Mayo Clin Proc, 2008. **83**(4): p. 460-9.
43. Knutson, K.L., *Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010. **24**(5): p. 731-43.
44. Rankinen, T., et al., *The human obesity gene map: the 2005 update*. Obesity (Silver Spring), 2006. **14**(4): p. 529-644.
45. Loos, R.J., *Recent progress in the genetics of common obesity*. Br J Clin Pharmacol, 2009. **68**(6): p. 811-29.
46. Lee, J.H., D.R. Reed, and R.A. Price, *Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1997. **21**(10): p. 935-40.
47. Reilly, J.J., et al., *Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study*. BMJ, 2005. **330**(7504): p. 1357.
48. Maes, H.H., M.C. Neale, and L.J. Eaves, *Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity*. Behav Genet, 1997. **27**(4): p. 325-51.

49. Perusse, L., [*Genetics of human obesity: results from genetic epidemiology studies*]. Ann Endocrinol (Paris), 2000. **61 Suppl 6**: p. 24-30.
50. Schwartz, M.W., et al., *Central nervous system control of food intake*. Nature, 2000. **404**(6778): p. 661-71.
51. Ranadive, S.A. and C. Vaisse, *Lessons from extreme human obesity: monogenic disorders*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. **37**(3): p. 733-51, x.
52. Ichihara, S. and Y. Yamada, *Genetic factors for human obesity*. Cell Mol Life Sci, 2008. **65**(7-8): p. 1086-98.
53. Bernhard, F., et al., *Functional relevance of genes implicated by obesity genome-wide association study signals for human adipocyte biology*. Diabetologia, 2013. **56**(2): p. 311-22.
54. Frayling, T.M., et al., *A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity*. Science, 2007. **316**(5826): p. 889-94.
55. Zhao, W., et al., *Copy Number Variations Associated With Obesity-Related Traits in African Americans: A Joint Analysis Between GENOA and HyperGEN*. Obesity.
56. Handel, A.E., G.C. Ebers, and S.V. Ramagopalan, *Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease*. Trends Mol Med. **16**(1): p. 7-16.
57. Martinez, J.A., et al., *Interplay of early-life nutritional programming on obesity, inflammation and epigenetic outcomes*. Proc Nutr Soc. **71**(2): p. 276-83.
58. Hales, C.N. and D.J. Barker, *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis*. Diabetologia, 1992. **35**(7): p. 595-601.
59. Zambrano, E., et al., *A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat*. J Physiol, 2006. **571**(Pt 1): p. 221-30.
60. Popkin, B.M., *The nutrition transition and obesity in the developing world*. J Nutr, 2001. **131**(3): p. 871S-873S.
61. Stubbs, C.O. and A.J. Lee, *The obesity epidemic: both energy intake and physical activity contribute*. Med J Aust, 2004. **181**(9): p. 489-91.
62. Nielsen, S.J. and B.M. Popkin, *Patterns and trends in food portion sizes, 1977-1998*. JAMA, 2003. **289**(4): p. 450-3.
63. Howarth, N.C., et al., *Dietary energy density is associated with overweight status among 5 ethnic groups in the multiethnic cohort study*. J Nutr, 2006. **136**(8): p. 2243-8.
64. Bowman, S.A., et al., *Effects of fast-food consumption on energy intake and diet quality among children in a national household survey*. Pediatrics, 2004. **113**(1 Pt 1): p. 112-8.
65. Schroder, H., M. Fito, and M.I. Covas, *Association of fast food consumption with energy intake, diet quality, body mass index and the risk of obesity in a representative Mediterranean population*. Br J Nutr, 2007. **98**(6): p. 1274-80.
66. Drewnowski, A., *The role of energy density*. Lipids, 2003. **38**(2): p. 109-15.
67. Lemonnier, D., *Effect of age, sex, and sites on the cellularity of the adipose tissue in mice and rats rendered obese by a high-fat diet*. J Clin Invest, 1972. **51**(11): p. 2907-15.
68. Faust, I.M., et al., *Diet-induced adipocyte number increase in adult rats: a new model of obesity*. Am J Physiol, 1978. **235**(3): p. E279-86.
69. Cha, M.C., et al., *High-fat hypocaloric diet modifies carbohydrate utilization of obese rats during weight loss*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001. **280**(5): p. E797-803.
70. Bray, G.A. and B.M. Popkin, *Dietary fat intake does affect obesity!* Am J Clin Nutr, 1998. **68**(6): p. 1157-73.
71. Bes-Rastrollo, M., et al., *Prospective study of dietary energy density and weight gain in women*. Am J Clin Nutr, 2008. **88**(3): p. 769-77.
72. Hooper, L., et al., *Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies*. BMJ, 2012. **345**: p. e7666.
73. Dhingra, R., et al., *Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community*. Circulation, 2007. **116**(5): p. 480-8.
74. Alfieri, M.A., et al., *Fiber intake of normal weight, moderately obese and severely obese subjects*. Obes Res, 1995. **3**(6): p. 541-7.
75. King, D.E., A.G. Mainous, 3rd, and C.A. Lambourne, *Trends in dietary fiber intake in the United States, 1999-2008*. J Acad Nutr Diet. **112**(5): p. 642-8.
76. Dietz, W.H., Jr. and S.L. Gortmaker, *Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents*. Pediatrics, 1985. **75**(5): p. 807-12.
77. Rissanen, A.M., et al., *Determinants of weight gain and overweight in adult Finns*. Eur J Clin Nutr, 1991. **45**(9): p. 419-30.

78. Jebb, S.A. and M.S. Moore, *Contribution of a sedentary lifestyle and inactivity to the etiology of overweight and obesity: current evidence and research issues*. Med Sci Sports Exerc, 1999. **31**(11 Suppl): p. S534-41.
79. Jakicic, J.M. and K.K. Davis, *Obesity and physical activity*. Psychiatr Clin North Am, 2011. **34**(4): p. 829-40.
80. Donnelly, J.E., et al., *American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults*. Med Sci Sports Exerc, 2009. **41**(2): p. 459-71.
81. Jakicic, J.M., et al., *The effect of physical activity on 18-month weight change in overweight adults*. Obesity. **19**(1): p. 100-9.
82. Jakicic, J.M. and K.K. Davis, *Obesity and physical activity*. Psychiatr Clin North Am. **34**(4): p. 829-40.
83. Tuomilehto, J., et al., *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med, 2001. **344**(18): p. 1343-50.
84. Duncan, G.E., *The "fit but fat" concept revisited: population-based estimates using NHANES*. Int J Behav Nutr Phys Act, 2010. **7**: p. 47.
85. McLaren, L., *Socioeconomic status and obesity*. Epidemiol Rev, 2007. **29**: p. 29-48.
86. Basdevant, A., M. Le Barzic, and B. Guy-Grand, *Les obésités*, in *Traité de nutrition clinique de l'adulte*, A. Basdevant, M. Laville, and E. Lerebours, Editors. 2001, Médecine-Science Flammarion: Paris. p. 429-450.
87. Marti, A., M.A. Martinez-Gonzalez, and J.A. Martinez, *Interaction between genes and lifestyle factors on obesity*. Proc Nutr Soc, 2008. **67**(1): p. 1-8.
88. Neel, J.V., *Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?* Am J Hum Genet, 1962. **14**: p. 353-62.
89. Heitmann, B.L., et al., *Dietary fat intake and weight gain in women genetically predisposed for obesity*. Am J Clin Nutr, 1995. **61**(6): p. 1213-7.
90. Marti, A., et al., *TRP64ARG polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene and obesity risk: effect modification by a sedentary lifestyle*. Diabetes Obes Metab, 2002. **4**(6): p. 428-30.
91. Ravussin, E., et al., *Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians*. Diabetes care, 1994. **17**(9): p. 1067-74.
92. Esparza, J., et al., *Daily energy expenditure in Mexican and USA Pima Indians: low physical activity as a possible cause of obesity*. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity, 2000. **24**(1): p. 55-9.
93. Tataranni, P.A., et al., *Body weight gain in free-living Pima Indians: effect of energy intake vs expenditure*. International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity, 2003. **27**(12): p. 1578-83.
94. Bouchard, C., et al., *The response to long-term overfeeding in identical twins*. N Engl J Med, 1990. **322**(21): p. 1477-82.
95. Bouchard, C., et al., *The response to exercise with constant energy intake in identical twins*. Obes Res, 1994. **2**(5): p. 400-10.
96. Wang, H. and R.H. Eckel, *Lipoprotein lipase: from gene to obesity*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009. **297**(2): p. E271-88.
97. Ukkola, O., A. Tremblay, and C. Bouchard, *Lipoprotein lipase polymorphisms and responses to long-term overfeeding*. J Intern Med, 2002. **251**(5): p. 429-36.
98. Perusse, L., et al., *Familial resemblance in energy intake: contribution of genetic and environmental factors*. Am J Clin Nutr, 1988. **47**(4): p. 629-35.
99. Eny, K.M., et al., *Genetic variant in the glucose transporter type 2 is associated with higher intakes of sugars in two distinct populations*. Physiol Genomics, 2008. **33**(3): p. 355-60.
100. Perusse, L., et al., *Genetic and environmental influences on level of habitual physical activity and exercise participation*. Am J Epidemiol, 1989. **129**(5): p. 1012-22.
101. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
102. Sharma, A.M. and R.F. Kushner, *A proposed clinical staging system for obesity*. International journal of obesity, 2009. **33**(3): p. 289-95.

**APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE DE LA
FACULTÉ DE MÉDECINE (CERFM)**

Le Comité d'éthique a étudié le sous-projet intitulé :

- Comparaison des profils d'expression génique avant et après une perte de poids et après un regain de poids

Réalisé dans le cadre du projet :

- Metabolic and genetic predictors of body weight relapse in obese, postmenopausal women

présenté par : **Dr Rémi Rabasa-Lhoret et col.**

et considère que la recherche proposée sur des humains est conforme à l'éthique.

Dr Vincent Castellucci, Président

Date d'étude : **11 avril 2003**

Date d'approbation : **13 juin 2003**

Numéro de référence : **CERFM 39 (02) 4 #44 (s-p#2)**

N.B. Veuillez utiliser le numéro de référence dans toute correspondance avec le Comité d'éthique relativement à ce projet.

Le Comité comprend que le chercheur se conformera à l'article 19 de la Loi sur les services de santé et services sociaux.

Le chercheur doit solliciter le CERFM pour toutes modifications ultérieures au protocole ou au formulaire de consentement.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Titre du projet de recherche : FACTEURS MÉTABOLIQUES ET GÉNÉTIQUES PRÉDISANT LE REGAIN DE POIDS CHEZ LES FEMMES POST-MÉNOPAUSÉES ET OBÈSES

Investigateurs principaux : Dominique Garrel, MD. Ph.D., Martin Brochu, Ph.D., Rémi Rabasa-Lhoret MD. Ph.D., et collaborateurs du Département de nutrition et de kinésiologie de la faculté de médecine de l'Université de Montréal.

1. OBJECTIFS

Déterminer si un déséquilibre énergétique étant relié à une dépense énergétique trop faible ou à un apport énergétique trop élevé ou à une combinaison des deux, et la sensibilité à l'insuline contribuent à l'obésité chez les femmes. Un deuxième objectif sera de déterminer si la présence ou l'absence du gène de l'obésité influence la capacité à perdre du poids et à maintenir cette perte. Un troisième objectif sera de vérifier si l'entraînement musculaire associé à la consultation nutritionnelle peut maintenir l'amélioration du maintien et/ou de la perte de poids chez ce groupe de femmes. Un quatrième objectif sera de mesurer les niveaux de certaines hormones sécrétées par les tissus adipeux, le tractus gastro-intestinal, l'hypothalamus et l'hypophyse (ghrelin, acylation stimulating protein (ASP), leptin, adiponectin, resistin, PYY₃₋₃₆, NPY, orexin A et B, IGF-I et GH).

