

2m11.2665.4

Université de Montréal

La relation entre le taux sérique de l'insuline à jeun (mesurée soit avec une technique spécifique, soit avec une technique conventionnelle), le syndrome de la résistance à l'insuline et la maladie coronaire (MC) chez la femme post-ménopausée

Par

Mostafa Chaour

Département des Sciences-Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en Sciences-Biomédicales

Août, 1997

© Mostafa Chaour, 1997



V.114

W

4

U58

1998

V.114

Université de Montréal

la relation entre le taux sérique de l'insuline à jeun (mesuré avec une technique spécifique, soit avec une technique conventionnelle), le syndrome de la résistance à l'insuline et la maladie coronaire (MC) chez la femme post-ménopausée

Par

Mostafa Chaour

Département des Sciences-Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.) en Sciences-Biomédicales

Avril 1997

© Mostafa Chaour, 1997



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

La relation entre le taux sérique de l'insuline à jeun (mesurée soit avec une technique spécifique, soit avec une technique conventionnelle), le syndrome de la résistance à l'insuline et la maladie coronaire (MC) chez la femme post-ménopausée.

Présenté Par

Mostafa Chaour

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

| | | |
|--------------------------|---|------------------------|
| _____ | : | président-rapporteur |
| Dr Gaëtan Jasmin | | |
| _____ | : | directeur de recherche |
| Dr Béla Charles Solymoss | | |
| _____ | : | co-directeur |
| Dr Jean-Gilles Latour | | |
| _____ | : | membre du jury |
| Dr Lucien Campeau | | |

Mémoire accepté le: 22.10.1998

Sommaire

Nos études et d'autres ont démontré que l'hyperinsulinémie à jeun, est un indice diagnostique et pratique du syndrome de résistance à l'insuline (SRI), lequel est un facteur de risque majeur de l'athérosclérose dans les pays industrialisés. La majorité de ces études ont mesuré l'insuline avec des essais dont les anticorps réagissent avec la pro-insuline et les produits de dégradation 31/32 et 32/33 de l'insuline. La question est de savoir si l'insuline vraie est aussi un indice pratique du SRI. Ainsi, il paraît important de réexaminer ces corrélations entre le SRI et l'insulinémie vraie où l'insuline est mesurée par une technique récente et spécifique, dont les anticorps ne réagissent pas avec les produits de dégradation 31/32 et 32/33 de l'insuline ni avec la proinsuline.

Nous avons étudié 242 femmes post-ménopausées, d'âge 63 ± 7.8 ans, chez qui le syndrome de résistance à l'insuline est particulièrement fréquent. Les patientes ont subi une coronographie diagnostique élective. Elles étaient classifiées hypertendues si leur pression sanguine était $\geq 140/90$ mmHg à une ou plusieurs occasions et diabétiques si leur glycémie à jeun était ≥ 7.8 mmol/L, ou si elles étaient traitées pour ces conditions respectives. Elles étaient classifiées comme survivantes à l'infarctus du myocarde s'il y avait un événement ischémique ancien selon les critères de l'OMS, ou bien une akinésie observée dans le territoire d'une artère coronaire sténosée ou complètement occluse. Aucune de nos patientes n'a présenté un infarctus du myocarde dans le mois précédant l'examen médical, et sauf 3% d'entre elles l'avaient dans les six mois passés.

Pour procéder au dosage de l'insuline, du profil lipidique et d'autres paramètres, le sang était prélevé le matin à jeun avant l'examen angiographique. L'insuline était mesurée par la technique spécifique (Microparticle Enzyme Immunoassay ou MEIA) sur un analyseur IMx2 (ABBOT Diagnostics, Chicago, Illinois, USA). Cet essai ne montre pas de réaction avec la proinsuline ($< 0.005\%$), avec le peptide-C (1000ng/l) ou avec le glucagon (1 000 000 pg/l). Il peut y avoir d'interférences dans les échantillons de patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux de souris ou de l'insuline porcine, mais aucune de nos patientes n'a reçu de tel traitement. La réaction est linéaire au-dessus de 2100pmol/l. Le coefficient de variation de test est de 4% ou moins. La moyenne de récupération de l'insuline humaine ajoutée est de 98.3%. Pour une éventuelle comparaison, nous avons aussi utilisé une technique conventionnelle radio-immunologique (RIA) (Biorad Co., Montréal, Québec, Canada). Les

apolipoprotéines A-1 et B, étaient mesurées par une immunonéphélométrie, standardisée selon les recommandations récentes de l'International Federation of Clinic Chemistry (IFCC), les agents de réaction et le néphlométré sont de Behring (Behringwerke AG, Marburg, Germany). La lipoprotéine (a) était mesurée par une technique immuno-turbimétrique (Instar Corp., Stillwater, Minnesota, USA) sur un analyseur CX-5 (Beckman Instruments, Brea, California, USA), standardisée selon l'IFCC. La concentration de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène type 1 (PAI-1) était déterminée par une technique ELISA (Diagnostica Stago, Asnières-sur Seine, France). La technique mesure le PAI-1 total circulant, libre ou complexé à l'activateur du plasminogène tissulaire, lié ou non à la vitronectine, sous forme active ou inactive. On procéda aussi au dosage du cholestérol total, du cholestérol lié à la lipoprotéine de haute densité (C-HDL), des triglycérides et tous ces paramètres étaient mesurés par des techniques enzymatiques spécifiques (Boehringer-Mannheim GmbH, Mannheim, Germany) sur un analyseur Hitachi 717 (Hitachi Co., Tokyo, Japan). On calcula la valeur de LDL-C selon Friedwald et on calcula le cholestérol-non-HDL (C-non-HDL) en déduisant du cholestérol total le cholestérol-HDL. Notre laboratoire participe dans le programme de standardisation des lipides des Centers for Disease Control (CDC, Atlanta, Georgia, USA) et nos résultats sont dans les limites acceptées dans l'exactitude et la précision.

Les analyses statistiques étaient accomplies par l'utilisation du programme BMDP. Les tests non-paramétriques de Kruskal-Wallis étaient utilisés pour la comparaison des variables continues, et le test chi carré de Pearson ou le test exact de Fisher pour les variables discontinues.

Les patientes étaient divisées en quatre quartiles selon les concentrations de l'insuline.

Les concentrations d'insuline obtenues par la technique spécifique (IMX) étaient plus basses que celles de la technique conventionnelle (RIA) (pmol/L) et étaient respectivement comme suit: le 1er quartile: (3-35) vs (73-125), le 2ème: (36-54) vs (126-157), le 3ème quartile: (55-87) vs (158- 209), et le 4ème quartile: (88-304) vs (210-634).

Nous avons noté une corrélation significative entre l'hyperinsulinémie "vraie" et les différents constituants du SRI, telles que l'obésité, la dyslipidémie (une hypertriglycéridémie, une élévation de l'apoprotéine-B, une diminution de la

concentration du cholestérol-HDL et celle de l'apoprotéine-A1), une augmentation de la concentration du glucose, de l'hémoglobine glycosylée de l'acide urique, et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène type-1 (Plasminogen Activator Inhibitor type-1) (PAI- type 1), ainsi qu'une augmentation de la prévalence de diabète type II. Il y avait aussi des corrélations entre l'hyperinsulinémie et des manifestations de la maladie coronaire. Nous avons noté par exemple que les patientes se trouvant au quartile le plus haut de l'hyperinsulinémie, présentaient plus d'artères coronaires entièrement occluses que les patientes se trouvant au plus bas quartile (0.58 ± 0.98 vs 0.30 ± 0.82 , $p:0.0433$). Aussi et en parallèle, au niveau du plus haut versus le plus bas quartile de l'insulinémie, il y avait plus d'artères coronaires où le diamètre était sténosé à $\geq 50\%$ (88.3% vs 73.0% , $p < 0.05$). Le nombre de patientes ayant dans leurs antécédents une histoire d'infarctus du myocarde ancien avait tendance d'être plus élevé au plus haut quartile qu'au plus bas (45.0% vs 28.6% , $p:0.0587$). La plupart de ces corrélations ont été observées aussi au niveau des patientes non-diabétiques.

Les résultats obtenus avec la technique conventionnelle étaient similaires à ceux obtenus avec la technique spécifique. En effet, il y avait des corrélations significatives entre le niveau sérique de l'insuline totale et les différents constituants du syndrome de résistance à l'insuline, comme discuté plus haut. Aussi, nous avons noté des corrélations significatives entre les manifestations de la maladie coronaire et l'hyperinsulinémie totale. En somme, le nombre d'artères coronaires avec $\geq 50\%$ de sténose au niveau du quatrième quartile de l'insuline était plus élevé qu'au premier quartile (1.97 ± 1.17 vs 1.62 ± 1.18 , $p < 0.05$), et nombreuses patientes avaient des artères coronaires complètement occluses au niveau du plus haut quartile qu'au niveau du plus bas (32.8% vs 10% , $p < 0.05$). Le nombre de patientes présentant des antécédents d'infarctus du myocarde était aussi plus élevé au plus haut qu'au plus bas quartile de l'insuline totale (42.6% vs 25% , $p < 0.05$). En plus, ces corrélations étaient aussi observées avec la population non diabétique. Et enfin, nos résultats obtenus avec l'essai conventionnel ont été aussi similaires à ceux obtenus avec notre étude précédente.

Ainsi, l'hyperinsulinémie à jeun mesurée par une technique spécifique non isotopique, est un indice facile à obtenir et utile dans la pratique de l'identification des patients présentant un syndrome de résistance à l'insuline, et qui seront exposés au risque élevé de développer la maladie coronarienne (MC).

Table des matières

| | |
|--------------------------|-----|
| Sommaire | iii |
| Liste des tableaux | xi |
| Liste des figures | xiv |
| Remerciements | xv |
| Abréviation | xvi |
| Introduction | 1 |

Première partie: revue de la littérature

Chapitre 1: Insuline et métabolisme des lipides

| | | |
|-------|---|----|
| 1.1 | Introduction | 5 |
| 1.2 | Insuline..... | 5 |
| 1.2.1 | Récepteurs de l'insuline..... | 6 |
| 1.2.2 | Mesure de l'insuline totale par la technique conventionnelle ou l'essai radio-immunologique (Radio-Immuno-Assay: RIA) | 6 |
| 1.2.3 | Mesure de l'insuline vraie par la technique spécifique ou l'essai immunologique de microparticule enzymatique (MEIA) | 8 |
| 1.2.4 | 1.2.1 l'insuline et le métabolisme lipidique postprandial | 8 |
| 1.3 | Métabolisme des lipides | |
| 1.3.1 | Introduction | 10 |
| 1.3.2 | Chimie et biochimie des lipides | 10 |
| 1.3.3 | Classification des lipides d'importance clinique | 11 |
| 1.4 | Lipides plasmatiques | |
| 1.4.1 | Acides gras libres | 11 |
| 1.4.2 | Triglycérides | 13 |
| 1.4.3 | Phospholipides..... | 14 |
| 1.4.4 | Cholestérol | 15 |
| 1.5 | Lipoprotéines | |
| 1.5.1 | Introduction | 17 |
| 1.5.2 | Caractéristiques physiques et chimiques des lipoprotéines | 18 |
| 1.5.3 | Classification des lipoprotéines plasmatiques .. | 18 |
| 1.5.4 | Métabolisme des lipoprotéines | |
| | A. Chylomicrons | 21 |
| | B. VLDL | 24 |
| | C. IDL | 24 |
| | D. LDL | 24 |

| | |
|--|----|
| E. Lipoprotéine (a) | 25 |
| F. HDL | 26 |
| G. Résumé des régulateurs primaires du métabolisme des lipoprotéines | 27 |
| 1.6 Apolipoprotéines | |
| 1.6.1 Introduction | 27 |
| 1.6.2 Classification des apolipoprotéines | 28 |
| A. Apolipoprotéine-A | 29 |
| B. Apolipoprotéine-B | 29 |
| C. Apolipoprotéine-C | 29 |
| D. Apolipoprotéine-E | 29 |

Chapitre 2: Pathogénèse de l'athérosclérose

| | |
|---|----|
| 2.1 Introduction | 31 |
| 2.2 Rappel anatomique d'une artère normale | |
| 2.2.1 Structure | 31 |
| A. L'intima | 31 |
| B. La média | 32 |
| C. l'adventice | 32 |
| 2.3 Physiopathologie de l'athérosclérose | |
| 2.3.1 Introduction | 32 |
| 2.3.2 Anatomie pathologique | 33 |
| 2.3.3 Évolution morphologique des athéromes | 34 |
| 2.3.4 Rôle des lésions minuscules de la tunica intima dans l'évolution des plaques athérosclérotiques | 35 |
| 2.3.5 Transformation des macrophages en cellules spumeuses | 35 |
| 2.3.6 Transformation des cellules myointimales en cellules spumeuses ... | 36 |
| 2.3.7 Évolution des lésions compliquées | 36 |
| 2.4 Les facteurs de risque de l'athérosclérose | |
| 2.4.1 Introduction..... | 37 |
| 2.4.2 Facteurs étiologiques conditionnants | 37 |
| 2.4.3 Facteurs de risque majeurs d'athérosclérose..... | 38 |
| A L'hypertension artérielle | 38 |
| B Les hyperlipidémies..... | 38 |
| C Diabète sucré..... | 40 |
| D Tabagisme..... | 40 |