2. HISTORIQUE

L'obésité est un désordre chronique qui affecte entre autres les femmes plus âgées. Jusqu'à présent, il n'est pas clair si l'apport alimentaire excessif et/ou un faible taux de dépense énergétique contribuent au taux élevé d'obésité chez les femmes plus âgées. Certains facteurs hormonaux dérivés du tractus gastro-intestinal ainsi que des tissus adipeux semblent également jouer un rôle prépondérant quant au contrôle de l'appétit et à la dépense énergétique au quotidien. Une mutation génétique a récemment été découverte qui pourrait jouer un rôle important dans l'accumulation excessive de gras. Nous sommes intéressés à déterminer si les individus possédant cette mutation démontrent un taux de dépense énergétique plus bas que les individus ne possédant pas la mutation. Nous sommes également intéressés à déterminer si ces individus démontrent une sensibilité plus faible à l'insuline, une capacité de dégradation et d'utilisation des graisses moins efficace comparées aux individus ne possédant pas la mutation. Cette étude contribuera à déterminer les conséquences de cette mutation, ainsi que des niveaux hormonaux sur la régulation de la sensibilité à l'insuline, de la dépense énergétique ainsi que l'utilisation des graisses sur le développement de l'obésité chez les femmes. Nous aimerions démontrer que l'entraînement musculaire aura un effet sur l'augmentation de la masse maigre, du métabolisme basal, de la force musculaire ce qui représente une adaptation métabolique directe et indirecte qui pourrait maintenir la perte de poids et éviter le regain de poids. .

3. NATURE DU PROTOCOLE

L'étude est divisée en six parties :

- A. Recrutement
- B. Stabilisation du poids corporel (4 semaines) / série de tests / assignation au hasard dans un groupe d'intervention
- C. Restriction calorique (26 semaines) / fin de l'étude du groupe exercice
- D. Stabilisation du poids corporel (4 semaines) / série de tests / assignation au hasard du groupe sans exercice → 2 groupes avec et sans exercice.
- E. Suivi (52 semaines)
- F. Stabilisation du poids corporel (4 semaines) / série de tests

A. Recrutement

Lors de la période de recrutement, vous serez soumis à certains examens pour déterminer si vous êtes en mesure de participer à l'étude (voir critères d'exclusion et description des tests). Une fois ces tests complétés, vous pourrez débiter l'étape suivante si votre profil correspond à celui requis pour l'étude.

B. Stabilisation du poids corporel (4 semaines) et série de tests

Cette période consiste à maintenir votre poids le plus stable possible avant les tests qui serviront à déterminer votre condition physique. Elle est nécessaire pour s'assurer que les tests sont représentatifs d'un état stable et que vous n'êtes pas encore en phase de changement. Ensuite, vous subirez une batterie de tests décrits plus loin nécessitant 7 visites au laboratoire, et une visite en milieu hospitalier. Avant de passer à l'étape suivante, vous serez assigné au hasard, soit au groupe avec exercice ou sans exercice.

C. Restriction calorique (26 semaines)

Il s'agit de la partie de l'intervention dont l'objectif principal est de vous faire perdre du poids, soit environ 10 % de votre masse grasse initiale. Votre alimentation sera contrôlée et la quantité d'énergie que vous allez consommer par jour sera limitée en fonction de votre métabolisme qui aura été évalué. Il s'en suivra une restriction énergétique d'environ 500 à 800 kcals par jour. Vous serez accompagnée par une nutritionniste pour tout ce qui concerne votre alimentation, en suivi individuel et en groupe.

D. Stabilisation du poids corporel (4 semaines) et série de tests

Le groupe exercice termine l'étude. Le groupe sans exercice sera divisé en 2 groupes : avec exercice et sans exercice.

E. Suivi (52 semaines)

Lors de la phase de suivi, vous devrez compléter une fois par mois un rappel alimentaire de trois jours ainsi que porter un petit appareil (TriTrac) de la dimension d'un téléavertisseur, qui mesurera votre niveau d'activité pendant la journée. Vous serez également pesée, et vous pourrez, au besoin, rencontrer la nutritionniste pour toutes questions lors de cette rencontre. Les professionnels de l'équipe de recherche demeurent à votre entière disposition pendant cette période.

F. Dernière stabilisation du poids corporel (4 semaines) et série de tests.

Les tableaux 1.1 et 1.2 et 1.3 résument la chronologie des événements.

Tableau 1.1 L'APPROCHE EXPÉRIMENTALE

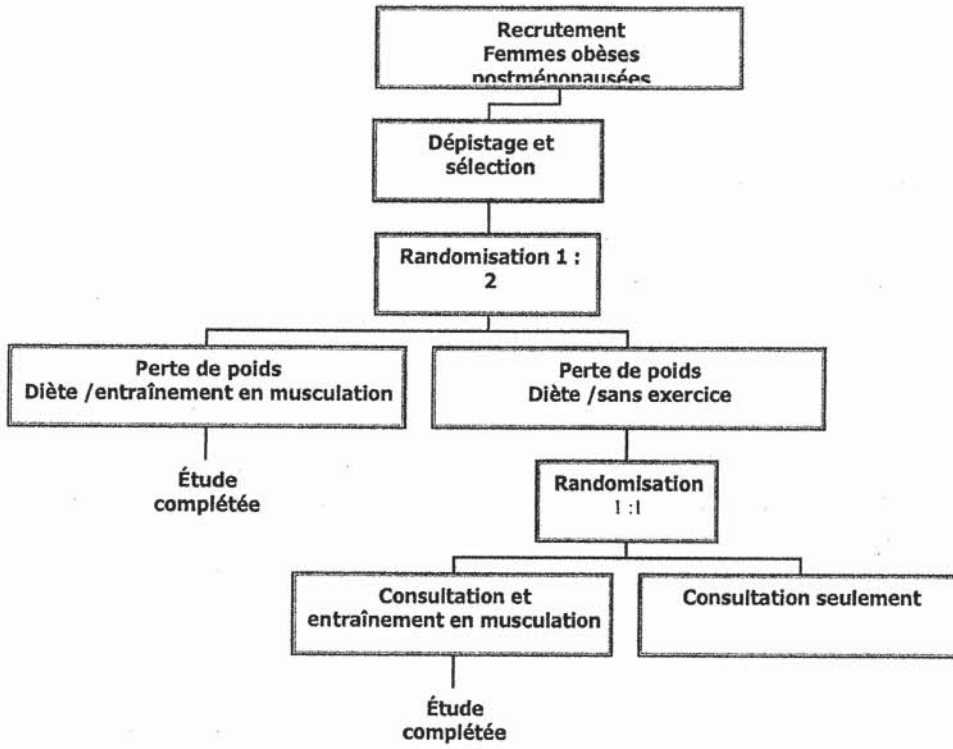


Tableau 1.2 : PLANIFICATION BI-ANNUELLE DU PROTOCOLE

DEVIS EXPERIMENTAL						
STABILISATION DU POIDS CORPOREL 4 SEMAINES	SÉQUENCE DE 7 VISITES	RESTRICTION CALORIQUE (÷ en 2 groupes) 26 SEMAINES	STABILISATION DU POIDS CORPOREL 4 SEMAINES	SÉQUENCE DE 7 VISITES (÷ en 2 groupes)	SUIVI 52 SEMAINES	STABILISATION DU POIDS CORPOREL 4 SEMAINES
	SÉQUENCE DE 7 VISITES					SÉQUENCE DE 7 VISITES

Tableau 1.3 : HORAIRE DE LA SÉQUENCE DES 7 VISITES EN LABORATOIRE

	Jour 1	Jour 2	Jour 4	Jour 5	Jour 6
-DÉPISTAGE	test	test	test	test	Test
<i>Laboratoire</i>	<i>Laboratoire</i>	<i>Laboratoire</i>	<i>Laboratoire</i>	<i>Laboratoire</i>	<i>Hôpital St-Luc</i>
prise de sang	calorimétrie		collecte	échantillon	
examen médical	clamp euglycémique		échantillon	d'urine # 3 & 4	
électrocardiogramme	prélèvements sanguins		d'urine # 1 & 2	composition corporelle :	Tomographie en
	diète 3 jours			DXA VO ₂ max	Soirée
	prise de l'eau doublement marquée			mesures anthropo.	Questionnaires
<u>Durée 5 heures</u>	<u>Durée 6 heures</u>		<u>Durée 1hre</u>	<u>Durée 1 hre</u>	<u>Durée 1hre</u>

Veillez prendre note que cette expérience demandera un dévouement en temps important de la part de tous les volontaires.

4. CRITÈRES D'EXCLUSION

- Souffrir de :
 - o claustrophobie
 - o diabète ou d'une mauvaise tolérance au glucose (glucose plasmatique à jeun > 7,4 mm/L)
 - o maladie thyroïdienne non traitée
 - o maladie hépatique ou rénale (foie ou rein)
 - o anorexie nerveuse
 - o asthme nécessitant un traitement oral aux stéroïdes
 - o hyperlipidémie justifiant un traitement (cholestérol total > 8 mmol/L; triglycérides > 4 mmol/L)
 - o maladies cardiovasculaires ou maladies vasculaires périphériques
 - o pression artérielle > 160/100 ou HTA non traitée
- Suivre présentement ou au courant des trois derniers mois :
 - o un traitement à l'œstrogène
 - o une thérapie de remplacement d'hormone
 - o un traitement aux narcoleptique
 - o un traitement chronique aux stéroïdes
 - o un traitement avec des agents atténuant les lipides
- Avoir des antécédents d'abus de drogues ou d'alcool
- Avoir des valeurs de laboratoire anormales (hématocrites < 32 ou > 48, glucose à jeun > 7,4 mm/L, créatine > 2.0)
- Utilisation de médicament ou drogues pour la perte de poids, de médicaments ou drogues psychoactifs, et des agonistes adrénergiques peu importe la voie
- Être fumeur

5. DESCRIPTION DES TESTS POUR LE DÉPISTAGE

PRISE DE SANG ET DÉPISTAGE DU GÈNE DE L'OBÉSITÉ

Un petit échantillon de sang (environ ½ cuillerée à thé) sera prélevé pour premièrement mesurer le profil lipidique complet (cholestérol, triglycérides) de votre sang, et deuxièmement pour effectuer un test de dépistage du gène d'obésité. Ce test ne sera effectué qu'une seule fois au début de l'étude.

BÉNÉFICES

Vous serez informé si vous avez des valeurs de lipides dans la sang trop élevés ainsi que si vous êtes porteur du gène susceptible de causer l'obésité

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Des ecchymoses ou une décoloration de la zone de prélèvement sanguin sont les seuls inconvénients reliés à ce test

TEST DE TOLÉRANCE AU GLUCOSE

Ce test est utilisé pour diagnostiquer le diabète. Un petit échantillon de sang sera prélevé (½ cuillerée à thé). Par la suite, on vous demandera de boire une boisson sucrée (glucose) à saveur d'orange. À chaque demi heure pendant deux heures, un petit échantillon de sang sera prélevé pour un total de 3 cuillerées à thé.

BÉNÉFICES

Vous serez informé de votre niveau de tolérance au glucose en relation avec le diabète.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Les seuls risques impliqués lors de ce test incluent des ecchymoses ou une décoloration de la zone de prélèvement sanguin.

EXAMEN PHYSIQUE ET ELECTROCARDIOGRAMME (ECG)

L'examen physique ainsi que l'historique médical et d'obésité seront effectués par le médecin participant dans cette étude, lors de votre première visite à l'unité métabolique. Aucun risque et inconvénient ne sont associés à cet examen.

Vous serez informé de votre état de santé en détail.

L'électrocardiogramme va mesurer l'activité de votre cœur et nous serons en mesure de détecter toutes anomalies de votre cœur. Des électrodes seront installées à différents points sur votre thorax, et des mesures seront enregistrées. Un médecin sera présent durant le test.