Chapitre 3: Résistance à l'insuline et dyslipidémie

| | |
|---|----|
| 3.1 Introduction | 43 |
| 3.2 Résistance à l'insuline et dyslipidémie | |
| 3.2.1 Lipoprotéines de très faible densité (VLDL) | 44 |
| 3.2.2 Lipoprotéines de faible densité (LDL) | 44 |
| 3.2.3 Lipoprotéines de haute densité (HDL) | 44 |

Chapitre 4: Relation des composants du syndrome de résistance à l'insuline et les maladies cardio-vasculaires

| | |
|--|----|
| 4.1 Syndrome de résistance à l'insuline (SRI) | |
| 4.1.1 Introduction | 48 |
| 4.1.2 Caractéristiques de la résistance à l'insuline | 48 |
| 4.1.3 Insuline et ses précurseurs | 49 |
| 4.1.4 Résistance à l'insuline et fibrinolyse | 49 |
| 4.2 Insulino-résistance, diabète, et le risque des maladies cardio-vasculaires .. | 50 |
| 4.3 Aberrations métaboliques du syndrome de la résistance à l'insuline | 50 |
| 4.4 Corrélations des niveaux de l'insuline et les facteurs de risque de la maladie coronaire | 51 |

Chapitre 5. Étiologies de la résistance à l'insuline

| | |
|--|----|
| 5.1 Rôle de la distribution corporelle du tissu adipeux | |
| 5.1.1 Introduction | 53 |
| 5.1.2 Distribution de la graisse corporelle et le syndrome de la résistance à l'insuline: découvertes récentes | 53 |
| 5.2 Rôle des lipides et lipoprotéines | 54 |
| 5.3 Rôle hormonal | |
| 5.3.1 Introduction | 55 |
| 5.3.2 Effets de remplacement oestrogénique chez les femmes post-ménopausées..... | 56 |
| 5.3.3 Rôle des glucocorticoïdes | 56 |
| 5.4 Autres facteurs biochimiques | 57 |
| 5.5 Morphologie musculaire | 57 |
| 5.6 Contribution du diabète au risque cardio-vasculaire | |
| 5.6.1 Diabète et malaies cardio-vasculaires | 57 |
| 5.6.2 Rôle de l'hyperglycémie | 58 |
| 5.7 Altérations cellulaires dans la résistance à l'insuline | 60 |

| | | |
|--------|---|----|
| 5.8 | Y a t-il une contamination ou influence de la proinsuline sur les valeurs de la relation hyperinsulinémie-dyslipidémie? | 64 |
| 5.9 | Rôle des déterminants nutritionnels | 64 |
| 5.10 | Résistance à l'insuline et hypertension artérielle | |
| 5.10.1 | Introduction | 68 |
| 5.10.2 | Résistance à l'insuline et hyperinsulinémie sont présentes chez des patients et des rongeurs avec HTA | 68 |
| 5.11 | Rôle de la susceptibilité génétique | |
| 5.11.1 | Lipoprotéine lipase (LPL) | 69 |
| 5.11.2 | Apolipoprotéine-E | 70 |
| 5.11.3 | ADN | 70 |
| 5.12 | Bases moléculaires de la résistance à l'insuline | |
| 5.12.1 | Introduction | 71 |
| 5.12.2 | Sites potentiels de la résistance à l'insuline | 71 |

Deuxième partie: Contribution originale

Chapitre 6: Méthdologie

| | | |
|-----|--|----|
| 6.1 | Introduction | 73 |
| 6.2 | Énoncé du projet | 74 |
| 6.3 | Population d'étude | 75 |
| 6.4 | Évaluation de l'athérosclérose dans les artères coronaires | 77 |

Chapitre 7: Résultats

| | | |
|-------|--|----|
| 7.1 | Introduction | 78 |
| 7.2 | Population totale | |
| 7.2.1 | Données de la technique conventionnelle | |
| A. | Corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques cliniques, physiques, et angiographiques | 78 |
| B. | Corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques biochimiques | 78 |
| C. | Prévalence des caractéristiques cliniques entre le 4ème vs le 1er quartile de l'insuline | 79 |
| 7.2.2 | Données de la technique spécifique | |
| A. | Corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques cliniques, physiques, et angiographiques | 79 |
| B. | Corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les | |

| | |
|---|-------|
| caractéristiques biochimiques | 79 |
| C. Prévalence des caractéristiques cliniques entre le 4ème vs le 1er quartile de l'insuline vraie | 80 |
| 7.3 Population non-diabétique | |
| 7.3.1 Données de la technique conventionnelle | |
| A. Corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques cliniques, physiques, et angiographiques | 80 |
| B. Corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques biochimiques | 80 |
| C. Prévalence des caractéristiques cliniques entre le 4ème vs le 1er quartile de l'insuline totale | 81 |
| 7.3.2 Données de la technique spécifique | |
| A. Corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques cliniques, physiques, et angiographiques | 81 |
| B. Corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques biochimiques | 82 |
| C. Prévalence des caractéristiques cliniques entre le 4ème vs le 1er quartile de l'insuline vraie | 82 |
| Chapitre 8: Discussion | 95 |
| Conclusion | 98 |
| Annexe: publications | |
| n* 1- Résumé en anglais de la thèse: "True" fasting serum insulin, level insulin resistance syndrom and coronary artery disease ... | xvii |
| n* 2- Fasting hyperinsulinism, insulin resistance syndrome, and coronary artery disease in men and women | xviii |
| Bibliographie | xix |

Liste des tableaux

| | | |
|-------|--|----|
| I | Effets normaux de l'insuline au niveau du métabolisme lipidique | 9 |
| II | Classification des lipides cliniquement importants | 11 |
| III | Acides gras retrouvés dans le plasma humain | 12 |
| IV | Les caractéristiques des lipoprotéines | 20 |
| V | Les fonctions des récepteurs des LDL | 26 |
| VI | Composition en protéines des principales lipoprotéines | 28 |
| VII | Les apolipoprotéines | 30 |
| VIII | Les facteurs de risque de la maladie coronarienne | 41 |
| IX | Facteurs proposés pouvant être impliqués dans l'étiologie de la résistance à l'insuline | 60 |
| X | Anomalies du potentiel cellulaire dans l'insulino-résistance commune | 63 |
| A-I | Les corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques cliniques | 83 |
| A-II | Les corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques biochimiques | 84 |
| A-III | Prévalence des caractéristiques cliniques entre le quatrième vs le premier quartile de l'insuline totale | 85 |
| B-I | Les corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques cliniques | 86 |
| B-II | Les corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques biochimiques | 87 |
| B-III | Prévalence des caractéristiques cliniques entre le quatrième vs le premier quartile de l'insuline vraie | 88 |

| | | |
|-------|---|----|
| C-I | Les corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques cliniques chez les femmes non-diabétiques | 89 |
| C-II | Les corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques biochimiques chez les femmes non-diabétiques | 90 |
| C-III | Prévalence des caractéristiques cliniques entre le quatrième vs le premier quartile de l'insuline totale chez les femmes non-diabétiques | 91 |
| D-I | Les corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques cliniques, physiques, et angiographiques chez les femmes non-diabétiques. | 92 |
| D-II | Les corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques biochimiques chez les femmes non-diabétiques | 93 |
| D-III | Prévalence des caractéristiques cliniques entre le quatrième vs le premier quartile de l'insuline vraie chez les femmes non-diabétiques | 94 |

Liste des figures

| | | |
|---|---|----|
| 1 | Récepteur de l'insuline | 7 |
| 2 | Métabolisme des lipoprotéines | 22 |
| 3 | Pathogénèse de l'athérosclérose | 42 |
| 4 | Schéma de l'impact de l'insuline sur le métabolisme des lipides et des lipoprotéines | 46 |
| 5 | Le rôle potentiel de l'insuline dans le redressement de la balance lipidique et de l'énergie | 66 |

Remerciements

Je tiens à exprimer sincèrement toute ma profonde reconnaissance à tous ceux et celles qui, par leurs conseils ou leur collaboration, m'ont aidé à réaliser cette étude. Mes remerciements s'adressent tout particulièrement à mon directeur de recherche, le docteur Béla Charles Solymoss qui m'a été un support moral et un guide exemplaire, me dirigeant avec beaucoup de patience et de rigueur scientifique, durant toute la durée de ce projet. Je tiens à remercier également mon co-directeur de recherche le docteur Jean-Gilles Latour, surtout pour ses précieux conseils.

Cette étude n'aurait pu être réalisée sans l'étroite collaboration de l'équipe des technologues médicaux du laboratoire de biochimie de l'Institut de Cardiologie de Montréal. Pour leur dévouement et leur vaillante contribution, je remercie spécialement France Choquette, Lyne Pepin, Diane Deschênes, Rolande Hamel, Claire Hudon, Francine Gélinas, Michel Pilon, et Suzanne Ledoux. De l'équipe du laboratoire d'hématologie je remercie spécialement Diane Groulx et Elise Gadbois.

Je remercie Dr Théroux et son équipe du laboratoire spécial de coagulation de l'Institut de Cardiologie pour leur précieux résultats du dosage de PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor type 1), et je remercie spécialement Marta Ghitescu.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance à monsieur Daniel Millette, informaticien et statisticien au centre de traitement des signaux du département de génie biomédical de l'Institut de Cardiologie de Montréal, pour son dévouement et sa collaboration dynamique qui ont permis l'analyse statistique des données.

Je remercie les responsables du service des archives qui nous ont permis la consultation des dossiers de nos patientes nous permettant d'avoir les données cliniques essentielles, je remercie spécialement Jocelyne Robert.

Abréviations

| | |
|----------------------|--|
| AC: | athérosclérose coronarienne |
| ACAT: | acyl-coenzym A: cholestérol acyltransférase |
| ACTH: | hormone adréno-corticotropique |
| apo | apolipoprotéine(s) ou apoprotéine(s) |
| apo B-LDL | apo B liée à la LDL |
| C ou chol | cholestérol |
| CDC | Centers for Disease Control, Atlanta, É.-U. |
| CETP | protéine de transfert du cholestérol estérifié |
| C-HDL | cholestérol lié à la HDL |
| C-LDL | cholestérol lié à la LDL |
| C-n-HDL ou C-non-HDL | Cholestérol lié aux particules autres que la HDL |
| C-VLDL | cholestérol lié à la VLDL |
| CoA | coenzyme A |
| coll. | collaborateurs |
| DNID | Diabète Non Insulino-Dépendant |
| g | gramme |
| HDL | lipoprotéine de haute densité |
| HMG-CoA réductase | 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase |
| HTA | Hypertension artérielle |
| ICM | Indice de Masse Corporelle |
| IDL | lipoprotéine de densité intermédiaire |
| kcal | kilocalorie |
| kg | kilogramme |
| L | litre |
| LCAT | lécithine: cholestérol-acyl-transférase |
| LDL | lipoprotéine de faible densité |
| LH | lipase hépatique |
| Lp (a) | lipoprotéine petit "a" |
| Lp-A | lipoprotéine contenant l'apolipoprotéine A |
| Lp-B | lipoprotéine contenant l'apolipoprotéine B |
| LpA-I | lipoprotéine contenant l'apolipoprotéine A-I |
| LpA-II : LpA-I | lipoprotéine contenant l'apolipoprotéine A-I et l'apolipoprotéine A-II |
| LPL | lipase lipoprotéique |
| MC | maladie coronaire |
| MCV | maladie cardio-vasculaire |
| mg | mg |

| | |
|------|---|
| mmol | mellimol |
| NCEP | National Cholesterol Education Program Expert Panel |
| nc | non connu |
| n.s | non significatif |
| PDGF | facteur de croissance dérivé des plaquettes |
| Sf | coefficient de flottation de Svedberg |
| SRI | Syndrome de résistance à l'insuline |
| TGL | triglycérides |
| tot | total |
| VLDL | lipoprotéine de très faible densité |

INTRODUCTION

La maladie cardiaque ischémique, due à l'athérosclérose des artères coronaires, représente la plus importante cause de mortalité et de morbidité dans les sociétés occidentales industrialisées, et les coûts qui en découlent, tant sur le plan économique que social, s'avèrent considérables. De fait, dans la population québécoise et canadienne de 65 ans ou plus, des statistiques alarmantes avancent qu'un décès sur deux est attribuable aux maladies cardio-vasculaires (MCV), qui frappent souvent les individus dans leurs années les plus productives ; 40 et 30% chez les hommes et les femmes de 35 à 64 ans respectivement (1).