BÉNÉFICES

Vous serez informé de votre état de santé en détail.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Il n'y a pas de risque associé à cet examen médical

6. DESCRIPTION DES TESTS

MESURES HORMONALES ET BILAN SANGUIN

Les hormones du tissu adipeux, du tractus gastro-intestinal de l'hypothalamus et de l'hypophyse sécrètent des hormones (ghrelin, acylation stimulating protein, leptin, adiponectin, resistin, NPY, orexin, IGF-I et GH) seront dosées à partir de l'échantillon de sang prélevé lors du clamp. Le dosage est effectué par radioimmunoessai (RIA), une méthode éprouvée pour la quantification des niveaux d'hormones plasmatiques. Avec les mêmes prélèvements il nous sera possible d'établir votre profil lipidique (cholestérol, triglycérides, HDL, LDL).

BÉNÉFICES

Si vous le désirez vous serez informé des niveaux d'hormones, ainsi que votre bilan lipidique susceptibles d'influencer la santé métabolique.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Aucun risque n'est associé à cette procédure.

MESURE DE LA CAPACITÉ AÉROBIE (V0²max)

Le V0²max sert à mesurer l'habileté de votre corps à consommer de l'oxygène pendant un exercice. Lorsque combiné avec un moniteur de fréquences cardiaques, nous pouvons également utiliser ce test comme un indicateur de votre forme cardiovasculaire. Ce test sera exécuté sur un ergo cycle (vélo stationnaire) maintenu à une vitesse constante. Le

niveau de difficulté de l'exercice sera augmenté à chaque deux minutes. Le test sera arrêté lorsque vous serez fatigué. Votre consommation d'oxygène sera mesurée à chaque palier d'effort en mesurant votre souffle dans un appareil buccal en caoutchouc. Votre tension artérielle sera également mesurée. Ce test prendra environ une heure à compléter (approximativement 10-15 minutes d'exercice).

BÉNÉFICES

Vous obtiendrez une évaluation précise de votre capacité aérobie à l'aide d'une mesure directe. La capacité aérobie est un des déterminants important de la santé.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Les risques associés à ce test sont; essoufflement, souffle court, fatigue, inconfort musculaire local. Un rythme cardiaque irrégulier ou même des complications cardiaques peuvent survenir lors d'efforts intenses.

Comme mesure préventive, vous serez suivi à l'aide d'un électrocardiogramme pour mesurer l'activité de votre cœur et le test sera arrêté si des anomalies se produisent. Un médecin sera présent durant le test et l'équipement médical nécessaire aux urgences cardiaques sera disponible. Le personnel de recherche est certifié en réanimation cardio-respiratoire. Malgré l'intensité associée à ce test, les risques de troubles cardiaques sont improbables. Les arrêts cardiaques sont extrêmement rares (< 1 décès en 10000 tests) chez les individus sans antécédents de maladies cardiaques.

MESURES ANTHROPOMÉTRIQUES

Il s'agit de mesures des dimensions de votre corps. Des circonférences, largeurs et longueurs seront mesurées ainsi que des plis cutanés dans le but de déterminer votre composition corporelle. Ces mesures seront ensuite comparées avec les valeurs obtenues sur le DXA.

BÉNÉFICES

Vous aurez une estimation de votre composition corporelle avec des mesures accessibles et pouvant être reproduites de façon peu dispendieuse.

RISQUES

Il n'y a pas de risque associé à ces mesures. Les seuls inconvénients sont les marques au crayon (lavable à l'eau) pour identifier les repaires anatomiques.

MÉTABOLISME DE REPOS

Même au repos, votre corps dépense de l'énergie (calorie). Ce test nous permet de mesurer la quantité de calorie que vous brûlez au repos. Cette mesure est effectuée de bonne heure le matin. Lorsque vous arriverez, vous vous coucherez dans un lit et un capuchon en plexiglas, alimenté en air frais, sera placé sur votre tête. L'air expiré sera analysé par échantillons et les pourcentages d'oxygène et de dioxyde de carbone seront déterminés. En mesurant le rythme d'expiration, nous déterminerons la quantité d'oxygène que vous consommez et l'appareil calculera le nombre de calories dépensées. Ce test nécessite votre présence en position allongée et calme dans un lit pour approximativement 40 minutes.

BÉNÉFICES

Vous obtiendrez une mesure précise de votre dépense énergétique au repos.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Il n'y a aucun risque associé à ce procédé. Les seuls inconvénients sont associés aux personnes souffrant de claustrophobie, le capuchon étant un espace restreint, ainsi que

l'importance de demeurer totalelement inactif pendant toute la durée des mesures soit 40 minutes.

COMPOSITION CORPORELLE ET TOMOGRAPHIE

DXA

Ce test déterminera la quantité de muscle et de graisse dans votre corps. Votre poids et grandeur seront mesurés. Ensuite, nous utiliserons une méthode nommée « dual photon x-ray » densitométrie (DXA) pour mesurer votre densité osseuse, pourcentage de graisse et de masse maigre. Vous devrez demeurer couché sur la table d'examen, habillé normalement, alors qu'un rayon x à faible densité balayera votre corps pendant 10 minutes.

TOMOGRAPHIE

La tomographie permet de déterminer combien de graisse se situe au niveau de l'abdomen et des cuisses. Pendant ce test, vous serez également allongé mais avec les bras étendus vers le haut au-dessus de la tête. Des mesures de deux secondes sur une surface de 5mm seront effectuées au niveau de l'abdomen, du nombril ainsi qu'à mi-cuisse par un appareil à rayon X. Le tout prend environ 15 minutes.

BÉNÉFICES

Vous obtiendrez une mesure précise de votre composition corporelle déterminée à l'aide de matériel de haute technologie ainsi qu'une évaluation non médicale de votre densité osseuse. La composition corporelle est un autre déterminant important de votre santé.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Le seul risque se situe au niveau de l'exposition aux rayon X qui se chiffre à 0.03 millirem pour le DEXA, ce qui est moins que l'exposition ambiante naturelle pour une journée, et de 1.12 Rem pour la tomographie qui représente moins que le dosage maximum permis de 5 Rem par année. Veuillez considérer que cette exposition aux radiations est nécessaire pour les objectifs de l'étude et n'est pas requise pour des soins médicaux.

QUESTIONNAIRES

Vous devrez également répondre à des questionnaires alimentaires, psychologiques et sociodémographiques le tout prenant environ une à deux heures. Ces tests sont réalisés avec papier et crayon ou lors d'un entretien. Les questions posées chercheront à évaluer ; votre consommation d'aliments, des qualités tels que la mémoire, l'appréciation de la vie, la satisfaction, la dépression ainsi que votre humeur.

« CLAMP » HYPERINSULINÉMIQUE-EUGLYCÉMIQUE

À votre arrivé nous prendrons votre poids et votre taille, vous irez à la toilette, puis vous serez installé dans un lit et un cathéter intraveineux (tube de plastique) sera placé dans une veine de votre bras. Un second cathéter, pour les prélèvements sanguins, sera placé dans une veine du dos de votre main qui elle, sera ensuite placée dans une boite chauffante pour la garder au chaud. On vous demandera par la suite de ne pas consommer de la nourriture ni aucune boisson quelconque autre que de l'eau jusqu'à la fin du test. Une demi-heure plus tard, nous débuterons les prélèvements sanguins puis nous commencerons à vous donner un liquide par l'intermédiaire du cathéter dans votre bras. Ce liquide est constitué de sucre marqué avec un isotope stable non radioactif. L'infusion du sucre marqué se poursuivra durant toute la durée du test. Une heure plus

tard, nous débuterons l'infusion d'insuline. L'insuline est une hormone naturelle produite par votre organisme. Son action principale consiste à diminuer le niveau sanguin de sucre. Pour éviter une diminution du sucre, nous vous procurerons une quantité de sucre dissoute dans l'eau par l'intermédiaire du cathéter. Cette solution (sucre + eau) est utilisée couramment dans les hôpitaux lorsque l'alimentation est fournie par les veines. Pour les trois heures suivantes, de petits échantillons de sang (approximativement ½ cuillerées à thé) seront prélevés à chaque 5 minutes pour mesurer votre niveau sanguin de sucre afin de pouvoir ajuster la quantité de sucre administrée. Un total de 12 cuillerées à thé sera prélevé. Pendant la durée du test, vous pourrez visionner un film de votre choix. Après le test, un repas vous sera servi.

BÉNÉFICES

Ce test nous aidera à déterminer votre prédisposition au diabète ainsi que votre capacité à utiliser le sucre.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Les prises de sang et l'infusion de liquide requièrent l'installation d'un tube dans une veine. Quelques inconforts mineurs peuvent être anticipés pendant la pose des tubes. Des ecchymoses, de l'inflammation et le blocage de la veine (thrombose) peuvent survenir lorsque les tubes sont installés. Il existe un faible risque d'infection. Le risque le plus important associé à l'infusion d'insuline (« clamp ») est l'hypoglycémie (taux de sucre bas). Un faible taux de sucre dans le sang peut générer de l'anxiété, augmenter votre rythme cardiaque et vous faire transpirer. Les conséquences potentielles sérieuses de l'hypoglycémie sont la perte de connaissance et convulsions. Un professionnel entraîné pour faire face à ces situations supervisera le test et les mesures fréquentes de votre taux de sucre minimiseront ces risques.

EAU DOUBLEMENT MARQUÉE

La méthode de l'eau doublement marquée est une technique relativement nouvelle pour estimer le nombre total de calories dépensées sur une base journalière, et ce pendant 10 jours. Cette méthode nous permet d'examiner votre dépense énergétique avant et après le programme de perte de poids. Nous vous demanderons de prendre un verre d'eau « lourde », marquée par deux substances naturelles, le deutérium (²Hydrogène) et le ¹⁸oxygène. Ces substances ne sont pas radioactives. En mesurant le rythme d'élimination de ces substances dans des échantillons d'urine périodiques, il nous est possible de mesurer la dépense énergétique totale.

BÉNÉFICES

Vous serez informé du nombre précis de calories que vous utilisez quotidiennement

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Il n'y a pas de danger associé à la consommation de cette eau.

ACCÉLÉROMÈTRE « RT3 TRI-AXIAL » :

Le « RT3 Tri-axial » est un accéléromètre de la taille d'un téléavertisseur que vous porterez à votre taille pendant trois jours, sur une base mensuelle, et ce pour la période de perte de poids et les 52 semaines d'observation. Cet appareil mesure les mouvements que vous effectuez dans les trois dimensions. Il permet de déterminer la quantité d'énergie (kcal) dépensée par vos mouvements sur la durée d'utilisation de l'appareil, soit 5 jours dans le cas de cette étude.

BÉNÉFICE

Les résultats du « RT3 Tri-axial » vous permet de connaître la quantité d'énergie que vous dépenser selon votre activité journalière.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Aucun inconvénient n'est associé au « RT3 Tri-axial ». Bien qu'il ne soit pas lourd (70 grammes avec batterie), il peut être inconfortable de le porter avec soi à tout moment pour une période donnée. Il ne peut toutefois pas causer de douleur et ne peut être utilisé dans l'eau.

INTERVENTION NUTRITIONNELLE

Durant la période de perte de poids, un programme nutritionnel vous sera enseigné, adapté à vos habitudes alimentaires en fonction d'un journal alimentaire de trois jours. Une nutritionniste certifiée dispensera des cours sur des habitudes alimentaires saines lors de classes (pour approximativement 1 ½ heure par séance) qui seront tenue tout au long de la période de six mois associée au programme de perte de poids. Ces cours sont facultatifs.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Le programme de perte de poids sera supervisé par un médecin, les classes seront dispensées par une nutritionniste certifiée, et les risques associés au programme de perte de poids sont minimes. Néanmoins, une incidence accrue de calculs vésiculaires lors de perte de poids rapide est présente. Cependant, ce phénomène se retrouve surtout en présence de régimes à très faible teneur en calories (<800 kcal/jour) ce qui n'est pas le cas dans notre programme. Il y a des chances de changement d'humeur pendant la perte de poids. Des études ont démontré autant des changements positifs (impression de bien-être) que négatifs (dépression et diminution de l'estime de soi) pendant des périodes de perte de poids.

BÉNÉFICES

Vous aurez l'occasion de développer des habitudes alimentaires saines, et d'améliorer votre composition corporelle avec les bénéfices qui y sont associés.

EXERCICE / ENTRAÎNEMENT MUSCULAIRE

Vous serez assignée aléatoirement (au hasard) à l'un des deux groupes expérimentaux; soit "restriction calorique seul" ou "restriction calorique + entraînement musculaire en force". Les participantes qui auront été sélectionnées pour participer au groupe "entraînement musculaire en force" s'entraîneront 3 jours non consécutifs par semaine dans une salle de musculation (ex: lundi, mercredi et vendredi) sous la supervision d'un spécialiste en conditionnement physique, tel que décrit antérieurement (Poehlman et al. 2000).

L'intensité de l'entraînement sera entre 70% et 80%, soit environ 10 répétitions par exercice. Chaque séance d'entraînement comprendra une période d'échauffement d'intensité légère sur bicyclette (5 minutes), suivie par une période d'étirements statiques de 10 minutes ciblant les principaux groupes musculaires qui seront mobilisées pendant la séance d'entraînement. Toutes les séances d'entraînement seront comptabilisées afin de suivre votre progression et pour réajuster la prescription d'exercice au besoin.

Les charges d'entraînement seront établies et réajustées au besoin pour que le nombre de répétitions de chacune des trois séries de chaque exercice ne dépasse pas 10. Une période de repos de 60 à 90 secondes sera accordée entre chaque série. Selon notre expérience

avec ce type de programme d'exercice, nous devrions avoir un taux d'abandon d'approximativement 15% à 20% à la fin de l'étude (Poehlman et al 2000).

Les charges seront par la suite progressivement augmentées lors des semaines 2 et 3 afin d'atteindre 70% à 80% du 1-RM (charge maximale déplacée une seule fois), et ce pour le reste de l'étude. Cette stratégie est utilisée afin de permettre une meilleure adaptation des participantes à l'entraînement et afin d'éviter les blessures pouvant être causées par un entraînement trop intensif en phase d'initiation.

BÉNÉFICES

L'entraînement en musculation permet d'augmenter la force et la masse musculaire en plus d'améliorer la capacité fonctionnelle des participants.

RISQUES ET INCONVÉNIENTS

Certaines douleurs musculaires et articulaires peuvent survenir suite à un entraînement en musculation. Cependant, ces douleurs sont passagères et les périodes de repos prévues sont suffisantes pour assurer une récupération adéquate. Des blessures musculaires et articulaires plus importantes peuvent également survenir suite à une mauvaise utilisation des équipements. Cependant, sous la supervision de personnel compétent ces risques sont considérablement réduits.

ÉVALUATION ET SUIVI DES PATIENTS (12 mois)

Nous proposons de faire un suivi post-intervention des participants suite au programme de recherche. Deux buts sont visés. Le premier but vise à offrir une continuité dans les services en permettant aux participants d'avoir le support nécessaire pour maintenir les acquis tandis que le second vise à suivre les variations du poids corporel suite au programme de perte de poids. Afin de réaliser ces objectifs, les participants seront aléatoirement divisés en deux groupes. Le premier groupe bénéficiant d'un suivi nutritionnel mensuel et le second groupe suivant un programme d'entraînement en musculation selon les modalités précédemment décrites

RISQUES ET INCONVÉNIENTS DE L'ÉTUDE

Vous serez supervisé par le personnel médical pendant toute la durée du protocole de recherche. Les tests vous seront expliqués en détails par le personnel en place avant chaque aspect de l'étude. Le programme de perte de poids sera supervisé par un médecin, les classes seront dispensées par une nutritionniste-diététiste certifiée. Les risques associés au programme de perte de poids sont minimes. Néanmoins, l'incidence de calculs vésiculaires lors de perte de poids rapide est accrue. Cependant, ce phénomène se retrouve surtout en présence de régimes à très faible teneur en calories (<800 kcal/jour) ce qui n'est pas le cas dans notre programme. Il y a des chances de changement d'humeur pendant la perte de poids. Des études ont démontré autant des changements positifs (impression de bien-être) que négatifs (dépression et diminution de l'estime de soi) pendant des périodes de perte de poids.

BÉNÉFICES DE L'ÉTUDE

La participation à cette étude vous offre la possibilité de subir un examen physique, d'obtenir de l'information sur votre tension artérielle et bilan sanguin, de passer un test aérobic maximal, ainsi que de recevoir des informations nutritionnelles et médicales reliées à l'étude. Vous aurez également l'opportunité de participer à un programme de perte de poids supervisé par une équipe médicale.

PERSONNES RESSOURCES

Dominique Garrel, md, cspq
Professeur titulaire
Directeur du Département de nutrition
(514) 343-6401
dominique.garrel@umontreal.ca
Pavillon Lilianne-de-Stewart
2405 Chemin de la Côte Ste Catherine
Montréal QC H3T 1A8

Rémi Rabasa-Lhoret, md endocrinologue, Ph. D.
Responsable de l'Unité Métabolique
Université de Montréal
Département de Nutrition
Faculté de Médecine
Pavillon Lilianne-de-Stewart
2405 Chemin de la Côte Ste Catherine
Montréal QC H3T 1A8
Local 2250
Téléphone : 514-343-7161

Personne ressource pour les questions concernant l'éthique :

Dr Vincent Castellucci
Président du Comité d'éthique de la recherche
Faculté de médecine
Université de Montréal
Tél. : (514)343-6300

CONFIDENTIALITÉ

Toutes les données recueillies dans cette étude seront codées par numéros d'identification qui vous seront assignés et qui seront seulement connus par les responsables du projet. Votre nom ne sera pas divulgué avec aucun résultat. Les résultats des analyses de sang ainsi que des mesures physiques (grandeur, poids, tension artérielle) obtenus dans cette étude seront partagés avec vous et transmis à votre médecin traitant suite à votre consentement écrit.

COÛTS ET COMPENSATION

Vous devrez défrayer les coûts reliés à votre transport au laboratoire et à l'institut. Le stationnement à l'institut et au laboratoire est gratuit pour tous les participants tout comme le seront tous les tests effectués. Aucune compensation financière ne sera versée au participant.

ARRÊT DU PROJET

SI DES INFORMATIONS NOUVELLES RELIÉES À CETTE ÉTUDES OU CES COMPOSANTES VENAIENT À COMPROMETTRE D'UNE FAÇON OU D'UNE AUTRE LA SÉCURITÉ ET LA SANTÉ DES PARTICIPANTS OU NE RESPECTERAIT PAS LES RÈGLES D'ÉTHIQUE, CETTE ÉTUDE SERAIT ARRÊTÉE IMMÉDIATEMENT.

LIBERTÉ DE CONSENTEMENT

JE RECONNAIS QUE MA PARTICIPATION À CE PROJET EST TOUT À FAIT VOLONTAIRE ET QUE JE SUIS LIBRE D'Y PARTICIPER. JE CERTIFIE QU'ON ME L'A EXPLIQUÉ VERBALEMENT, QU'ON A RÉPONDU À TOUTES MES QUESTIONS, QU'ON M'A REMIS DES NOTES EXPLICATIVES COMPLÉMENTAIRES ET QU'ON M'A LAISSÉ LE TEMPS VOULU POUR PRENDRE UNE DÉCISION.

ET

JE RECONNAIS ÊTRE LIBRE DE ME RETIRER EN TOUT TEMPS SANS QUE CELA NUISE AUX RELATIONS AVEC MON MÉDECIN ET LES AUTRES INTERVENANTS ET SANS PRÉJUDICE D'AUCUNE SORTE. DE PLUS, JE COMPRENDS QUE LES DONNÉES ET LES ÉCHANTILLONS ACCUMULÉS ANTÉRIEUREMENT SERONT UTILISÉS MÊME EN CAS DE RETRAIT

PARTICIPANT

TÉMOIN

SIGNATURE

SIGNATURE

JE CERTIFIE AVOIR EXPLIQUÉ AU SIGNATAIRE LES TERMES DU PRÉSENT FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ET LUI AVOIR CLAIREMENT INDIQUÉ QU'IL RESTE À TOUT MOMENT LIBRE DE METTRE UN TERME À SA PARTICIPATION AU PRÉSENT PROJET.

CHERCHEUR

DATE

~~_____
SIGNATURE~~

TOUTES LES INFORMATIONS SERONT CONSERVÉES EN LIEU SÉCURITAIRE À L'UNITÉ MÉTABOLIQUE DU DÉPARTEMENT DE NUTRITION DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

J'AUTORISE LA TRANSMISSION DES INFORMATIONS CONTENUES DANS MON DOSSIER À MON MÉDECIN DÉSIGNÉ

PARTICIPANT

TÉMOIN

SIGNATURE

SIGNATURE

DATE

SOUS-ÉTUDE

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Titre du projet de recherche : COMPARAISON DES PROFILS D'EXPRESSION GÉNÉRIQUE AVANT ET APRÈS UNE PERTE DE POIDS ET APRÈS UN REGAIN DE POIDS.

Investigateurs principaux : Rémi Rabasa-Lhoret MD. Ph.D., de l'Université de Montréal, Marie-Claude Vohl Ph.D, Louis Pérusse Ph.D., de l'Université Laval, et collaborateurs du Département de nutrition et de kinésiologie de la faculté de médecine de l'Université de Montréal.

Subventionné par les Instituts de recherche en santé du Canada.

1. Invitation à participer

Vous êtes invité à participer au projet de recherche mentionné ci-dessus dirigé par, Marie-Claude Vohl Ph.D., Louis Pérusse Ph.D., Dr Rémi Rabasa-Lhoret MD. Ph.D., celui-ci se déroulera dans le laboratoire de l'Unité métabolique de l'Université de Montréal et les laboratoires de l'Université Laval des chercheurs mentionnés.

2. Objectifs du projet de recherche

L'objectif de ce projet est de comparer à l'aide de techniques de la biologie moléculaire, le profil d'expression des gènes du tissu adipeux (graisse) abdominal sous-cutané. Les gènes fournissent les caractères héréditaires qui dirigent les activités des cellules. L'objectif est d'identifier les gènes qui pourraient être associés au développement de l'obésité et ses complications métaboliques chez les femmes obèses postménopausées.

3. Historique

Le développement de maladies complexes comme l'obésité et le diabète de type 2, est en partie régulé par des facteurs environnementaux et génétiques. Jusqu'à maintenant, plusieurs facteurs ont été étudiés en regard du risque de développer ces maladies. Parmi ceux-ci, on retrouve entre autres les habitudes de vie, le degré d'exercice physique et l'alimentation. Par contre, peu de gènes ont été associés au développement de ces affections communes dans les pays industrialisés. Il reste donc à identifier plusieurs facteurs génétiques pouvant influencer le risque de ces maladies, ainsi que le profil génique des sujets qui répondent et ceux qui ne répondent pas à la perte de poids ou encore ceux qui s'expose à la reprise de poids après un régime ou suite à la cessation du protocole d'intervention. La quantité de graisse se trouvant dans la région abdominale compte parmi les facteurs qui ont une influence possible sur le risque de maladies du cœur. De plus, certaines mutations génétiques sont associées à la distribution du tissu adipeux et aux complications métaboliques reliées à l'obésité. Grâce à ce projet, il sera donc possible de comparer le profil d'expression génique du tissu adipeux abdominal sous-cutané des femmes postménopausées au début et à la fin d'un programme de perte de poids ainsi qu'un an après la fin du programme. Pour ce faire, nous étudierons le tissu abdominal sous-cutané en prenant un échantillon, à l'aide d'une ponction au niveau de l'abdomen (tissu sous-cutané), réalisée à l'unité métabolique de l'université de Montréal. Aussi, les cellules blanches de votre sang seront prélevées, à partir d'une prise de sang faite lors de votre visite au laboratoire Médiclub. À partir de cet échantillon sanguin, l'ADN qui constitue votre code génétique, sera extrait.