L'athérosclérose touche les grosses artères, elle est à l'origine de la plupart des maladies coronaires, et joue un rôle majeur dans les maladies cérébro-vasculaires. Au Canada, les cardiopathies ischémiques représentent 61% de ces affections et deviennent ainsi classées parmi les premières affections mortelles: 28% de tous les décès contre 24% pour le cancer (1). Devant ces faits alarmants, beaucoup d'efforts sont consacrés afin d'élucider les mécanismes complexes pathogéniques de l'athérosclérose, à en dégager les facteurs étiologiques afin de mieux rationaliser les approches thérapeutiques et les méthodes préventives.

L'athérosclérose coronarienne est un phénomène qui provoque des lésions focales au niveau de l'intima, et son développement s'accroît avec l'âge. Il est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, du moins avant la ménopause, mais devient de même fréquence vers l'âge de 60 ans. Ce développement est d'évolution lente, débutant tôt au cours de la vie et restant silencieux pendant plusieurs années. L'évolution naturelle de la maladie conduit progressivement à l'apparition d'un épaississement focalisée au niveau de l'intima de la paroi artérielle, formant une plaque athéromateuse, qui entraîne graduellement un rétrécissement de la lumière vasculaire avec comme conséquence directe une hypoperfusion et une ischémie du tissu myocardique. Cliniquement, cette phase s'exprime au début le plus fréquemment par de l'angine de poitrine. Plus tardivement, la plaque d'athérome atteint le stade de lésion compliquée montrant une nécrose, une thrombose et une ulcération. La complication la plus redoutable est le développement d'une occlusion thrombotique de la lumière vasculaire, provoquant ainsi un syndrome clinique ischémique aigu ; soit l'angine instable, soit l'infarctus du myocarde (6).

Les progrès scientifiques atteints au niveau des traitements médicaux et

chirurgicaux (angioplastie coronarienne, athérectomie, pontages aorto-coronariens veineux ou mammaires, implantation intravasculaire de stents métalliques, greffes cardiaques), ceux-ci ont pu permettre un traitement palliatif à l'ischémie cardiaque. Par conséquent, une prévention efficace constitue la première étape pour contrôler l'athérosclérose, avec une mise en oeuvre des mesures de diagnostic et de contrôle afin d'éliminer les facteurs de risque athérogénique et thrombogénique.

Les mécanismes pathogéniques de la maladie sont systémiques et complexes et semblent déborder largement le cadre local de l'affection. D'un point de vue épidémiologique, les facteurs les plus importants dans la genèse de l'athérosclérose sont l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, le diabète et le tabagisme, et qui sont des facteurs traitables ainsi probablement que les facteurs génétiques. Tandis que l'âge, et le sexe ce sont les facteurs non traitables (6).

Depuis cette dernière décennie beaucoup de lumières ont été focalisées sur la liaison des différents facteurs de risque de la maladie coronaire (MC) et la résistance à l'insuline spécialement chez le diabétique type II ou chez tout individu présentant une tolérance anormale au glucose (7). En effet, des études épidémiologiques ont démontré que 25% de la population adulte dans les pays industrialisés développe graduellement de la résistance à l'insuline, produite par des facteurs génétiques, hormonaux et un style de vie sédentaire, parmi ces facteurs aussi l'obésité et la privation œstrogénique post-ménopausale sont particulièrement fréquentes (8-14). La base moléculaire de la résistance à l'insuline n'est pas encore élucidée, mais un déficit au niveau du signalement de la capacité du récepteur de l'insuline semble être le site candidat le plus prometteur pour la résistance à l'insuline. Effectivement, lors de la résistance à l'insuline, on note une déclinaison de l'enlèvement du glucose stimulé par l'insuline, particulièrement au niveau du muscle squelettique ; devant cette évidence, l'altération de l'activité de la tyrosine kinase par un ou plusieurs facteurs cellulaires paraît être le déficit principal du récepteur de l'insuline (219). Aussi, en cas de résistance à l'insuline l'activité de la lipoprotéine lipase musculaire est diminuée (230), laquelle peut mener vers une obésité abdominale en diminuant le métabolisme des gras au niveau musculaire et en les dirigeant aux adipocytes (270). À leur tour, l'augmentation de la sécrétion des acides gras libres des adipocytes viscérales dans la circulation portale stimulerait l'avenue des VLDL dans le foie (271), ce qui pourrait par la suite initier et aggraver la dyslipidémie de la résistance à l'insuline. En plus, la résistance à l'insuline, elle même, indique des anomalies du métabolisme de glucose stimulé par la réponse de l'insuline et qui consiste en une

augmentation compensatoire de la sécrétion insulinaire, afin de minimiser le degré de cet état pathologique. Par conséquent, l'hyperinsulinémie induit des altérations métaboliques additionnelles telle qu'une dyslipidémie athérogénique et une hypersécrétion de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) (13). Cette entité pathologique constituée d'un ensemble d'anomalies est un important syndrome clinique appelé syndrome X ou syndrome de résistance à l'insuline (SRI) depuis le début de cette dernière décennie. Tous les constituants de ce syndrome sont des facteurs majeurs de l'athérosclérose (7). L'hyperinsulinémie aussi précède et accompagne le diabète type II.

Le SRI peut être démontré soit par une "euglycemic clamp technique", ou bien par une analyse détaillée de la relation entre les niveaux sériques de l'insuline et du glucose après une administration intraveineuse du glucose (65,248). Ces deux techniques sont coûteuses et consomment du temps si utilisées quotidiennement dans la pratique clinique et de laboratoire.

Ce présent mémoire présente une étude sur l'état de la résistance à l'insuline, autant qu'un dénominateur commun de plusieurs facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires, confrontant ses liens avec des troubles métaboliques et fibrinolytiques au risque de la maladie coronaire. L'étude est basée sur un échantillonnage de 242 patientes post-ménopausées, dont l'âge moyen est de 63 ± 7.8 , ayant présenté une histoire angineuse dans leurs antécédents et qui ont été hospitalisées pour une évaluation angiographique élective des artères coronaires, soit pour diagnostiquer la présence d'athérosclérose ou de valvulopathie, soit pour apprécier l'évolution de lésions athéroscléreuses suite à une récurrence de symptômes.

Nous avons mesuré l'insuline avec la technique conventionnelle immunoradiologique (RIA), dont les anticorps réagissent aussi avec la proinsuline et les produits de dégradation 31/32, 32/33 de l'insuline. Et, pour comparer la contribution relative de l'insuline "vraie" et des autres produits, nous avons mesuré l'insuline avec une technique spécifique récente, dont les anticorps ne réagissent pas avec la proinsuline ni avec les produits de dégradation 31/32, 32/33 de l'insuline. Ainsi, nous avons réexaminé ses corrélations avec le SRI, en y ajoutant celles entre l'insuline vraie, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène type 1 (PAI-1), l'hémoglobine glycosylée, et du fibrinogène.

Notre population était divisée en quatre groupes selon les concentrations de

l'insuline qui étaient subdivisées en quartiles. Cette approche est couramment utilisée, et elle montre une relation de "dose/effet" entre les déviations d'un paramètre biochimique et les manifestations d'une maladie (266).

En première partie de ce mémoire, une revue de littérature dresse une mise à jour des connaissances théoriques acquise sur l'insuline, son rôle physiologique dans l'organisme, sur le SRI et son implication physiopathologique dans les dyslipidémies et l'athérogénèse. Aussi, nous présentons une revue des études épidémiologiques et cliniques ayant essayé d'approfondir et d'éclaircir l'apport du syndrome de résistance à l'insuline aux maladies coronariennes.

Première partie: revue de la littérature

Chapitre 1: Insuline et métabolisme des lipides

1.1 Introduction

Le diabète et la dyslipidémie sont, indépendamment l'un de l'autre, des facteurs de risque majeurs pour les maladies macrovasculaires. Lorsqu'une coïncidence arrive, le risque est majoré. Ceci est particulièrement vrai pour les individus présentant un diabète type 2, dans lequel la dyslipidémie a été démontrée reliée spécifiquement aux maladies cardio-vasculaires, et aussi la cause principale de décès parmi les individus diabétiques (8,9). Chez les individus présentant un diabète type 2, l'administration de l'insuline corrige ces changements lipidiques. La relation entre la dyslipidémie et le diabète, principalement avec une résistance à l'insuline, a été étudiée depuis la dernière décennie (10-12), et même chez les sujets non-diabétiques cette relation a été explorée (13). Ainsi, le rôle de l'insuline paraît primordial au niveau de la régulation métabolique des lipides et des lipoprotéines. L'insensibilité à son action peut se compliquer en donnant une athérosclérose surtout chez les sujets présentant un diabète type 2.

1.2 L'insuline

L'insuline est une hormone polypeptidique produite par les cellules- β de Langerhans du pancréas. L'insuline est la première hormone protéique qui a été séquencée, la première substance à être mesurée par des essais radio-immunologiques (RIA), et aussi la première substance qui a été produite par la technologie de la recombinaison de DNA à des fins pratiques. C'est une hormone anabolique qui stimule la prise du glucose du tissu adipeux et du tissu musculaire. Elle est la promotrice de la conversion du glucose au glycogène ou à la graisse pour stockage, elle inhibe la production hépatique du glucose, elle stimule la synthèse des protéines, et elle inhibe leur catabolisme (22).

L'insuline humaine consiste en 51 acides aminés (PM 6000), distribués en deux chaînes (A et B) qui sont jointes par deux ponts dissulfuriques, et un troisième pont dissulfurique au niveau de la chaîne A (14). L'insuline provenant de nombreux animaux est immunologiquement et biologiquement similaire à l'insuline humaine. Auparavant, les patients insulino-dépendants étaient traités par une insuline

purifiée du pancréas du porc ou du bœuf (22).

La préproinsuline est une protéine d'environ 100 acides aminés, normalement non détectable dans la circulation, car elle est convertie rapidement en proinsuline, laquelle possède une faible activité biologique. La proinsuline représente la plus grande forme d'insuline en réserve, et seulement une quantité minime peut entrer en circulation.

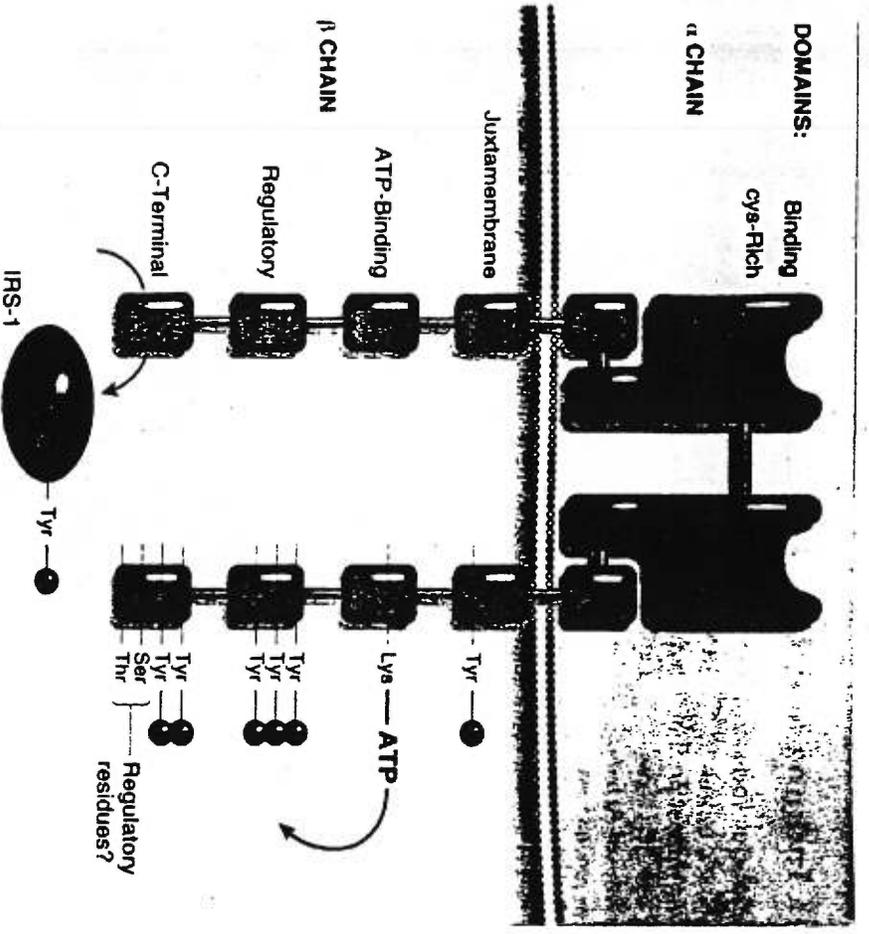
La proinsuline est clivée en 31 acides aminés connectant la peptide-C et l'insuline (15). La peptide C est dépourvue de toute activité biologique mais apparaît nécessaire pour assurer une structure adéquate de l'insuline (16). Les niveaux sanguins de la peptide- C sont élevés 5 à 10 fois plus que ceux de l'insuline qui doit sa longue demi-vie à la peptide-C (environ 35 minutes).