SOUS-ÉTUDE

4. Protocole expérimental

Le recrutement se fera sur une base volontaire. La première biopsie adipeuse sera effectuée avant la perte de poids, la deuxième après le 6 mois de perte de poids et la troisième après la période de suivi de 12 mois. Ces trois biopsies se dérouleront à l'unité métabolique de l'université de Montréal. Le médecin en charge de cette technique vous expliquera en détail l'examen qui consistera premièrement : désinfection de la peau pour prévenir l'infection, puis anesthésie locale pour éviter la douleur, suivit du prélèvement au niveau de la graisse abdominale sous-cutanée. Ce dernier est réalisé à l'aide d'une aiguille qui sert à aspirer la graisse dans une seringue. Une ou deux piqûres seront réalisées afin d'obtenir 4 à 5 grammes de tissu adipeux. Cette procédure s'appelle une biopsie et est réalisée à 10 centimètre environ du nombril. L'expérience du Dr Rabasa-Lhoret repose sur plus de 200 biopsies du même type. Plusieurs mesures seront effectuées à l'aide de cet échantillon du tissu adipeux, en particulier nous mesurerons le niveau de fonctionnement des différents gènes.

5. Risques et inconforts

Les risques encourus lors de la biopsie sont entre autre un léger inconfort au début de la procédure lors de l'anesthésie locale (piqûre). La biopsie en elle même est indolore mais s'accompagne :

- a. D'un risque minime d'infection de la peau, qui pourrait nécessiter la prise d'antibiotiques.
- b. D'un risque minime de petit hématome. Celui ci survient quand un petit capillaire (vaisseau sanguin de très petite taille) est blessé lors de l'aspiration. Il disparaît spontanément en quelques jours.
- c. Enfin il existe un risque d'allergie au produit anesthésique. Cette allergie est très rare et généralement déjà connue des sujets car nous utilisons le même anesthésique que celui employé lors des soins dentaires.

6. Bénéfices

La participation à cette étude vous donnera accès à certaines informations à propos de votre risque de maladies cardiovasculaires et de votre bilan de santé. En participant vous nous aidez à mieux comprendre et traiter des maladies fréquentes comme l'obésité et le diabète.

7. Bénéfices

La participation à cette étude vous donnera accès à certaines informations à propos de votre risque de maladies cardiovasculaires et de votre bilan de santé.

8. Confidentialité

Vous ne serez pas identifié par votre nom ou tout autre élément permettant votre identification lors de la publication et la présentation des résultats de l'étude à la communauté scientifique. L'information sur les données cliniques ou génétiques demeurera confidentielle et ne vous sera pas transmise, ni même à une tierce personne.

9. Liberté de se retirer de l'étude

Si pour quelque raison que ce soit, vous désirez vous retirer de l'étude à quelque étape que ce soit, vous en êtes entièrement libre et ne subirez aucun préjudice. Après la biopsie, si vous décidez que vos tissus graisseux ou votre ADN ne doivent pas être utilisés à des fins de recherche, vous n'aurez qu'à contacter le responsable de l'étude, et le sang prélevé ainsi que les tissus et toutes les informations qui leur sont reliées, seront alors détruits.

SOUS-ÉTUDE

DÉCLARATION DE CONSENTEMENT

Titre du projet :

COMPARAISON DES PROFILS D'EXPRESSION GÉNIQUE AVANT ET APRÈS UNE PERTE DE POIDS ET APRÈS UN REGAIN DE POIDS.

J'ai pris connaissance de la description de ce projet de recherche. Il m'a été expliqué à mon entière satisfaction. Advenant le fait que j'aie des questions à poser concernant mes droits en tant que sujet de recherche, je peux m'adresser au médecin de l'équipe de recherche soit le docteur Rémi Rabasa-Lhoret, à l'Hôtel-Dieu de Montréal au numéro suivant :

Je comprends pleinement les procédures impliquées dans ce projet de recherche, incluant les risques potentiels, les inconforts et les bénéfices que ma participation peut me faire encourir. Je reconnais que ma participation est entièrement volontaire et je suis consciente du fait que je peux me retirer de l'étude ou refuser d'y participer en tout temps, sans causer de préjudice aux soins de santé à recevoir.

Je comprends que les résultats de cette étude seront éventuellement publiés et présentés à la communauté scientifique, mais que la confidentialité concernant mon identité et ma participation à l'étude sera respectée.

Je consens à participer à cette étude et je comprends que je recevrai une copie de ce formulaire dûment signé.

Signature du Sujet

Date

Signature d'un témoin

Date

~~Signature du Chercheur~~

~~Dr Rémi Rabasa-Lhoret, MD. Ph.D.~~

~~Directeur Unité Métabolique~~

~~Université de Montréal~~

Date

~~Signature du médecin~~

~~Dr Rémi Rabasa-Lhoret, MD. Ph.D.~~

~~Hôtel-Dieu de Montréal~~

Date

**APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE DE LA
FACULTÉ DE MÉDECINE (CERFM)**

Le Comité d'éthique a étudié le projet intitulé :

Étude sur les facteurs protégeant des complications associées à l'obésité

présenté par : Dr Rémi Rabasa-Lhoret

et considère que la recherche proposée sur des humains est conforme à l'éthique.

D^{re} Yvette Lajeunesse, présidente intérimaire

Date d'étude : 17 juin 2005

Date d'approbation : Modifié et approuvé le 26 janvier 2006

Numéro de référence : CERFM-67(05)4#169

N.B. Veuillez utiliser le numéro de référence dans toute correspondance avec le Comité d'éthique relativement à ce projet.

Le Comité comprend que le chercheur se conformera à l'article 19 de la Loi sur les services de santé et services sociaux.

Le chercheur doit solliciter le CERFM pour toutes modifications ultérieures au protocole ou au formulaire de consentement.

Formulaire de consentement

Titre: Étude sur les facteurs protégeant des complications associées à l'obésité (CAO) - Étude principale

Commanditaire: Génome Québec et fonds de démarrage de la fondation du CHUM accordé au D^r Rémi Rabasa-Lhoret pour la section réalisée à l'institut de cardiologie.

Investigateur principal : Rémi Rabasa-Lhoret M.D., Ph.D.

Collaborateurs : Dr Dominique Garrel M.D.
Centre Génétique Innovation – Université McGill
Assistants de recherche : Stéphanie Potvin Dtp., MSc.
et Jennifer Levasseur Inf BSc.

Étudiants : Marie-Ève Lavoie (candidate au doctorat),
Jonathan Fontaine (candidat à la maîtrise)
May Faraj et Anthony Karelis (post-doctorants)

Vous êtes invitée à prendre part volontairement à une étude de recherche. Avant de participer à ce projet, 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 un désordre chronique qui affecte environ 20% de la population et en particulier les femmes plus âgées. Malgré une quantité importante de masse grasse certains individus ne développent pas les problèmes généralement associés à l'obésité (hypertension, hypercholestérolémie, diabète et maladies du cœur). On les désigne comme des obèses métaboliquement en santé (MHO). L'objectif principal de cette recherche est d'étudier les facteurs qui confèrent cette protection à certains individus obèses. Pour ce faire, nous étudierons les gènes potentiellement protecteurs et les mettrons en lien avec votre profil hormonal, composition corporelle, dépense énergétique, condition physique, condition des artères, habitudes de vie, le statut psychosocial et l'historique de votre prise de poids. Pour un sous-groupe de participantes, nous voulons étudier les effets d'une perte de poids sur ces facteurs. Vous avez déjà passé le test dépistage (la première partie) et l'on sait que vous n'êtes pas diabétique et que vous répondez à tous les critères. Vous êtes donc invitée à prendre part à la suite de cette étude.

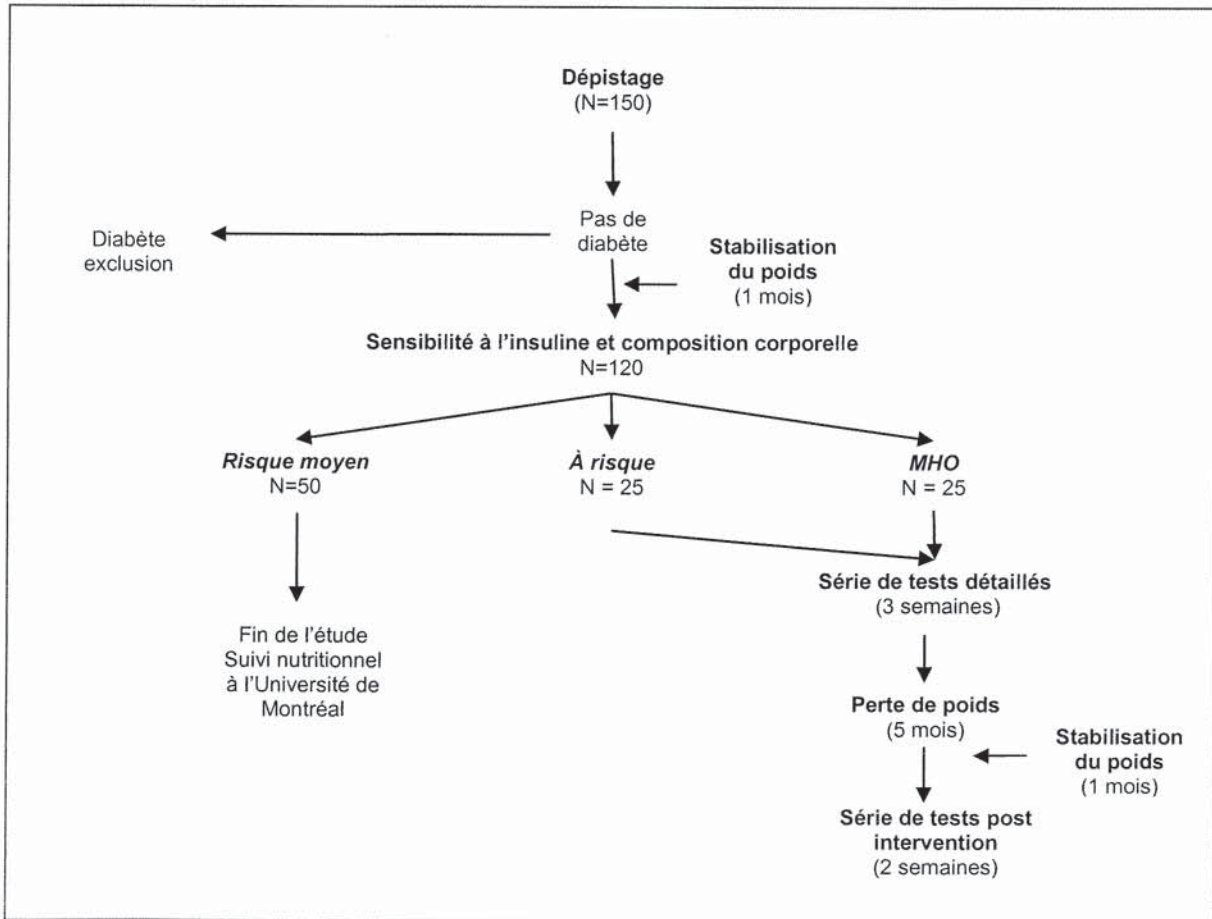
Nature du protocole

Votre participation à cette étude devrait durer, selon votre classification au test du clamp¹, 4 semaines ou 8 mois. 120 patientes participeront aux 4 premières semaines et environ cinquante poursuivront jusqu'au 8^{ème} mois. Pour les patientes qui ne se qualifieront pas pour l'ensemble du protocole un suivi nutritionnel sera offert sans frais.