1.2.1 Récepteurs de L'insuline

La réponse cellulaire à l'insuline est assurée et médiatisée à travers un récepteur spécifique gluco-protéinique au niveau de la membrane plasmique (216). Le récepteur est fait de deux subunités α , qui sont extracellulaires et qui contiennent des domaines de liaison pour l'insuline, et de deux subunités β , qui traversent la membrane plasmique et qui ont une activité tyrosine-kinase au niveau de leur domaines intracellulaires (216). Quand l'insuline se lie à l'unité α , l'unité β subit un changement structurel qui résulte de l'autophosphorylation de plusieurs de ses résidus de tyrosine. Le récepteur de l'activité de la tyrosine-kinase est activé une fois que le récepteur soit en pleine autophosphorylation (217). Il a été démontré que l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline et l'activité de la tyrosine-kinase sont nécessaires et indispensables pour la réponse cellulaire à l'insuline (219).

1.2.2 Mesure de l'insuline totale par la technique conventionnelle ou l'essai radio-immunologique (radioimmunoassay: RIA)

La technique conventionnelle pour mesurer l'insuline est la technique pour mesurer l'insuline dans les liquides biologiques. Au niveau d'un échantillon d'un patient, l'insuline marquée à l'Iode-125 entre en compétition avec l'insuline en se fixant sur des anticorps spécifiques qui sont immobilisés sur des parois des tubes de polypropylène. Le supernageant est décanté, l'I-125 est déterminé par la suite par un compteur gamma. La somme de l'insuline de l'échantillon est enfin établie



JAMES A. PERKINS, ADAPTED FROM C. RONALD KAHN, DIABETES 43: 1066-1084, AUGUST 1994

Figure (1): Schéma du récepteur de l'insuline. Le signal est initié par un changement structural du récepteur après la liaison de l'insuline. Cet événement provoque une autophosphorylation de plusieurs résidus tyrosine, et le récepteur agit ainsi comme une tyrosine-kinase et phosphoryliser les protéines intra-cellulaires sur les résidus de la tyrosine.

D'après JF., Youngren and ID., Goldfine, The molecular basis of insulin resistance. Sci Med 1997; 4:18-27.

par comparaison avec une courbe de calibration obtenue en traçant sur un papier logarithmique le pourcentage de la totale réactivité liée (B/T%) contre la concentration des calibrateurs (261).

1.2.3 Mesure de l'insuline vraie par la technique spécifique ou l'essai immunologique de microparticule enzymatique (MEIA)

Beaucoup plus récemment, une technique spécifique a été mise à jour, mesurant l'insuline toute seule (insuline vraie), dont les anticorps ne réagissent pas avec la proinsuline ni avec les produits de dégradation 31/32, 32/33 de l'insuline (261). Le principe est un essai immunologique de microparticule enzymatique (Microparticle Enzyme Immunoassay: MEIA) pour des mesures quantitatives de l'insuline humaine au niveau du sérum et du plasma humain (261).

1.2.4 L'insuline et le métabolisme lipidique post-prandial

L'insuline peut jouer un rôle multi-factoriel au niveau du métabolisme lipidique post-prandial (tableau I). Elle supprime rapidement la sécrétion des acides gras non-estérifiés (AGNE) du tissu adipeux, pendant la période post-prandiale (260). Cet effet est médié par l'inhibition de la lipoprotéine lipase (LPL) intracellulaire, et par la stimulation de la ré-estérification des acides gras dans le tissu adipeux. La diminution de la livraison des AGNE au foie, en parallèle avec l'effet répressif de l'insuline, conduirait à la diminution de la sécrétion hépatique des TG-VLDL. En même temps, l'insuline active ou stimule la LPL périphérique (particulièrement du tissu adipeux), aidant ainsi à la suppression de la circulation des lipoprotéines riches en TG (88,260). L'action de la LPL sur les lipoprotéines riches en TG est couplée avec le transfert du matériel de surface en excès, incluant le cholestérol, à l'HDL.

Toutes ces actions de l'insuline ont leur propres caractéristiques de la durée-action et des relations de dose-réponse. Cependant, l'activation de la LPL par l'insuline est relativement lente, prenant même plusieurs heures (17), ce qui donnera par la suite des pics élevés de LPL qui coïncideront avec des pics plasmatiques aussi élevés des TG au niveau de la période post-prandiale (260).

Tableau I. Effets de l'insuline au niveau du métabolisme lipidique

| Processus | Tissus | Mécanisme | Conséquences immédiates de l'altération | Conséquences secondaires |
|---|---------------|--|--|---|
| Suppression de la sécrétion des AGNE | Tissu adipeux | inactivation de la lipoprotéine lipase (LPL) | Sécrétion excessive d'AGNE, élévation plasmatique d'AGNE | Élévation hépatique de la sécrétion TG-VLDL; altération de l'enlèvement du glucose par l'insuline; altération de la clearance de l'insuline |
| Suppression de la sécrétion hépatique des TG-VLDL | Foie | Actuellement non connu: l'élévation intrahépatique de l'apo-B pourrait être invoquée | Sécrétion inappropriée post-prandiale des TG-VLDL | Échange neutre de lipides avec LDL peut mener à la formation de petite, et dense particule de LDL |
| Activation de la lipoprotéine lipase | Tissu adipeux | Activation principale de la forme du précurseur inactive | Altération de la clearance post-prandiale des TG | Diminution du transfert de cholestérol en HDL; augmentation de l'enlèvement d'ester de cholestérol d'HDL |

AGNE: acide gras non-estérifié (non-esterified fatty acids: NEFA)

D'après Keith N.Frayn, insulin resistance and lipid metabolism. Current opinion in lipodology 1993, 4:197-204

1.3 Métabolisme des lipides

1.3.1 Introduction

Les lipides ont un rôle important pratiquement au niveau de tous les aspects de la vie-biologique. Ils sont des constituants structuraux importants des membranes cellulaires, ils ont une valeur importante énergétique immédiate ou de réserve (emmagasiner dans les tissus adipeux) (19); ils fournissent à l'organisme 9 kcal/kg, comparativement à 4 kcal/kg pour les hydrates de carbones et les protéines (20). Selon les récentes études de consommation chez les canadiens, l'apport en graisse alimentaire totale représente en moyenne 38% de l'apport énergétique total (21) et ils servent de matériau isolant dans les tissus sous-cutanés et autour de certains organes vitaux comme le coeur, les reins, le foie, etc, et enfin ils sont des constituants importants du tissu nerveux où leur teneur y est très élevée (22). La relation causale entre les lipides plasmatiques, les lipoprotéines et l'athérosclérose a été établie conclusivement depuis la dernière décennie.

1.3.2 Chimie et biochimie des lipides

Le terme lipide s'applique à une classe de composants qui ne sont pas solubles dans des solvants organiques et presque insolubles dans l'eau (22). Chimiquement, les lipides sont des composés en acides gras par hydrolyse, ou bien des complexes alcooliques qui peuvent se combiner avec des acides gras pour donner des esters (22). Quelques lipides contiennent des groupes non-lipides tel que le groupe de sialic, de phosphoryl, d'amino-acides, ou les groupes de sulfate, lesquels tendent à augmenter leur solubilité dans les solvants polaires. Généralement, les lipides peuvent être subdivisés en cinq groupes selon leur structure chimique de base (22) (tableau II).

Tableau II Classification des lipides cliniquement importants

| | |
|---|----------------------------------|
| Dérivés de stérol | Esters de glycérol |
| Cholestérol et esters de cholestérol | Triglycérides (triacylglycérols) |
| Hormones stéroïdes | Phosphoglycérides |
| Acides biliaires | |
| Vitamine D | Dérivés de sphingosines |
| | Sphingomyéline |
| Acides gras | Glycosphingolipides |
| Chaîne courte (2 à 4 atomes de carbone) | |
| | |
| Chaîne moyenne (6 à 10 atomes de carbone) | Terpènes (polymères isoprène) |
| Chaîne longue (12 à 26 atomes de carbone) | Vitamine A |
| | Vitamine E |
| Prostaglandines Vitamine K | |

D'après Stein, EA., Meyers, GL.: Lipids, Apolipoproteins, and lipoproteins. In: Burtis, CA., Ashood, ER., Tietz Fundamentals of clinical chemistry, Saunders, Philadelphia, Biochemistry 1996, édition; p:375-401.

1.4 Lipides plasmatiques

1.4.1 Acides gras libres

Les acides gras sont entreposés dans le tissu adipeux où ils sont incorporés aux triglycérides, ceux-ci étant spécialement constitués des acides palmitiques, oléiques et linoléiques (23). C'est sous forme libre par ailleurs qu'ils sont transportés du tissu adipeux vers leur site d'utilisation dans le foie et les muscles (23). La mobilisation des triglycérides requiert l'activité de l'enzyme lipase des cellules adipeuses, laquelle est sous le contrôle d'hormones telles la noradrénaline et les glucocorticoïdes (20). Particulièrement, sollicitée lors d'un stress aigu, d'un jeûne prolongé ou d'un manque d'insuline, la lipolyse entraîne immédiatement la libération des acides gras libres et du glycérol dans la circulation (20).

Tableau III. Acides gras retrouvés dans le plasma humain

| Nom usuel | Formule abrégée |
|--------------------------|-----------------|
| Acide myristique | C14:0 |
| Acide palmitique | C16:0 |
| Acide palmitoléique | C16:1w7 |
| Acide stéarique | C18:0 |
| Acide oléique | C 18:1w9 |
| Acide linoléique | C18:2w6 |
| Acide arachidonique | C20:4w6 |
| Acide eicosapentaénoïque | C20:5W3 |
| Acide docosahexaénoïque | C22:6w3 |

La formule abrégée indique le nombre de carbones composant la chaîne hydrocarbonée suivi du nombre de double liaison présente. La position du carbone portant la première double liaison, à partir du groupement méthyl terminal, est précédée par le symbole w.

D'après: Thomas, G.R., A handbook of hyperlipidaemia. Merk & Co., inc., Current Science Ltd, London, 1989; p.4.

La concentration plasmatique en AGL chez l'humain est de 0.4 à 0.8 mmol/L dont une forte proportion se trouve liée à l'albumine (23). Le taux de roulement des AGL dans le plasma est extrêmement rapide: 20 à 40% de la masse totale entrant dans la circulation est utilisée à chaque minute dans les réactions d'oxydation, de ré-estérification ou de conversion en d'autres acides gras. Le foie et le coeur sont les sites privilégiés de l'oxydation en période de repos alors que durant l'exercice physique les muscles squelettiques accroissent la fraction oxydée de 20 à 60% (23). Plusieurs des AGL captés par le foie subissent une ré-estérification, reformant principalement des triglycérides, mais pouvant également former des phospholipides, spécialement l'acide linoléique (23) (tableau III).

1.4.2 Triglycérides

Pratiquement tous les complexes de lipides dérivent des acides gras libres; les triglycérides ou triacylglycérols proviennent de l'estérification (condensation d'un groupement carboxylique sur un alcool) de trois acides gras libres avec le glycérol. Ce dernier étant un trialcool peut donc estérifier jusqu'à trois acides gras (20,24). Les triglycérides sont habituellement composés d'un mélange de deux ou trois acides gras différents. Des analyses stéréospécifiques ont révélé que l'acide palmitique occupe préférentiellement la position 1, alors que l'acide linoléique se situe davantage dans la position 2 et l'acide oléique en position 3 (23). Dans le foie et le tissu adipeux, la synthèse des triglycérides s'opère à partir du glycérol phosphate (262). Cependant, lors de l'ingestion de graisses alimentaires, la synthèse a lieu dans le petit intestin à partir de monoglycérides provenant de l'hydrolyse des triglycérides ingérés (263).

Les lipides de la diète sont surtout constitués de triglycérides. Afin de permettre leur absorption dans la muqueuse intestinale, dûs à leur grande taille, les triglycérides sont d'abord hydroxylés en acides gras et en glycérols. La cavité buccale et l'estomac sont pourvus d'activité lipolytique, et sont des sources qu'hydrolysent 5% de triglycérides, le reste étant hydroxylé dans l'intestin (264). À l'intérieur de la cellule épithéliale de la muqueuse intestinale, les acides gras sont ré-estérifiés avec le glycérol puis incorporés sous forme de triglycérides dans les chylomicrons. Par la suite, ces derniers sont déversés dans le courant lymphatique intestinal, puis gagnent la circulation systémique par le canal thoracique (264). Normalement, 90% des triglycérides ingérés sont absorbés, entraînant un apport quotidien de 80-170 mmol/L de triglycérides exogènes dans la circulation (23). D'autres glycérides, formés d'acides gras endogènes, proviennent principalement de source hépatique. Incorporés aux lipoprotéines de très faible densité (VLDL), ils sont directement sécrétés dans la circulation systémique par le foie (24). La composition en acides gras des triglycérides incorporés aux chylomicrons et VLDL dépend étroitement de celle des triglycérides provenant de la diète. Ainsi, un apport diététique inadéquat en acide linoléique conduit à une déficience en acides gras essentiels, d'autant plus marquée en cas de malabsorption des graisses (19).