L'étude est divisée en sept parties reprises en détail à la suite:

- A. Dépistage (fait précédemment)
- B. Stabilisation du poids corporel (4 semaines)
- C. Sensibilité à l'insuline et composition corporelle ce **test est déterminant** :
 - **Poursuite ou fin de l'étude**
- D. Série de tests détaillés (3 semaines)
- E. Perte de poids et stabilisation (6 mois)
- F. Série de tests post-intervention (2 semaines)

Design du protocole



¹ Ref : Page 3 Section C. Sensibilité à l'insuline et composition corporelle

B. Stabilisation du poids corporel

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 la majorité des examens faits aux sections C et D. Cette période se divise en trois visites, à une semaine d'intervalle, où l'on vous pèsera. À la première visite, une histoire médicale et de l'obésité ainsi qu'un examen physique complet seront faits par un des médecins impliqués dans l'étude. Aux visites 2 et 3 vous remplirez des questionnaires concernant votre alimentation, votre activité physique, votre état psychologique.

C. Sensibilité à l'insuline et composition corporelle

Cette partie de l'étude est déterminante, après cette visite nous serons en mesure de vous indiquer si vous vous qualifiez pour des tests plus détaillés. En fait, nos critères sont basés sur votre sensibilité à l'insuline, c'est à dire l'efficacité de votre organisme à utiliser l'insuline pour disposer du sucre dans votre sang. Dans cette étude, nous voulons comparer les femmes qui présentent une bonne sensibilité à l'insuline à celles qui sont plus résistante à l'insuline.

Celles dont l'organisme à une efficacité moyenne à utiliser l'insuline terminent l'étude après cette journée mais se voient offrir un suivi nutritionnel à la clinique de nutrition de l'Université de Montréal sans frais. Ce suivi comporte une évaluation nutritionnelle individuelle, deux cours de groupes sur les principes d'une saine alimentation et une rencontre individuelle avec une diététiste pour l'intégration de ces principes à vos habitudes alimentaires.

Au cours de cette visite d'environ 5 heures, vous passerez d'abord un scanner nommé *dual energy X-ray (DEXA)* afin de déterminer votre composition corporelle (densité osseuse, quantité de muscle et de gras). Vous devrez demeurer couchée sur une table d'examen, vêtue normalement, tandis qu'un rayon X à faible densité balayera votre corps pendant 10 minutes. Ensuite, nous déterminerons votre sensibilité à l'insuline par le test nommé *clamp hyperinsulinémique-euglycémique* (taux d'insuline élevé mais un taux de sucre dans le sang normal). Ce test mesure la façon dont l'insuline agit dans votre corps. Sur de grands groupes de sujets nous savons qu'une action réduite est associée à une augmentation du risque de diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires (infarctus, accident cérébro-vasculaire, etc.). Pour ce test vous devez être à jeun depuis 20h la veille et avoir suivi des consignes nutritionnelles et d'activité physique dans les 3 jours précédents. Après le DEXA, on 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 soit dans une couverture chauffante. Un des cathéters servira à prélever les échantillons sanguins et l'autre, à infuser le dextrose (sucre) et l'insuline. Pour les premières quarante minutes nous prendrons des prélèvements sanguins aux 20 minutes. Ensuite, nous débutons simultanément l'infusion d'insuline et de dextrose pour éviter une diminution du sucre dans votre sang. À partir de ce moment, nous dosons aux 10 minutes, pendant 3 heures, votre taux de sucre pour s'assurer qu'il est stable. Au total une quantité d'environ 196 ml de sang (un peu plus d'une demi-tasse) sera prélevée. Pendant le test, vous devrez demeurer couchée, mais si vous le désirez, vous pourrez boire de l'eau. Dans les minutes qui suivent la fin du test, votre organisme reprend ses

fonctions habituelles et vos taux d'insuline et de glucose reviennent à la normale. Nous nous assurons de ce retour à la normale en vérifiant votre taux de sucre et en vous servant un repas avant votre départ.

Les 25 patients dont l'organisme dispose du sucre le plus rapidement et les 25 dont l'organisme dispose du sucre le moins rapidement au cours du clamp se qualifient pour les étapes suivantes.

D. Série de tests détaillés

Cette partie de l'étude nous permettra d'évaluer précisément votre composition corporelle, votre dépense énergétique, votre condition physique, votre alimentation et l'état de vos artères. Elle se déroule sur une période d'environ 3 semaines. Si vous vous qualifiez pour la suite, une rencontre aura lieu environ une semaine après le clamp. Cette visite, où vous devez être à jeun, débutera par une calorimétrie (mesure dépense énergétique de repos par votre respiration). Dès votre arrivée, vous vous coucherez dans un lit et un casque de plexiglas, alimenté en air frais, sera placé sur votre tête. Vous resterez allongée dans un état calme pour 40 minutes. Ensuite, pour étudier vos gènes (ADN) du tissu adipeux nous ferons une biopsie. Pour ce faire, le médecin en charge de cette technique désinfectera d'abord votre peau et pratiquera une anesthésie locale sur votre abdomen. Une fois l'anesthésie effective, le médecin prélèvera à l'aide d'une aiguille et d'une seringue 4 à 5 grammes de graisse par aspiration. Deux piqûres à environ 10 centimètres du nombril seront nécessaires pour réaliser la biopsie. Après la biopsie nous vous servirons une collation. Vers 11h00, vous débuterez le test de l'eau doublement marquée pour estimer votre dépense calorique quotidienne (dépense de repos + dépense reliée à la digestion + dépense reliée à l'activité physique). Vous devrez fournir un échantillon d'urine et nous vous demanderons de boire un verre d'eau marquée par deux substances naturelles, le deutérium (2 hydrogènes) et le 18 oxygènes. Ces substances ne sont pas radioactives. Le lendemain, sur l'heure du dîner, vous viendrez à l'université pour fournir un échantillon d'urine et nous vous remettrons un journal alimentaire de trois jours à remplir.

Dix jours plus tard, vous reviendrez à l'université pour fournir le dernier échantillon d'urine pour le test de l'eau doublement marquée. À cette visite vous passerez aussi un test qui sert à mesurer l'habileté de votre corps à consommer de l'oxygène pendant un exercice qui est un reflet de votre forme cardiovasculaire (VO₂max). Vous serez sur un vélo stationnaire ou vous devrez maintenir une vitesse constante (environ 10-15 minutes). À tous les deux minutes le niveau de difficulté sera augmenté jusqu'à ce que vous soyez fatiguée. Durant le test, vous respirerez dans un appareil buccal en caoutchouc afin de mesurer votre consommation d'oxygène, votre tension artérielle et l'activité de votre cœur.

Durant cette partie d'étude, vous aurez à passer une tomographie (scanner) à l'hôpital St-Luc afin de déterminer combien de graisse se situe au niveau de l'abdomen ainsi que sa répartition (directement sous la peau comparativement à la graisse située au contour des viscères) et des cuisses. Pendant ce test, vous serez allongée avec les bras étendus au-dessus de votre tête pour environ 15 minutes. Des mesures seront prises au niveau de l'abdomen, du nombril et des cuisses par un appareil à rayon X.

D. Série de tests détaillés (suite)

Vous aurez aussi une visite à *l'Institut de Cardiologie de Montréal* ou vous passerez des tests pour évaluer la santé de vos artères. Cette portion de l'étude se faisant dans une autre institution, elle nécessite un formulaire de consentement indépendant comportant tous les détails. Cette section de l'étude nécessite 1 visite d'une durée de 4 heures pour réaliser les tests suivants : prise de sang (25 ml), échographie brachiale et une résonance magnétique.

E. Perte de poids et stabilisation

Cette période s'échelonne sur 6 mois où vous aurez à venir à l'université toutes les 2 semaines pour les 5 premiers mois puis toutes les semaines durant le dernier mois. Au cours de ces rencontres, on vous pèsera et vous rencontrerez une diététiste certifiée afin de vous enseigner un programme nutritionnel adapté à vos besoins et à vos habitudes alimentaires. Les 5 premiers mois servent à perdre au moins 10 % de votre masse corporelle et le dernier mois permettra de stabiliser votre poids en acquérant des habitudes alimentaires saines pour le maintien de votre perte de poids. Un contact téléphonique sera fait les semaines où vous ne viendrez pas à l'université. La diète est une diète équilibrée comportant tous les groupes d'aliments et conforme aux recommandations de Santé Canada.

F. Série de test post-intervention

Le but de cette partie est d'évaluer les effets de la perte de poids. Pour ce faire, vous passerez certains tests et questionnaires décrits aux sections B et C. En résumé, au cours d'une visite d'environ 5 heures, où vous devez être à jeun, vous repasserez d'abord le *DEXA-scan* afin de déterminer les changements dans votre composition corporelle et ensuite, nous réévaluerons votre sensibilité à l'insuline par le *clamp hyperinsulinémique-euglycémique*. Une autre visite de 3 heures où vous devez être à jeun servira à mesurer à nouveau votre dépense énergétique de repos par la *calorimétrie* et de voir les changements au niveau du tissu adipeux avec une autre *biopsie*. Vous aurez aussi à repasser une tomographie à l'hôpital St-Luc et à retourner à l'Institut de Cardiologie de Montréal pour réévaluer vos artères (prise de sang et échographie brachiale).

Résumé des visites au cours de l'étude

Visite	Calendrier	Description de la visite	Durée
DÉPISTAGE (DÉJÀ RÉALISÉ)			
1	Temps 0	Formulaire de consentement. Prise de sang, poids, taille, tension artérielle, tour de taille. Questionnaires. Les résultats ont montré que vous n'étiez pas diabétique	2h30
STABILISATION			
2	1 sem	Formulaire de consentement. Examen médical et histoire de poids.	1h30
3	2 sem	Poids. Questionnaires. Journal alimentaire.	30 min
4	3 sem	Poids. Questionnaires.	30 min
SENSIBILITÉ À L'INSULINE ET COMPOSITION CORPORELLE			
5	4 sem	Dexa-scan. Clamp. Test de classification, détermine la suite	5h00
SÉRIE DE TESTS DÉTAILLÉS (POUR LES PATIENTS QUI SE QUALIFIENT)			
6	5 sem	Eau doublement marquée jour 0, calorimétrie indirecte et biopsie du tissu adipeux. Poids.	3h00
7	5 sem+1j	Eau doublement marquée jour 1, remise du journal alimentaire à remplir. Poids.	1h00
8	7 sem	Eau doublement marquée jour 10, VO2max. Poids.	2h00
CT-scan	em 4 et 8	CT-Scan (Hôpital St-Luc)	2h00
Cardio	Entre sem 4-8	Prise de sang. Échographie brachiale et résonance magnétique. (Institut de cardiologie de Montréal)	3h00
INTERVENTION POUR LA PERTE DE POIDS			
9	9sem	Évaluation et intervention nutritionnelle	45 min
10	11 sem	Intervention nutritionnelle (mois 0,5)	45 min
11	13 sem	Intervention nutritionnelle (mois 1)	45 min
12	15 sem	Intervention nutritionnelle (mois 1,5)	45 min
13	17 sem	Intervention nutritionnelle (mois 2)	45 min
14	19 sem	Pesée et intervention si nécessaire (mois 2,5)	10 min
15	21 sem	Intervention nutritionnelle (mois 3)	45 min
16	23 sem	Pesée et intervention si nécessaire (mois 3,5)	10 min
17	25 sem	Intervention nutritionnelle (mois 4)	45 min
18	27 sem	Pesée et intervention si nécessaire (mois 4,5)	10 min
19	29 sem	Fin perte de poids et début stabilisation (mois 5)	45 min
20	30 sem	Stabilisation du poids sous supervision	15 min
21	31 sem	Stabilisation du poids sous supervision	15 min
22	32 sem	Stabilisation du poids sous supervision	15 min
SÉRIE DE TESTS POST-INTERVENTION			
23	33 sem	Dexa-scan. Clamp. Poids, taille, tension artérielle, tour de taille.	5h00
24	34 sem	Calorimétrie indirecte et biopsie du tissu adipeux. Questionnaires.	3h00
CT-scan	33-35 sem	CT-Scan (Hôpital St-Luc)	2h00
Cardio	33-35 sem	Prise de sang. Échographie brachiale. (Institut de cardiologie de Montréal)	1h00

Risques et inconvénients

Votre participation à l'étude comporte quelques risques

Clamp

Pour ce test de mesure de la sensibilité à l'insuline, 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 organisme 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 10 minutes et que l'objectif du test est de maintenir votre taux de sucre à une valeur normale. 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 2003-2004 nous avons réalisé plus de 100 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.