Normalement, les triglycérides plasmatiques ont une demi-vie relativement courte. Ils sont retirés de la circulation par des réactions d'hydrolyse, sous le contrôle d'enzymes lipolytiques, et leur captation par différents organes,

plasmatiques de triglycérides exogènes demeurent élevés durant plusieurs heures. Sous ces conditions normales, les chylomicrons sont catabolisés puis éliminés au foie à l'intérieur d'une période de 12 heures. De ce fait, le dosage plasmatique ou sérique des triglycérides requiert un jeûne de 12 heures afin de refléter le taux de triglycérides endogènes présent normalement dans la circulation (23).

La concentration normale des triglycérides dans le plasma varie de 0.5 à 2 mmol/L chez les hommes adultes et peut être supérieure à 1.5 mmol/L chez les femmes avant la ménopause (23).

1.4.3 Phospholipides

Les phospholipides sont des diesters de l'acide phosphorique qui peuvent être estérifiés avec le glycérol (phosphoglycérides) ou la sphingosine (sphingolipides) (24,25). Les phospholipides contiennent uniquement deux acides gras attachés à la molécule de glycérol, le troisième groupe hydroxyle du glycérol étant estérifié à un acide phosphorique plutôt qu'à un acide gras. Ce groupement phosphate est également relié à une seconde molécule d'alcool, soit la choline, l'éthanolamine, l'inositol ou la sérine formant différents phospholipides (25). Les deux principaux phospholipides retrouvés dans le plasma humain sont la phosphatidylcholine ou lécithine et la sphingomyéline (23).

La majeure partie des phospholipides provenant de la diète ou des sels biliaires, subit une hydrolyse dans le petit intestin par les lipases pancréatiques avant d'être absorbée dans les cellules intestinales.

Les phospholipides sont des constituants de base des membranes biologiques (25). Des échanges constants de phosphatidylcholine et de sphingomyéline ont lieu entre le plasma et les globules rouges (23). Ces deux phospholipides agissent au niveau du plasma comme des constituants des lipoprotéines. Ils jouent un rôle primordial dans le maintien de leur structure en permettant la solubilisation de lipides non-polaires, tels les triglycérides et les esters du cholestérol, dans le milieu sanguin aqueux. Cette propriété découle de la nature amphipathique des molécules, pourvues d'une région hydrophile et d'une région hydrophobe. La tête hydrophile de la molécule contenant le groupement phosphate interagit avec le milieu aqueux alors que les longues chaînes hydrophobes évitent la phase aqueuse et interagissent avec les lipides à l'intérieur de la structure (25,26).

Tout comme pour les triglycérides plasmatiques, la composition en acides gras des phospholipides est étroitement reliée à la nature des graisses alimentaires (23). Le catabolisme des lécithines entraînant la formation d'esters de cholestérol (27), des modifications de leur composition entraînent des changements similaires dans la composition des esters du cholestérol. Il semble que le type d'acide gras estérifié au cholestérol puisse influencer en partie les niveaux sériques de cholestérol (23).

La concentration sérique des phospholipides varie de 2.3 à 3.0 mmol/L chez des sujets sains avec des valeurs un peu plus élevées chez les femmes que chez les hommes. En cas d'obstruction biliaire ces valeurs sont très élevées (24).

1.4.4 Cholestérol

Le cholestérol se trouve pratiquement au niveau de toutes les cellules et des fluides du corps. Le cholestérol est un alcool de la famille des stérols, c'est un alcool solide contenant 27 atomes de carbone. Sa structure moléculaire se compose d'un noyau stéroïde à 4 cycles, dit cyclopentanophenanthrène, sur lequel sont fixés une fonction alcool et une chaîne latérale (22,24). Il est présent dans l'organisme sous forme libre ou estérifiée à un acide gras (20). Il est le point de départ pour plusieurs voies métaboliques incluant la synthèse de la vitamine D, la synthèse des hormones stéroïdes, et le métabolisme des acides biliaires (22). Le cholestérol libre est un constituant des membranes cellulaires et se retrouve dans la plupart des tissus, à l'exception du cortex surrénalien, du plasma et de la plaque athéromateuse, où il est présent sous forme estérifiée (23). Le cholestérol estérifié est également retrouvé en grande proportion dans la lymphe intestinale et le foie (23). Le cholestérol de l'organisme provient soit d'un apport diététique, soit de sa synthèse endogène (20,28). Il peut être synthétisé par la plupart des tissus incluant les gonades, les surrénales et les fibroblastes de la peau (26). Cependant, en situation normale, tout le cholestérol nouvellement synthétisé dans l'organisme provient essentiellement du foie et de la portion distale du petit intestin (23).

Pratiquement, tout le cholestérol au niveau intestinal est présent sous la forme non-estérifiée (libre), parce que le cholestérol estérifié dans la diète est rapidement hydrolysé par les cholestérol-estérases dans les sécrétions pancréatiques et intestinales (22). Une fois absorbé, le cholestérol non-estérifié doit être tout d'abord solubilisé. La solubilité est achevée par la formation d'un mélange de micelles qui contiennent du cholestérol non-estérifié, acides gras, monoglycéride

conjugués. Les acides biliaires constituent le facteur le plus important pouvant affecter la formation des micelles. Cependant, leur absence provoque une perturbation complète de la digestion et de l'absorption du cholestérol et des triglycérides (22).

En moyenne, 30% à 60% du cholestérol est absorbé quotidiennement. Et approximativement, un maximum d'un g/jour de cholestérol est atteint lorsque la prise alimentaire atteint 3g/jour (22). L'absorption maximale de cholestérol arrive au niveau du petit intestin (le moyen et l'iléum terminal) (22). Une fois absorbé au niveau de la cellule mucoale, le cholestérol se rassemble avec les triglycérides, les phospholipides, et plusieurs apoprotéines spécifiques formant ainsi une grande micelle appelée chylomicron (22).

La synthèse du cholestérol est réalisée à partir d'acétates. Les premières étapes de sa synthèse conduisent à la formation du pyrophosphate d'isopentényle. L'association de 6 molécules de pyrophosphates d'isopentényle aboutit à la formation du squalène, lequel est converti en cholestérol par des réactions de cyclisation (20,27). Cette série de réactions débute par la formation du 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA à partir de l'acétyl CoA et de l'acétoacétyl-CoA (acétates), puis à sa conversion irréversible en acide mévalonique, étape catalysée par l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase (HMG-CoA réductase) (20). Cette enzyme clef contrôle la biosynthèse du cholestérol; par un effet rétroactif, le cholestérol formé supprime la synthèse de l'enzyme et inhibe l'activité des enzymes présentes (20). Le cholestérol de source diététique agit de la même façon sur l'enzyme empêchant la formation de cholestérol endogène (20). Dans l'organisme, le cholestérol est un précurseur important des hormones sexuelles et des hormones stéroïdiennes du cortex surrénalien (27). Toutefois, ses principaux métabolites sont les acides biliaires, produits exclusivement par le foie sous le contrôle de l'enzyme cholestérol-7- α -hydroxylase (23).

Une fois synthétisé, le cholestérol est transporté par des complexes connus sous le nom de lipoprotéines. Au niveau du compartiment vasculaire et périphériquement, le cholestérol est estérifié en acide gras par les enzymes licithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) dans le plasma, et par l'acyl-cholestérol acyltransférase (ACAT) au niveau intracellulaire. Les esters de cholestérol comptent pour environ 70% du cholestérol total du plasma (22). Une fois que le cholestérol entre dans une cellule, les esters sont hydrolysés par des estérases spécifiques (lipases), dont leur manque provoque la maladie du stockage

des esters de cholestérol (22). Approximativement le tiers de la production quotidienne est catabolisé en acides biliaires (22).

Afin de maintenir un équilibre métabolique, toute entrée de cholestérol à l'intérieur du pool d'échanges rapides résultant de la synthèse et de l'absorption, est balancée en contrepartie par un flot de sortie extérieure par excrétion fécale. Dans des conditions normales, l'excrétion du cholestérol représente environ 2.9 mmol/L (1.1g) par jour, dont 60% sous forme de stérols neutres et le reste sous forme d'acides biliaires (28). L'absorption de cholestérol diététique et la réabsorption du cholestérol biliaire via la circulation entéro-hépatique jouent un rôle de premier plan, limitant le taux de synthèse hépatique de cholestérol (34). Ainsi, toute manoeuvre interférant avec la réabsorption des acides biliaires, stimulera leur synthèse à partir du cholestérol hépatique.

Les concentrations plasmatiques de cholestérol total varient normalement entre 4 et 6.5 mmol/L. À l'opposé des triglycérides, les concentrations de cholestérol ne subissent pas d'augmentations aiguës après un repas grassex (23).

1.5 Lipoprotéines

1.5.1 Introduction

Les lipoprotéines forment de gros agrégats de lipides et de protéines. La quantité relative de lipides qu'elles contiennent détermine leur densité, très variable, influençant du même coup leur taille et leur masse (23).

Les lipides ont besoin d'être transportés aux tissus et aux organes pour accomplir leur métabolisme. En donnant le caractère hydrophobique des gras neutres (triglycérides et esters de cholestérol), le transport des lipides via le plasma ne sera possible qu'avec une certaine forme d'adaptation hydrophilique. Les lipides sont transportés par une série de micelles appelées lipoprotéines, qui sont formées de lipides et de protéines, et qui ont la même structure de base (26). Elles sont sphériques et constituées de deux parties: la surface et le noyau. À la surface on retrouve les lipides polaires, hydrophiles, soit les phospholipides, et le cholestérol libre, de même que la fraction protéique, c'est-à-dire les apoprotéines (26). Le noyau contient les lipides apolaires ou hydrophobes, soit les triglycérides et le cholestérol estérifié. Cette structure rend possible le transport de substances insolubles, les lipides, dans le sang (26).

1.5.2 Les caractéristiques physiques et chimiques des lipoprotéines

Les lipoprotéines se distinguent les unes des autres par leur teneur et leur composition en apoprotéines et en lipides; et la quantité relative de lipides qu'elles contiennent détermine leur densité (26). Elles peuvent être séparées en considérant leurs propriétés physiques et chimiques: taux de flottaison, taille, migration électrophorétique et composition (26) (tableau IV). On parvient ainsi à distinguer six classes de lipoprotéines: les chylomicrons, les VLDL, les IDL, les LDL, les HDL et la lipoprotéine (a) (Lp(a)) (26).

Parmi les lipoprotéines, les chylomicrons sont les plus grosses et les moins denses, alors que les lipoprotéines de haute densité ou HDL; (High Density Lipoprotein) en terminologie anglo-saxonne sont, à l'opposé, les plus petites et les plus denses. Par ordre croissant de densité, on retrouve les chylomicrons, les lipoprotéines de très faible densité ou VLDL; (Very Low Density Lipoprotein), les lipoprotéines de densité intermédiaire ou IDL; (Intermediate Density Lipoprotein), les lipoprotéines de faible densité ou LDL; (Low Density Lipoprotein), et les HDL (30). Plus une lipoprotéine est riche en triglycérides, moins elle est dense et, plus elle contient des protéines, plus elle est dense (30). Les chylomicrons flottent d'emblée si on laisse le plasma reposer de 12 à 24 heures (comme la crème sur le lait). Les VLDL et les IDL donnent un aspect trouble au plasma à partir d'une triglycéridémie de l'ordre de 4.0 mmol/L. Le cholestérol, quant à lui, ne modifie pas l'aspect du plasma.

Il est aussi possible de séparer les lipoprotéines par électrophorèse: les chylomicrons ne migrent pas, les LDL se déplacent vers la région des β -globulines, tout comme les IDL (β -VLDL), les HDL vont dans celle des α -globulines, alors que les VLDL ont une vitesse de migration intermédiaire (pré- β). La migration dépend du contenu protéique de la particule.

1.5.3 Classification des lipoprotéines plasmatiques

Les lipoprotéines forment de gros agrégats de lipides et de protéines. La quantité relative de lipides qu'elles contiennent détermine leur densité, très variable, influençant du même coup leur taille et leur masse (27). Ainsi, à partir de diverses données obtenues sur la base de propriétés physiques et chimiques, différentes classes de lipoprotéines plasmatiques ont été établies (tableau IV).

Ces grandes classes de lipoprotéines sont hétérogènes. Elles sont elles-mêmes divisibles puisque chacune regroupe des particules qui, de par leur volume et leur composition, couvrent un certain spectre. Par conséquent, l'effet des lipoprotéines, en particulier sur l'athérosclérose, pourra différer en fonction de ces caractéristiques (33,34) (tableau IV). En effet, comparativement aux "grosses" LDL, les "petites" LDL ont un potentiel athérogénique plus grand (35,37). Les HDL aussi sont plus hétérogènes: il en existe deux types, les Lp-AI et les Lp-AII. Les premières sont les plus efficaces pour le transport du cholestérol et elles correspondent surtout aux HDL-2. Les apoprotéines varient d'une lipoprotéine à l'autre. Les apoprotéines (apo-C) se retrouvent surtout dans les lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL), on trouve l'apo-E dans les IDL, l'apo-B dans les LDL et l'apo-A dans les HDL. Il n'y a qu'une molécule d'apo-B par particule de chylomicrons, de VLDL, d'IDL et de LDL. On distingue deux variétés principales d'apo-B: l'apoB-48, d'origine intestinale, associée au transport des lipides exogènes (chylomicrons) et l'apoB-100, synthétisée surtout par le foie et intervenant dans le transport des lipides endogènes (VLDL, IDL, LDL) (38) (tableau VI).

Les chylomicrons véhiculent les triglycérides alimentaires alors que les VLDL transportent les triglycérides endogènes (37,39). Le rapport cholestérol/triglycérides (poids/poids) des IDL est de 1,0. Par ailleurs, 70% de la cholestérolémie totale est présente dans les LDL. Les HDL sont composées à 50% de protéines et à 50% de lipides (40).

La lipoprotéine (a) [Lp (a)] est une lipoprotéine apparentée aux LDL (40). En plus de l'apo-B-100, elle contient une apoprotéine caractéristique, l'apo (a), dont la structure rappelle celle du plasminogène, précurseur de la plasmine. In vitro, la Lp (a) empêche la thrombolyse; on lui attribue des propriétés athérogéniques et thrombogéniques. La densité de la Lp (a) est semblable à celle des LDL, avec cependant une migration électrophorétique en position pré- β ("sinking" pré- β), semblable à celle des VLDL. Les particules de Lp (a) sont hétérogènes. Leur contenu en cholestérol est normalement inférieur à 0.6 mmol/L (40).

Tableau IV. Les caractéristiques des lipoprotéines

| Lipoprotéines | diamètre (°A) | Densité | Migration | Lipides principaux | Apoprotéines |
|---------------|---------------|-------------|-----------|------------------------------|------------------------------|
| Chylomicrons | 900-5000 | <0.94 | origine | triglycérides alimentaires | AI, II, B-48 CI,II,III, E |
| VLDL | 500 | <1.006 | pré-β | Triglycérides endogènes | B-100,CI,II, III, E |
| IDL | 300 | 1.000-1.063 | pré-β | Cholestérol Triglycérides | B-100, C, E |
| LDL | 200 | 1.019-1.063 | β | Cholestérol | B-100 |
| HDL | 50 | 1.063-1.210 | a | Cholestérol | AI,II, C |
| Lp(a) | 250 | 1.005-1.120 | pré-β | Cholestérol | B-100, a |

D'après Gagné, C., Les dyslipoprotéïnémies: L'approche clinique. Merck Frost Canada, 1994. Du centre de recherche sur les maladies lipidiques département de médecine. Centre hospitalier de l'université de Laval. Québec, Canada

1.5.4 Le métabolisme des lipoprotéines

A. Les chylomicrons

Ce sont les plus grosses et les moins denses des lipoprotéines. En dépit qu'elles contiennent du cholestérol, elles transportent en premier lieu les triglycérides alimentaires (38).

Les lipides alimentaires sont d'abord hydrolysés et absorbés par la muqueuse intestinale, puis réestérifiés et mis en circulation sous forme de chylomicrons. Ces derniers transportent donc surtout des triglycérides (51). Les triglycérides des chylomicrons sont hydrolysés par une enzyme située sur l'endothélium capillaire, la lipase lipoprotéique ou LPL (41); l'apo-CII est son cofacteur (51).

Les acides gras, libérés par l'hydrolyse, sont captés par la cellule adipeuse où ils sont reconstitués en triglycérides (graisse de réserve); les muscles peuvent aussi les utiliser comme source d'énergie (51). Ensuite, les triglycérides nouvellement formés et le cholestérol nouvellement absorbé sont assemblés avec une apoprotéine (apo-B-48) et les apoprotéines A (apo-A). Les particules assemblées entrent en premier lieu la circulation lymphatique et ensuite la circulation sanguine. Les particules assemblées acquièrent les apoprotéines C et E dans le plasma via le transfert des HDL (41). Lorsque le triglycéride est réduit après cette lipolyse, les constituants en surplus à la surface des chylomicrons (phospholipides, cholestérol libre, apo-A, et l'apo-C) sont transférés aux HDL (41). Il en résulte un résidu de chylomicron, contenant moins de triglycérides et proportionnellement plus de cholestérol estérifié. Le résidu de chylomicrons est capté par l'intermédiaire de l'apo-E, au niveau d'un récepteur membranaire de la cellule hépatique; il est par la suite dégradé.

Les chylomicrons n'ont pas de potentiel athérogénique reconnu alors que les résidus de chylomicrons, eux, sont athérogéniques (34,51). Ils transportent donc les triglycérides alimentaires au tissu adipeux, de même qu'au foie et aux HDL, et le cholestérol alimentaire au foie. Une alimentation riche en cholestérol a comme effet de réduire la synthèse des récepteurs des LDL, ce qui peut contribuer à faire hausser la cholestérolémie (51).

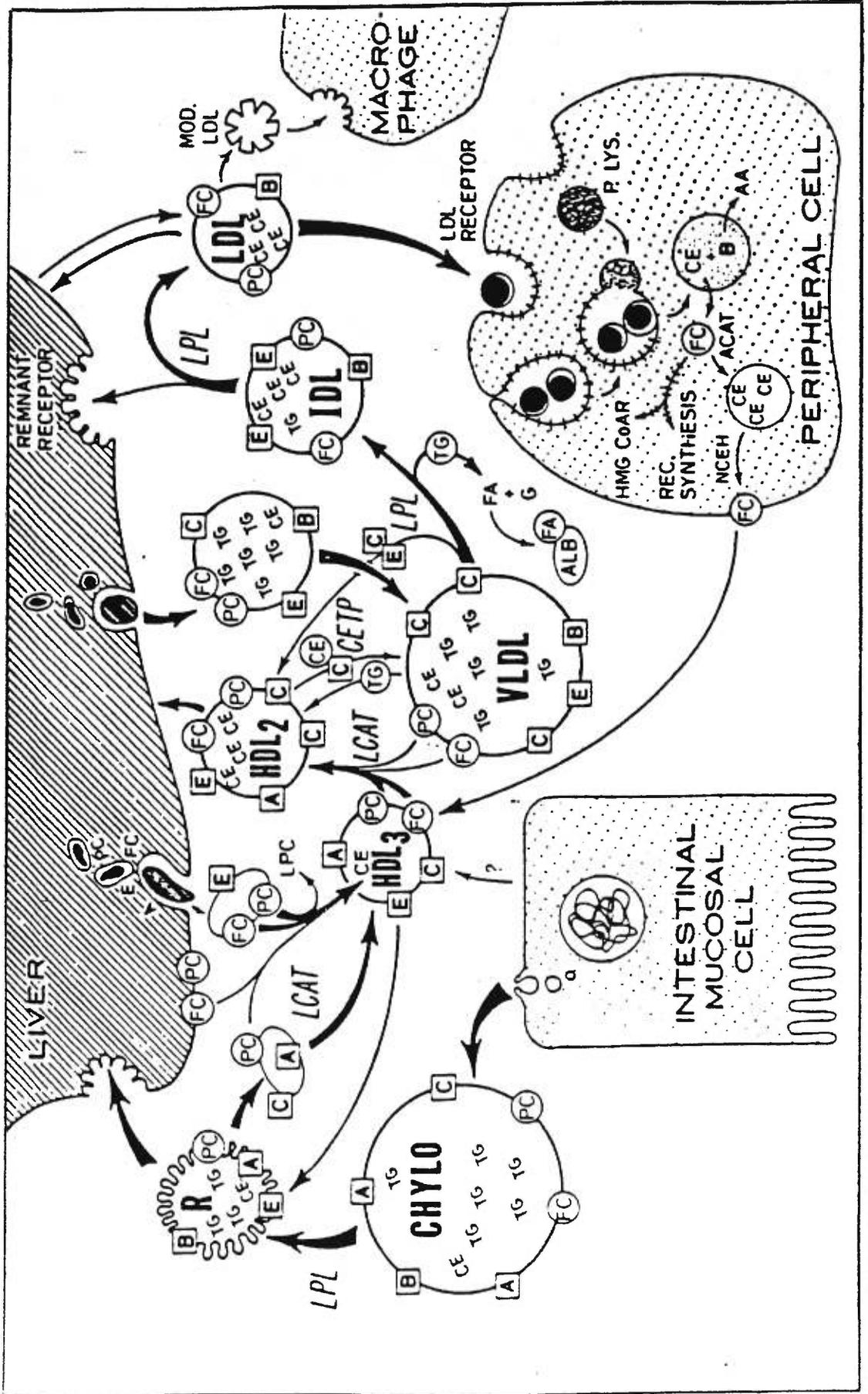


Figure (2) Métabolisme des lipoprotéines
(voir légende et explications à la page suivante)

Légende et explication de la figure (2)

Liver = Foie; Remenant receptor = récepteur à résidus; Intestinal mucosal cell = cellule de la muqueuse intestinale; Peripheral cell = cellule périphérique.

Les lettres apparaissant dans un carré correspondent aux apolipoprotéines A, B, C, et E à la surface des différentes protéines. Les lettres apparaissant dans un cercle correspondent aux lipides amphipatiques, généralement du cholestérol libre (FC) et de la phosphatidylcholine (PC) -Principal phospholipide en circulation.

Les lipides non polaires, tels les triglycérides (TG) et les esters du cholestérol (CE), sont localisés au centre de lipoprotéines. Ces derniers sont contenus dans les chylomicrons (CHYLO), les résidus de chylomicrons (R), les deux sous-classes de lipoprotéines HDL (HDL2 et HDL3), les VLDL (VLDL), les IDL (IDL), les LDL (LDL) et les LDL modifiées (MOD. LDL). L'albumine (ALB) qui transporte les acides gras libres (FA) peut aussi être considérée comme un transporteur de lipides. Les HDL naissantes sont représentées sous forme discoïde: Une provient de la surface des chylomicrons; une autre provient du foie; une troisième est possiblement produite par l'intestin. La lipase lipoprotéique (LPL) est la principale enzyme dans la circulation capillaire intervenant dans le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides; elle transforme les triglycérides en acides gras libres (FA), en monoglycérides et (G). La lécithine : cholestérol acyl-trasférase catalyse l'estérification du cholestérol libre (à la surface de la membrane des lipoprotéines) avec un acide gras insaturé provenant de la phosphatidylcholine, formant un ester de cholestérol et une lysophosphatidylcholine (LPC). La protéine de transfert du cholestérol estérifié (CETP) est chargée du transfert des esters du cholestérol des HDL aux VLDL, IDL et aux résidus des chylomicrons, en échange de triglycérides. Trois types de récepteurs sont présentés: le récepteur à résidus, à la surface des cellules du foie; le récepteur à LDL acylées, sur les macrophages; le récepteur à LDL (ou récepteur apo B/E) à la surface des cellules périphériques telles les fibroblastes. La voie des LDL est démontrée dans la cellule périphérique. Lysosome primaire (P.LYS) se fusionne à une vésicule endocytotique pour la digestion de la LDL, au cours de laquelle l'ester du cholestérol (CE) est hydrolysé en acide gras (FC) et l'apo-B est hydrolysée en petits peptides et acides aminés (AA). L'acide gras (FC) peut être emmagasiné dans des gouttelettes d'esters de cholestérol, après estérification par l'acide oléique, catalysée par l'acyl-CoA: cholestérol acyltransférase (ACAT), ou peut servir à inhiber la synthèse de cholestérol, bloquant l'action de l'hydroxy-méthylglutaryl CoA réductase (HMG CoAR) ainsi que la synthèse de récepteurs (REC). L'ester de cholestérol emmagasiné dans des gouttelettes lipidiques peut être libéré après son hydrolyse en acides gras (FC) par l'hydrolyse d'ester de cholestéryl neutre (NCEH).