DEXA-scan et tomographie

Le seul risque de ces tests se situe au niveau de l'exposition aux rayons X. Cette exposition se chiffre à 0,03 millirem pour le DEXA, ce qui est inférieur à l'exposition ambiante naturelle pour une journée et de 1,12 millirem pour la tomographie qui représente moins que le dosage maximum permis de 5 millirem par année. Le médecin de l'étude s'assurera que votre total d'exposition aux radiations pour l'année en cours ne dépasse pas le maximum permis.

Calorimétrie

Les inconvénients de ce test sont associés aux personnes souffrant de claustrophobie, le casque de plexiglas étant un espace restreint, ainsi que l'importance de demeurer totalement inactif pendant toute la durée des mesures soit 40 minutes. Le débit d'air frais circulant sous le casque est 3 à 5 fois supérieur aux besoins et le casque peut être ôté à tout moment puisqu'il est seulement posé sur vous.

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 50% 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 en 5 à 10 jours. Le risque d'hématome nécessitant un acte médical complémentaire est minime.
- Perte de souplesse de la peau au site de la biopsie. Cette complication survient chez moins de 10% des sujets et disparaît en 1 à 2 mois

- Infection de la peau (risque minime), qui pourrait nécessiter la prise d'antibiotique.
- Allergie au produit anesthésique (même utilisé pour les soins dentaires). Nous vérifierons avec vous le risque d'allergie avant la procédure.

Au cours des années 2003-2004 nous avons réalisé plus de 50 biopsies, environ 30% des sujets ont présenté un hématome.

VO2max

Les risques associés à ce test sont l'essoufflement, le souffle court, fatigue, inconfort musculaire local. Un rythme cardiaque irrégulier ou même des complications cardiaques peuvent survenir lors d'efforts intenses. Comme mesure préventive, vous serez suivi à l'aide d'un électrocardiogramme pour mesurer l'activité de votre cœur et le test sera arrêté si des anomalies surviennent. Le personnel de recherche est certifié en réanimation cardiorespiratoire et l'équipement médical d'urgence est disponible. Malgré l'intensité associée à ce test, les risques de troubles cardiaques sont improbables. Les arrêts cardiaques sont extrêmement rares (<1 en 10 000 tests) chez les individus sans antécédents de maladies cardiaques.

Intervention nutritionnelle

Une incidence accrue de calculs vésiculaires lors de perte de poids rapide est présente. Cependant, ce phénomène se retrouve surtout lors de régimes à très faible teneur calorique (<800kcal/jour) ce qui n'est pas le cas dans cette étude. 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

Un des risques associés au projet de recherche est lié à la divulgation des résultats ou de votre participation à des tiers. Le simple fait de participer à des projets de recherche en génétique pourrait dans certains cas modifier vos conditions d'assurabilité (assurance-vie, invalidité ou santé) ou d'obtenir certains emplois, de même que celles de votre famille. De plus, vous n'êtes tenu d'informer votre assureur de votre participation à cette étude que s'il vous en fait la demande.

Puisque le projet de recherche concerne la génétique des personnes obèses, il se peut que la diffusion des résultats généraux vous associe à ces gènes même si vous en êtes pas porteur, et que l'on vous identifie comme une personne à risque par le fait que vous êtes membre de ce groupe.

Enfin 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 d'en d'autres cas pourrait modifier vos conditions d'assurabilité.

Bénéfices

La participation à cette étude vous offre la possibilité d'obtenir de l'information sur plusieurs paramètres de votre santé : votre bilan biologique, votre condition physique, votre dépense énergétique, votre composition corporelle, 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 remettons 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.

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 la Régie d'assurance-maladie du Québec. Cependant, en signant le présent formulaire vous ne renoncez à aucun des droits garantis par la loi.

Critères d'exclusion

Vous avez consenti et vous avez rencontré les critères d'éligibilité de la première partie de l'étude (dépistage). Les résultats de laboratoire obtenus, permettront de déterminer votre éligibilité pour la suite.

- Valeurs biologiques *anormales*: glycémie à jeun >7.0 mmol/L, pression artérielle >160/100 mmHg, cholestérol total >7.8 mmol/L, triglycérides >4.5 mmol/L, AST ou ALT > 3 fois la limite supérieure, Hb < 100 g/L, créatinine > 135 umol/L

Ces valeurs nécessitent une prise en charge médicale à court terme que nous organiserons en collaboration avec votre médecin traitant. Ces valeurs ne sont pas compatibles avec la réalisation de l'étude.

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 identifiées 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 du comité d'éthique de la recherche de la faculté de médecine de l'Université 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 pourront transmettre les résultats des tests à votre médecin traitant.

Les échantillons obtenus seront détruits à la fin du projet, après analyse et publication des résultats. Selon les normes en vigueur, les données doivent être conservées pour une durée de 25 ans pour fin de vérification. En cas de l'arrêt de l'étude les échantillons seront détruits et les données conservées pour fin de vérification ultérieure (25 ans).

CLAUSE de GÉNÉTIQUE

Nous protégerons la confidentialité des échantillons en leur assignant un code spécifique. Votre échantillon d'ADN ne sera pas identifié mais un code permettra de vous lier à l'échantillon. Le décodage ne peut cependant être fait que par le chercheur principal et par une seule personne désignée par ce dernier.

Des échantillons de votre ADN seront conservés à l'Université de Montréal, sous la responsabilité de Dr Rémi Rabasa-Lhoret et au centre de Génétique Innovation de l'Université McGill sous la responsabilité de Génome Québec pour la durée du projet de recherche (3,5 ans). À la fin du projet de recherche, si vous acceptez, votre échantillon sera rendu anonyme et pourra servir à d'autres recherches sur l'obésité, le syndrome métabolique et ses complications (diabète et maladies cardiovasculaires). Chaque nouveau projet impliquant ces échantillons devra recevoir l'aval du Comité d'éthique à la recherche. Ces recherches pourraient impliquer l'envoi des échantillons à d'autres chercheurs, même à l'extérieur de nos institutions. Cependant, il sera impossible de vous identifier. En aucun cas, ces échantillons ne peuvent être vendus à qui que ce soit (ex. industrie, chercheur)

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 affecte les traitements auxquels vous avez droit ni ne nuise aux relations avec votre médecin. Vous pouvez demander la destruction de vos échantillons jusqu'à l'étape d'anonymisation. Le chercheur s'engage à vous faire savoir tout nouveau développement qui pourrait influencer votre décision de participer à l'étude.

Indemnité

Aucune compensation financière n'est prévue pour le protocole. Vous devrez défrayer les coûts reliés à votre transport jusqu'au laboratoire. Le stationnement est gratuit pour toutes les participantes tout comme le seront les tests effectués.

Possibilités de commercialisation

L'analyse de votre échantillon d'ADN pourrait contribuer à la création de produits commerciaux, par exemple des médicaments contre l'obésité. 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 :

- Le D^r Rémi Rabasa-Lhoret au _____ . Vous pouvez obtenir de l'aide médicale 24 heures/24 en téléphonant au service de messages aux médecins du CHUM au _____. Le service des messages peut joindre le D^r Rabasa-Lhoret en tout temps.
- Les coordonnatrices de l'étude :
 - o Stéphanie Potvin :
 - o Jennifer Levasseur :

Vous pouvez communiquer avec le bureau de l'ombudsman de l'Université de Montréal pour obtenir des renseignements éthiques ou faire part d'un incident ou formuler des plaintes ou des commentaires au _____

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	

Après ce projet de recherche, je désire que mes échantillons soient :

Anonymisés :
Initiales du patient : _____

Détruits :
Initiales du patient : _____

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 ^r Rémi Rabasa-Lhoret ou _____
Signature du chercheur	
Date	

Distribution du formulaire de consentement

- Remettre une copie originale au patient.
- Garder une copie originale aux dossiers du chercheur.

Formulaire de consentement

Titre : **EFFETS D'UNE INSULINE ANALOGUE BASALE SUR LA COMPOSITION CORPORELLE, LE GRAS EPICARDIQUE ET LE METABOLISME ENERGETIQUE.**
Effects of basal insulin analogue detemir on body composition, epicardial fat and energy metabolism

Commanditaire : Initiative d'investigateur

Investigateur principal : **Rémi-Rabasa-Lhoret MD, PhD**
Co-Investigateurs: Hortensia Mircescu MD
Robert Dufour, MD
Pierre Larochelle, MD
Agnès Räkel, MD MSc

Vous êtes invitée à prendre part volontairement à une étude de recherche. Avant de participer à ce projet qui se déroulera à l'Institut de Recherche Clinique de Montréal (IRCM), 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 assistantes.

Introduction et objectifs de l'étude

L'initiation de l'insuline au coucher dans le traitement du diabète de type 2 est nécessaire lorsque les hypoglycémiantes oraux (médicaments contre le diabète) ne suffisent plus pour contrôler la glycémie (le taux de sucre dans le sang). Le début du traitement à l'insuline provoque souvent une prise de poids involontaire rendant ainsi le contrôle plus difficile de certains paramètres de la santé cardio-vasculaire (ex : lipides sanguins, tension artérielle). Cependant, la prise de poids n'est pas uniforme entre les différentes insulines disponibles sur le marché. Les mécanismes en cause dans cette prise de poids ne sont pas clairement définis.

L'objectif principal de cette étude est donc de comprendre pourquoi et comment l'organisme emmagasine ce surplus de poids et d'évaluer les différences entre deux insulines sur le marché. Pour ce faire, au moment de

la mise sous insuline (Lantus™ ou Détémir™) et après six mois de traitement, nous étudierons certains paramètres de la composition corporelle (poids, masse grasse, masse musculaire, tour de taille et tour de hanche), du contrôle du diabète (HbA1C, glycémie à jeun et fréquences des hypoglycémies), de la dépense énergétique, des apports énergétiques et de la santé cardiovasculaire (gras au niveau du cœur).

Nature du protocole

Votre participation à cette étude devrait durer **6 mois**. Environ 100 patients participeront à cette étude à la **Plateforme de Recherche en Obésité, Métabolisme et Diabète (PRO-MD)** de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal.

Cet essai clinique est une étude randomisée. C'est-à-dire, si vous décidez de participer, vous serez « assigné au hasard » dans l'un des deux groupes de traitement à l'insuline. Vous avez une chance égale de recevoir soit l'insuline Détémir™ (Levemir) de NOVO Nordisk, soit l'insuline Lantus™ (Glargine) de Sanofi-Aventis. Vous demeurerez dans le groupe choisi au hasard pour la durée complète de l'étude.

Déroulement de l'étude

Au cours d'une **première visite** d'environ 2h30, nous vous ferons un prélèvement sanguin (9ml) afin de vérifier le contrôle de votre diabète. Vous devrez être à jeun pour une période de 12 heures avant la visite. Vous recevrez un accéléromètre qui devra être porté sur le bras, durant au moins 5 jours. Il permettra d'évaluer votre dépense énergétique. L'appareil peut être retiré seulement lorsque vous devez être sous l'eau (douche, baignade,...). Nous vous remettrons aussi un journal alimentaire (de trois jours) à remplir pendant la période où vous porterez l'accéléromètre, il permettra d'évaluer vos apports énergétiques.

De plus, un membre du personnel de l'étude passera en revue les moyens de maîtriser votre glycémie, les directives pour prendre des mesures de la glycémie et le carnet pour y inscrire les résultats. Il verra avec vous les signes et symptômes d'hypoglycémie afin que vous puissiez les reconnaître rapidement. Vous devrez noter tous les épisodes où vous ressentez et/ou notez une baisse de votre taux de glycémie dans un carnet de suivi.