D'après Davignon, J., Dufour, R., Cantin, M., Atherosclerosis and hypertension. In: J.Genest, O. Küchel, P. Hamet & M, éd. Hypertension: physiopathology and treatment. MacGraw-Hill, New-York, 1983; 2e édition, chap. 53, pp. 810-852.

B. VLDL

À partir du glycérol et des acides gras libérés par le tissu adipeux ou produits sur place, le foie fabrique des triglycérides, mis en circulation sous forme de VLDL qui contiennent aussi du cholestérol. Chaque particule de VLDL est dotée d'une particule d'apoprotéine de B-100. D'autres protéines, les apoprotéines-C et E, s'ajoutent en circulation (50,51). Comme les triglycérides des chylomicrons, les triglycérides des VLDL sont hydrolysés par la lipase lipoprotéique (LPL). Les acides gras ainsi libérés sont distribués aux tissus (41). Par ailleurs, et à la suite de la sécrétion hépatique, les VLDL reçoivent les apo-C et apo-E des HDL et sécrètent le cholestérol libre à l'HDL, où il est estérifié et retourné au VLDL. Étant donné que la grande part de triglycérides est réduite des VLDL, les phospholipides, les apoprotéines-C et E sont transférées aux HDL. Ensuite, les résidus des VLDL, lesquels sont riches en cholestérol, sont extraits de la circulation principalement par les récepteurs hépatiques B/E ou convertis en LDL, probablement par un processus médiatisé par le foie et impliquant peut être la lipase hépatique (41,42). Les VLDL, dans certaines conditions, peuvent être athérogènes. Le potentiel athérogène des IDL paraît indiscutable (51,54,55).

C- IDL

Une certaine proportion des IDL est éliminée de la circulation par le récepteur hépatique B/E. Une enzyme, la lipase hépatique, hydrolyse les triglycérides des autres IDL qui restent. La diminution du contenu en triglycérides conduit à la formation des lipoprotéines de densité faible ou LDL (51,55,56).

D- LDL

Les LDL, dont le cholestérol constitue 70 p. cent de la cholestérolémie totale, sont le produit du métabolisme des VLDL (34). Chaque particule de LDL contient une particule de l'apo-B. La clearance de cholestérol-LDL est assurée par les récepteurs B/E. Ces récepteurs sont localisés à la surface des membranes cellulaires de tous les tissus, mais surtout dans le foie (43,50,51).

Les LDL sont fabriqués au niveau du réticulum endoplasmique puis acheminés depuis l'appareil de Golgi jusqu'à la surface cellulaire (50,51). Les LDL se lient aux récepteurs B/E, qui reconnaissent l'apo-B. L'endocytose permet au complexe récepteur-LDL de pénétrer dans la cellule où il est dissocié. Par la suite, le

récepteur est recyclé à la surface pendant que l'apoprotéine-B et l'ester de cholestérol sont hydrolysés dans les lysosomes (43,50). Dans le cytoplasme, une enzyme, l'acyl-cholestérol-acyl-transférase (ACAT), réestérifie le cholestérol. L'inondation cellulaire par le cholestérol libre devient le catalyste de l'autorégulation de la contenance en cholestérol (47,49). Toutefois, la nouvelle production du cholestérol est supprimée par l'inhibition de 3-hydroxy-3-méthylglutaryl CoA (HMG-CoA) réductase (47,49). Mais l'accroissement intracellulaire du cholestérol diminue la production des récepteurs B/E, ce qui diminue par la suite la captation des LDL (49). Lorsque les LDL ne sont pas captés par leur récepteurs spécifiques, ils peuvent être éliminés par des récepteurs non spécifiques des macrophages tissulaires qui agissent comme éboueurs, et spécialement s'ils ont une composition altérée. C'est alors que l'enclenchement du processus athérogénique devient possible (51). Il paraît que les LDL doivent avoir été modifiés, par oxydation, par glycosylation ou autrement pour devenir athérogénique (44,49,51) (tableau V).

E. Lipoprotéine (a)

C'est une lipoprotéine apparentée aux LDL, elle contient une apoprotéine caractéristique, l'apo (a), dont la structure rappelle celle du plasminogène, précurseur de la plasmine (37,45). In vitro, la Lp (a) empêche la thromolyse; on lui attribue des propriétés athérogéniques et thrombogéniques (37,46). La densité de la Lp(a) est semblable à celle des LDL. Elle est produite au niveau du foie, on croit que sa clearance est assurée par le récepteur B/E. Il a été démontré que la Lp(a) stimule l'expression du gène du PAI-1 in vitro (45,46). Les particules de Lp(a) sont très hétérogènes. Leur contenu en cholestérol est normalement inférieur à 0.6 mmol/L.

Tableau V. Les fonctions du récepteur des LDL

| |
|---|
| <p>A. SURFACE CELLULAIRE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Liaisons des LDL 2. Endocytose du complexe LDL-récepteur <p>B. DANS LA CELLULE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dissociation du complexe 2. Recyclage du récepteur 3. Dégradation des LDL et effets de régulation du cholestérol <ol style="list-style-type: none"> a) Inhibition de la synthèse des récepteurs b) Suppression de l'HMG CoA réductase c) Stimulation de l'acyl-cholestérol-acyl transférase (ACAT) |
|---|

D'après Gagné, C., Les dyslipoprotéïnémies: L'approche clinique. Merck Frost Canada, 1994. Du centre de recherche sur les maladies lipidiques département de médecine. Centre hospitalier de l'université de Laval. Québec, Canada

F. HDL

Les HDL sont les lipoprotéines les plus petites et ayant la plus haute densité. Les HDL sont sécrétées en premier lieu par le foie comme petites particules pauvres en cholestérol et contenant les apoprotéines A, C et E, et secondairement dans l'intestin. La lipoprotéine HDL est métabolisée comme suit: premièrement, les composants de surface des lipoprotéines liant les triglycérides sont confiés au HDL dans le plasma durant le processus de lipolyse; par conséquent les particules de HDL deviennent grandes et elles sont classées HDL2 (avant leur agrandissement, les particules sont dans la région dense HDL3). Deuxièmement, l'ester de cholestérol est produit (via lécithine cholestérol acyl transférase [LCAT] qui circule avec le HDL) de la lécithine et du cholestérol libre. Le transfert du cholestérol de la cellule aux lipoprotéines plasmatiques est facilité par le HDL, la LCAT, et enfin la protéine de transfert de l'ester de cholestérol ou cholestérol ester transfert protéin (CETP) (47,48). Troisièmement, l'ester de cholestérol est capté au niveau du core non polaire de L'HDL ou transféré, via CETP, aux lipoprotéines porteuses de triglycérides (48).

Comme les résidus des chylomicrons et des VLDL, les HDL sont clearés par le foie. Ceci donne une avenue de transfert inverse de cholestérol de la surface des

cellules périphériques au foie où il sera excrété dans la bile (48). En effet, ce processus est actuellement bien décrit, et on croit que le HDL induit, tout d'abord, la captation d'esters de cholestérol par les cellules hépatiques, l'hydrolyse des phospholipides-HDL via la lipase hépatique (facilitant le transfert de cholestérol au foie), et enfin, la captation/dégradation de l'HDL via un récepteur spécifique (40,43,48).

G. Résumé des régulateurs primaires du métabolisme des lipoprotéines

Les enzymes qui gouvernent largement le métabolisme lipoprotéique sont: la lipase lipoprotéique, la lipase hépatique, la LCAT, la CETP, l'HMG-CoA réductase, et l'ACAT. La lipase lipoprotéique, située au niveau des cellules endothéliales du coeur et au niveau des tissus adipeux et musculaire, hydrolyse les triglycérides et les phospholipides dans les chylomicrons et les VLDL (41,42). La lipase hépatique aide l'hydrolyse des triglycérides et des phospholipides au niveau des petits VLDL et HDL (42). La LCAT est produite au niveau du foie, et transportée via HDL, et synthétise l'ester de cholestérol. La CETP est aussi produite au niveau hépatique, elle facilite le transfert d'ester de cholestérol et le cholestérol entre les lipoprotéines. Les HMG-CoA réductase et l'ACAT sont retrouvées au niveau de toutes les cellules, et respectivement, ils sont une enzyme "taux-limitant" la biosynthèse de cholestérol et le catalyste de l'estérification de cholestérol à l'intérieur des cellules (40-42,47,49).

1.6 Apolipoprotéines

1.6.1 Introduction

Il y a presque une vingtaine d'apolipoprotéines différentes, excluant les isomorphes génétiques, qui sont retrouvées dans le plasma humain (48). La nomenclature actuelle des apolipoprotéines selon la terminologie alphabétique fut introduite par Alaupovic (50).

Les apolipoprotéines sont importantes pour la structure des lipoprotéines et la solubilisation des lipides. Elles participent aussi directement au métabolisme comme cofacteurs de réactions enzymatiques et elles interagissent avec des récepteurs cellulaires (51) (tableau VIII).

1.6.2 Classification des apolipoprotéines

Le tableau VI dresse la liste des apolipoprotéines qui sont aujourd'hui bien connues et relativement bien caractérisées. Les apolipoprotéines présentent des fonctions variées: Elles stabilisent les émulsions de lipides (apo-B, apo-A et apo-C), agissent comme cofacteurs et modulateurs des réactions enzymatiques (apo-C, apo-A-I), contrôlent la sortie des lipides à l'extérieur des cellules (apo-B, apo-E) et dirigent les lipides vers les organes cibles en interagissant avec les récepteurs (apo-B, apo-E et apo-A) (49).

Tableau VI. Composition en protéines des principales lipoprotéines (exprimée en % de la masse protéique totale)

| Lipoprotéine | ApoA-I | ApoA-II | ApoB | ApoC | ApoD | ApoE | Apo(a) |
|--------------|--------|---------|--------|--------|-------|-------|--------|
| Chylomicrons | 5-20* | 3-5 | 20-30* | 50-60* | --- | 6-9 | --- |
| VLDL | 1-2 | < 1 | 50-60 | 30-40 | < 0.1 | 5-8 | --- |
| IDL | < 1 | < 1 | 80-90 | 10-15 | < 0.1 | 1-3 | --- |
| LDL | 0.5 | 0.25 | 95 | 3 | < 0.1 | 0.5 | --- |
| Lp(a) | traces | traces | 80-90 | trace | < 0.1 | trace | 10-20 |
| HDL | 85 | 8 | *** | 7 | 0.5 | *** | *** |
| HDL3 | 72 | 22 | 0 | 5 | 1.5 | trace | 0 |

*Les chylomicrons de la lymphe contiennent possiblement de grande quantité d'apoA-I qui seraient perdues au moment de leur entrée dans la circulation.

**L'apoB des chylomicrons correspond essentiellement à l'apoB-48.

***Les HDL2 sont dépourvues d'apo (a) si elles sont spécifiquement retirées e.g. par chromatographie sur colonne de sépharose-héparine.

D'après: Kostner, G.M. et Lagner, P., Chemical and physical properties of lipoproteins.

23-54 in: J.-C. Fruchart & J. Shepherd, ed. Human plasma lipoproteins. Clinical biochemistry, Walter de Gruyter, New York, 1989; p.30.

A-Apolipoprotéine-A (apo-A)

L'apo-A est le constituant protéique principal des HDL, bien qu'on la retrouve également dans les chylomicrons. Elle se subdivise en deux protéines: l'apo-A-I et l'apo-A-II, toutes les deux renferment la glutamine à leur extrémité carboxy-terminale (23).

B- Apolipoprotéine-B (apo-B)

L'apo-B présente une hétérogénéité de structure, on retrouve principalement l'apo-B-100 dans les VLDL et les LDL et l'apo-B-48 seulement au niveau des chylomicrons (23).

C-Apolipoprotéine-C (apo-C)

L'apo-C compte au moins trois protéines distinctes: l'apoC-I, C-II et C-III, retrouvées en majeure partie dans les VLDL, les chylomicrons et en quantité moindre dans les HDL (23).

D- Apolipoprotéine-E (apo-E)

L'apo-E est retrouvée dans les chylomicrons, les VLDL, les IDL et les HDL; et c'est généralement avec les HDL naissantes qu'elle entre dans la circulation (23). L'apo-E possède 3 allèles courants: l'allèle E2, E3, et E4; plusieurs études de population ont associé à l'allèle E2 des taux plus faibles de cholestérol-LDL, comparativement aux allèles E3 et E4 (256).