À votre 2^e visite, nous noterons votre grandeur, votre poids, votre tour de taille et de hanche. Une prise de sang d'environ 6 ml sera faite pour déterminer le contrôle de votre diabète avant l'initiation de l'insuline. Nous réviserons avec vous votre journal alimentaire complété. Le médecin de l'étude vous questionnera sur votre histoire médicale, familiale et personnelle et sur les médicaments que vous prenez. Cette visite d'environ 4h comportera aussi les deux tests suivants:

- Un scanner nommé **dual energy X-ray (DEXA)** afin de déterminer votre composition corporelle (quantité de muscle et de gras). Vous devrez demeurer couchée sur une table d'examen, vêtue normalement, tandis qu'un rayon X à faible densité balayera votre corps pendant 10 minutes.
- Une **échographie cardiaque** afin d'évaluer la quantité de masse grasse qui se trouve autour de votre cœur (gras épicardique). Pour ce faire, vous devrez demeurer couché confortablement sur votre côté gauche pour environ 15 à 30 minutes. Pendant ce temps, un technicien passera une sonde sur votre poitrine afin d'obtenir des images de votre cœur en mouvement.

C'est à partir de cette visite que vous **débuterez votre traitement à l'insuline** (injection avant le coucher). Un membre du personnel de l'étude vous enseignera comment vous donner votre insuline et gérer vos quantités d'insuline selon vos résultats de glycémie. De plus, il reverra avec vous les consignes concernant les hypoglycémies.

Au cours de la première semaine de traitement à l'insuline (Jour 1, 3 et 7) un membre du personnel de l'étude vous contactera au moins deux fois par téléphone et vous aurez à venir au moins une fois à la clinique de l'IRCM. Le type de visite (au site ou téléphonique) sera déterminé selon votre adaptation au traitement et vos besoins. Lors de ces visites on s'informerait de vos glycémies et doses d'insuline, on reverrait les consignes concernant les hypoglycémies et les injections, on discuterait de tous les problèmes rencontrés et questions que vous pourriez avoir. Par la suite, **nous vous contacterons par téléphone au moins une fois par semaine** pour prendre note de vos glycémies et doses d'insuline et discuter de tous les problèmes rencontrés et questions que vous pourriez avoir.

Après 3 mois, vous reviendrez à la clinique pour une visite de suivi (2h00). Au cours de cette visite, nous noterons votre poids, votre tour de taille et de hanche. Une prise de sang d'environ 5 ml sera prise pour déterminer le contrôle de votre diabète. Vous rencontrerez le médecin de l'étude pour une visite médicale de suivi de votre diabète. Finalement, on s'informerait de vos glycémies et doses d'insuline, reverrait les consignes concernant les hypoglycémies et les injections, discuterait de tous les problèmes rencontrés et questions que vous pourriez avoir.

Au cours des trois mois suivants, nous vous contacterons par téléphone au moins **une fois par deux semaines** pour prendre note de vos glycémies et doses d'insuline et discuter de tous les problèmes rencontrés et questions que vous pourriez avoir.

À la visite finale (6 mois), dans le but d'évaluer l'effet de l'insuline sur les divers paramètres, vous devrez repasser les tests faits avant le début du traitement soit :

- Prise de sang 9ml (à jeun pour une période de 12 heures avant la visite).
- Accéléromètre (au moins 5 jours).
- Journal alimentaire (trois jours).
- Poids, votre tour de taille et de hanche.
- Dexa-Scan
- Échographie cardiaque

Il faut prévoir environ 4h pour cette visite. Vous rencontrerez le médecin de l'étude pour une visite médicale de suivi de votre diabète. Finalement, on s'informerait de vos glycémies et doses d'insuline et discuterait de tous les problèmes rencontrés et questions que vous pourriez avoir.

Tout au long de votre participation à l'étude :

- Vous devrez noter quotidiennement dans un journal les résultats de deux glycémies et des doses d'insuline injectées à chaque soir.
- Noter tous les épisodes où vous ressentez une baisse de votre taux de glycémie sur un carnet de suivi. Vous devrez communiquer avec le personnel de l'étude si vous présentez des symptômes d'hypoglycémie ou si la mesure de votre glycémie par prélèvement d'une goutte de sang au bout du doigt est faible plus de 2 fois entre les visites ou si ces symptômes exigent que vous receviez des soins d'une autre personne.
- Advenant que vous notiez des mesures élevées de la glycémie que vous ne comprenez pas, vous devez téléphoner à un membre du personnel de l'étude. Le personnel de l'étude pourra alors augmenter la quantité d'insuline que vous recevez. On peut également vous demander de vous retirer de l'étude.

Risques et inconvénients

Votre participation à l'étude comporte peu de risques associés

Avec l'insuline :

- Éruption cutanée au point d'injection
- Atrophie cutanée au point d'injection (lipodystrophie)
- Réactions allergiques
- Hypoglycémie (taux faible de glucose dans le sang)
 - Certains des signes d'une hypoglycémie sont : La faim, des battements de cœur élevés, la transpiration, des étourdissements, une sensation de tête légère, des tremblements, des nausées, des vomissements, de la confusion mentale, de la somnolence et plus rarement : coma, convulsions et décès.

Risques et inconvénients (procédures)

Echographie cardiaque

Il n'y a pas de risques associés à l'échographie cardiaque.

DEXA-scan

Le risque de ce test se situe au niveau de l'exposition aux rayons X. Cette exposition 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 total d'exposition aux radiations pour l'année en cours ne dépasse pas le maximum permis.

Prise de sang (analyses sanguines et profil biochimique)

Le prélèvement sanguin est routinier et sera effectué par un personnel compétent. Cette procédure pourrait tout de même causer un léger inconfort. Des ecchymoses (bleus) ou plus rarement des étourdissements (malaise vagal) peuvent survenir.

Accéléromètre

Il n'y a pas de risques associés au port de l'accéléromètre. Les sujets peuvent éprouver un léger inconfort durant le sommeil et de légères irritations de la peau.

Bénéfices

La participation à cette étude vous offre la possibilité d'obtenir de l'information sur plusieurs paramètres de votre santé : votre bilan biologique, votre dépense énergétique, votre composition corporelle, des éléments de votre santé cardiovasculaire. Vous aurez l'opportunité d'avoir un suivi personnalisé pour le contrôle de vos glycémies. Nous espérons aussi que les résultats obtenus nous permettront de faire avancer l'état de nos connaissances dans le domaine du diabète et éventuellement d'en faire profiter la société.

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 la Régie d'assurance-maladie du Québec. Cependant, en signant le présent formulaire vous ne renoncez à aucun des droits garantis par la loi

Confidentialité

Durant votre participation à cette étude, le médecin de l'étude ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires à la bonne conduite de l'étude seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans vos dossiers médicaux concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests, examens et procédures que vous aurez à subir lors de cette étude. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous ces renseignements recueillis au cours de l'étude demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité de ces renseignements, vous serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le médecin de l'étude.

Le chercheur utilisera les données de l'étude à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques de l'étude décrits dans le formulaire de consentement.

Les données de l'étude en elles-mêmes ou combinées aux données provenant d'autres projets, pourront notamment être partagées avec les organismes réglementaires canadiens ou d'autres pays, avec d'autres médecins participant au projet et avec le Comité d'éthique de la recherche de l'IRCM. Ce transfert d'information implique que vos données pourraient être transmises dans des pays autres que le Canada. Le commanditaire respectera les règles de confidentialité décrites dans le formulaire d'information et de consentement, et ce, dans tous les pays. Les données de l'étude seront conservées pendant 25 ans par le chercheur responsable de l'étude de recherche et par le commanditaire.

Aucune publication ou communication scientifique ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux pourront être consultés par une personne mandatée par le Comité d'éthique de la recherche de l'IRCM, par une personne mandatée par le ministre de la Santé et des Services sociaux, par des organismes gouvernementaux de santé autorisés, tels que Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier l'exactitude des renseignements recueillis, de faire rectifier ou supprimer des renseignements périmés ou non justifiés et de faire des copies, et ce, aussi longtemps que le médecin de l'étude, l'établissement ou l'institution de recherche détiennent ces informations. Cependant, afin de préserver l'intégrité scientifique de l'étude, vous n'aurez accès à certaines de ces informations qu'une fois l'étude terminée.

Liberté de participation et de retrait

La participation à cette étude est volontaire et vous pouvez refuser d'y participer ou vous en retirer sans que cela ne vous pénalise ou ne vous fasse perdre les avantages auxquels vous avez normalement droit. Si vous ne souhaitez pas participer à l'étude ou si vous vous en retirez, cela n'influera pas sur votre traitement actuel ou futur.

Vous n'avez qu'à en aviser le médecin ou l'infirmière de l'étude, qui vous retirera de l'étude. Le médecin de l'étude vous demandera toutefois de vous rendre à une dernière visite pour fermer votre dossier relativement à l'étude. Le médecin de l'étude peut aussi mettre fin à votre participation à l'étude en tout temps, peu importe votre consentement.

De plus, il n'est pas nécessaire de participer à cette étude pour recevoir un traitement le contrôle de votre diabète. Le médecin de l'étude pourra discuter de ces options avec vous.

Compensation financière

Vous ne recevrez aucune compensation financière pour votre participation à cette étude. Nous nous engageons à vous rembourser les dépenses de déplacement qui serait occasionnée par votre participation à cette étude, par exemple le stationnement de votre voiture, sur présentation de factures.

Financement de l'étude

Le chercheur principal de cette étude a reçu une subvention sans restriction de la compagnie NovoNordisk pour mener à bien le projet de recherche.

Personnes ressources

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

En ce qui concerne l'étude : Dr **Rémi Rabasa-Lhoret** ou **Sylvie Blaquièr** au : _____

En ce qui concerne vos droits à titre de participant à l'étude : Dr Madeleine Roy au .

Les renseignements concernant l'étude seront inclus dans la base de données d'un registre (clinicaltrials.gov). Ces renseignements n'identifieront aucun patient personnellement.

Arrêt du projet

SI DE NOUVELLES INFORMATIONS LIÉES À CETTE ÉTUDE OU CES COMPOSANTES VENAIENT À COMPROMETTRE D'UNE FAÇON OU D'UNE AUTRE LA SÉCURITÉ ET LA SANTÉ DES PARTICIPANTS OU NE RESPECTERAIENT PAS LES RÈGLES D'ÉTHIQUE, CETTE ÉTUDE SERAIT ARRÊTÉE IMMÉDIATEMENT.

Consentement

Je peux refuser de prendre part ou je peux me retirer de cette étude en tout temps sans mettre en péril mes soins de santé. Si je poursuis ma participation à l'étude, je serai avisé de tout nouveau renseignement et développement importants qui m'ont été communiqué après le moment où j'ai donné mon consentement original.

J'ai lu le présent formulaire et je comprends toutes les informations contenues dans ce formulaire de consentement. J'ai posé les questions et j'ai reçu les réponses à l'égard de sujets ou de propos que je n'avais pas compris. Je comprends les exigences et les risques liés à cette étude. J'autorise l'accès à mon dossier médical, tel qu'expliqué dans ce formulaire de consentement.

Il m'a été autorisé de prendre ce formulaire de consentement et de le réviser à mon domicile à des fins de discussion. Mon consentement n'a pas été forcé ou influencé de quelle que manière que ce soit. Je consens à participer à cette étude de recherche. À la suite de ma signature sur ce formulaire, je recevrai une copie dûment signée du consentement.

Nom du participant :	
Signature du participant :	
Date :	

Déclaration du témoin

J'ai été témoin de la signature de ce consentement par le participant.

Nom du témoin :	
Signature du témoin :	
Date :	

Déclaration du médecin

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 au meilleur de ma connaissance. Je lui ai remis une copie du formulaire de consentement.

Nom du médecin :	
Signature du médecin :	
Date :	