Tableau VII Les apolipoprotéines

| Apoprotéines | Lipoprotéines | Fonction |
|---------------------|-----------------------------|---|
| Apo-AI | HDL, Chylomicrons | Activateur de la LCAT Structure |
| Apo-AII | HDL Chylomicrons | Cofacteur de la lipase hépatique Structure |
| Apo-IV | HDL Chylomicrons VLDL | ? |
| ApoB-100 | LDL VLDL | Structure Liaison au récepteur LDL |
| ApoB-48 | Chylomicrons | Structure Synthèse et sécrétion intestinale |
| ApoC-II | HDL Chylomicrons | Activateur de la LCAT |
| ApoC-II | HDL Chylomicrons VLDL | Cofacteur de la lipase lipoprotéique |
| ApoC-III | HDL Chylomicrons VLDL | Inhibiteur de la lipase lipoprotéique |
| Apo-D | HDL Chylomicrons | ? |
| Apo-E2, 3 et 4 | HDL Chylomicrons VLDL | Liaison aux récepteurs hépatiques (E et B-E) Modulation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie |
| Apo(a) | Lipoprotéine (a) | Empêche la thrombolyse Thrombogénèse, athérogénèse |

D'après Gagné, C., Les dyslipoprotéinémies: L'approche clinique. Merck Frost Canada, 1994. Du centre de recherche sur les maladies lipidiques département de médecine. Centre hospitalier de l'université de Laval. Québec, Canada

Chapitre 2. Pathogénèse de l'athérosclérose

2.1 Introduction

L'athérosclérose est un type de l'artériosclérose dont le terme général signifie l'épaississement et l'induration de la paroi artérielle. Elle se caractérise essentiellement par des dépôts lipidiques, un épaississement fibreux et une sclérose ou durcissement de la paroi vasculaire. C'est une maladie dégénérative qui affecte les vaisseaux sanguins en attaquant le plus souvent les artères coronaires et en est responsable d'un important taux de morbidité et de mortalité spécialement dans les pays industrialisés (6,23).

2.2 Rappel anatomique d'une artère normale

2.2.1 Structure

Une artère normale est constituée de trois couches bien définies; en allant de l'intérieur à l'extérieur de la paroi vasculaire, on trouve l'intima, la média et l'adventice:

A- L'intima:

La lumière de toutes les artères est recouverte d'une couche continue de cellules endothéliales disposées en une seule épaisseur. L'intima est limitée, vers l'extérieur, par un tube perforé fait de tissu élastique, la membrane élastique interne; elle est très développée dans les grosses artères élastiques et les artères musculaires de calibre moyen et il disparaît au niveau des capillaires. Les cellules de l'endothélium sont reliées les unes aux autres par une série de complexes de jonction; elles sont également fixées, de façon apparemment assez ténue, à un réseau de tissu conjonctif lâche, la lame basale. Les cellules endothéliales constituent normalement une barrière qui contrôle le passage des substances venant du sang à travers la paroi artérielle. Ces substances pénètrent dans les cellules par l'intermédiaire de systèmes de transport spécifiques. Dans les conditions normales, on ne rencontre pas d'autre type cellulaire au niveau de l'intima de la plupart des artères (6).

B- La média:

La média est constituée d'une seule catégorie cellulaire, les cellules musculaires lisses (CML) disposées sur une seule couche (comme dans les petites artères musculaires), ou sous forme de nombreuses lamelles (comme dans les artères élastiques). Les cellules sont entourées de petites quantités de collagène et de fibres élastiques, composants qu'elles ont élaborés et qui prennent en général en disposition en spirales concentriques disposés diagonalement dans l'épaisseur de la paroi vasculaire. Elles sont juxtaposées de façon étroite et présentent parfois des complexes de jonction entre elles. La CML se révèle être la cellule de la paroi artérielle la plus active pour former les éléments conjonctifs: elle élabore du collagène, des fibres élastiques et des protéoglycanes (6).

C- L'adventice:

La tunique la plus externe d'une artère est l'adventice, délimitée, du côté luminal, par la membrane élastique externe. Cette couche externe est composée d'un mélange de faisceaux de collagène, de fibres élastiques et d'une association de cellules musculaires lisses et de fibroblastes, le tout entremêlé de façon lâche, cette couche contient également les vasa vasorum et les nerfs (6).

2.3 Physiopathologie de l'athérosclérose

2.3.1 Introduction

L'athérosclérose est une maladie affectant premièrement la tunica intima des artères et provoquant des lésions focales, les athéromes. En général, au début, les athéromes sont caractérisés par des dépôts intra et extra-cellulaires de lipides (particulièrement des esters du cholestérol provenant surtout des lipoprotéines LDL au niveau des cellules «spumeuses»), suivis plus tard, par de la fibrose, de la calcification, de l'exulcération et de la thrombose; induisant ainsi un rétrécissement ou une occlusion de la lumière des artères; en plus, l'atrophie et d'autres altérations secondaires sont observés au niveau de la tunica média (2-5,23,214,215,257,261).

Toutes les artères sont sujettes à l'athérosclérose, particulièrement les grosses artères, et siégeant préférentiellement au niveau de leur bifurcation. L'athérosclérose est fréquente au niveau des artères coronaires particulièrement au niveau de leur partie proximale ou épicaudique, et aussi au niveau des carotides et

les artères cérébrales, dans l'aorte abdominale, les artères mésentériques, iliaques, fémorales, poplitées et tibiales (261).

L'infarctus du myocarde, les accidents cérébro-vasculaires et la gangrène des membres inférieurs sont les complications principales de l'athérosclérose (6,23,261).

L'athérosclérose est très répandue dans les pays industrialisés; surtout en Amérique du Nord, en Scandinavie, en Angleterre, en Allemagne, en Nouvelle-Zélande et en Australie, elle est moins fréquente au Japon, aux Indes, en Amérique du Sud et Centrale et en Afrique (216).

2.3.2 Anatomie Pathologique

Les lésions de l'athérosclérose sont d'ordinaire classées en stries ou traînées graisseuses, plaques fibreuses, et lésions compliquées. Les stries lipidiques peuvent apparaître les premières (6,216,267). Elles se caractérisent par une accumulation de cellules musculaires lisses remplies de lipides appelées cellules spumeuses et de tissu fibreux dans des régions localisées de l'intima. Ces lésions peuvent être visibles sous forme de tâches disséminées, jaunes ou blanchâtres, à la surface de l'intima, parfois elles sont démontrées par une coloration spécifique. Le lipide principal est l'oléate de cholestérol, dérivé en partie de la synthèse in situ. La strie graisseuse est généralement sessile; ne provoquant qu'une obstruction de peu d'importance et par conséquent une clinique muette (6,267). Ce type de lésion est universel, apparaissant à n'importe quel niveau de l'arbre artériel et à tous les âges, l'aorte étant la première touchée, dès l'enfance (267). L'étendue de la lésion peut progresser jusqu'à occuper 30 à 50% de la surface de l'aorte à 25 ans (267). Au niveau des artères coronaires, l'étendue des stries graisseuses peut représenter un bon index des lésions susceptibles d'évoluer ultérieurement vers la pathologie (267). Au niveau des artères cérébrales, les stries graisseuses s'observent aussi dans toutes les populations; elles apparaissent et se développent entre 30 et 40 ans (267).

Les plaques fibreuses, qu'on appelle encore lésions surélevées ou bien plaques nacrées, sont des zones où l'épaississement de l'intima fait relief d'une façon palpable; elles sont les lésions les plus caractéristiques de l'athérosclérose qui évolue (267). Ces plaques apparaissent en premier lieu au niveau de l'aorte abdominale, des artères coronaires et carotides, entre 30 et 40 ans et leur nombre

augmente avec l'âge. la plaque fibreuse typique est ferme, surélevée, en forme de dôme et présente une surface opaque, brillante qui fait saillie dans la lumière du vaisseau. Elle est constituée d'un noyau central de lipides extracellulaires, de débris de cellules nécrosées, couvertes d'une couche fibromusculaire ou capsule contenant un grand nombre de cellules musculaires lisses et du collagène. Le principal acide gras estérifié au niveau de la plaque fibreuse est l'acide linoléique.

La lésion compliquée est une plaque fibreuse calcifiée, qui comporte, à des degrés variés, nécrose, thrombose et ulcération. Ces lésions sont fréquemment associées à des symptômes variés. La nécrose peut évoluer et donner des complications, car avec l'accumulation des débris cellulaires, la paroi artérielle s'affaiblit progressivement, en provoquant la rupture de l'intima, et ceci peut donner un anévrisme ou une hémorragie. Une embolie artérielle peut se produire si un détachement d'un fragment de plaque passe dans la lumière. Une sténose ainsi qu'un trouble fonctionnel peuvent se produire à la suite d'une occlusion graduelle d'une artère due à l'épaississement des plaques et à la formation de caillots (6,216,267).

2.3.3 Évolution morphologique des athéromes

À la naissance, la tunica intima présente une couche mince, contenant quelques cellules allongées, représentant des cellules mésenchymales multipotentiels ou des cellules myointimales ayant les caractéristiques des fibroblastes et des cellules musculaires lisses. Ces cellules forment des fibres élastiques, des fibres de collagène ainsi que de la substance fondamentale. La modification la plus importante qui se produit normalement, avec l'âge, est une augmentation de l'épaisseur de la tunica intima qui devient alors plus épaisse montrant une accumulation de cellules myointimales (probablement due à la migration de ces cellules depuis la média puis à leur prolifération), entourées par davantage de tissu conjonctif formant lentement une quantité de plus en plus abondante de fibres et de substance fondamentale. Le contenu en lipides, essentiellement ester de cholestérol et phospholipides (sphingomyéline en particulier), augmente progressivement avec l'âge dans la paroi artérielle saine. In vitro, dans les cultures tissulaires, la prolifération des cellules myointimales est accélérée par la présence de LDL, d'insuline, de vitamine E et de la stomatomédine; d'autre part, leur prolifération est retardée par la présence de HDL, des acides eicosatriénoïques et tétranoïques. L'apoprotéine-B des LDL forme des complexes très stables avec la substance fondamentale facilitant probablement la

rétenion locale des lipoprotéines au niveau des plaques (6,23,215,257,261).

2.3.4 Rôle des lésions minuscules de la tunica intima dans l'évolution des plaques athérosclérotiques

La première altération encore bien réversible est une lésion minuscule de la surface endothéliale pouvant être provoquée par des traumatismes hémodynamiques, par hypercholestérolémie, par le tabagisme, des complexes immuns, des endotoxines, des virus et même par des superoxydes formés par des leucocytes. Ces lésions minuscules facilitent la pénétration vers la tunica intima des lipoprotéines de petites dimensions (e.g. LDL, HDL) soit directement, soit par des micropinocytes. Les petites altérations de l'intima provoquent l'adhésion et l'infiltration par des monocytes. Les plaquettes et les monocytes peuvent libérer des peptides qui stimulent la prolifération des cellules myointimales; ces cellules tel que mentionné ci-haut, forment du collagène, des fibres élastiques et, parmi d'autres, protéoglycanes, le dermatan sulfate qui a une affinité particulière pour l'apoprotéine-B. De telle façon, qu'au niveau de ces lésions, par l'accumulation des cellules, des fibres et de la substance fondamentale, la tunica intima devient de plus en plus épaisse, provoquant une sténose de plus en plus considérable de la lumière (214,215,257,261).

2.3.5 Transformation des macrophages en cellules spumeuses

Une grande partie des cellules spumeuses est formée par l'accumulation de β -VLDL (une lipoprotéine ayant la densité des VLDL mais la mobilité électrophorétique des β -lipoprotéines ou des LDL; cette lipoprotéine est produite peu après la consommation excessive de cholestérol ou durant la dégradation métabolique des VLDL) dans le cytoplasme des macrophages, infiltrant les lésions minuscules d'intima. In vitro, la HDL peut diminuer ou empêcher l'accumulation des β -VLDL au niveau des macrophages (2,3,257). Aussi, la LDL affectée par l'acétylation ou l'acéto-acétylation (probablement sous l'influence du malondialdéhyde libéré par des plaquettes ou produit par la peroxydation des lipides) peut aussi s'accumuler au niveau des macrophages; cette accumulation est médiée par des récepteurs de la surface et non supprimée par l'accumulation intracellulaire de cholestérol (257).

De plus, les cellules endothéliales peuvent aussi apporter quelques modifications au niveau des LDL - dont les causes ne sont pas encore connues -

permettent par la suite l'accumulation de LDL dans les macrophages (4,257).

2.3.6 Transformation des cellules myointimales en cellules spumeuses

Les cellules myointimales, comme les fibroblastes, ont à leurs surfaces des récepteurs reconnaissant l'apolipoprotéine-B de LDL, facilitant l'emmagasinage à l'intérieur de ces cellules et finalement dans leur lysosomes. Ici la partie protéique sera métabolisée par des enzymes en amino-acides et le cholestérol est attaqué par des estérases. Le cholestérol libre peut sortir des lysosomes et supprimera l'enzyme HMG-CoA réductase qui est nécessaire pour sa synthèse endogène. Finalement, le cholestérol peut aussi traverser les membranes plasmiques, regagner la circulation et sera retransporté par des lipoprotéines de haute densité (HDL) vers le foie où il sera métabolisé en acides biliaires et excrété par la bile. Les HDL contiennent de l'apolipoprotéine-E et le foie possède des récepteurs pour cela (5,257).

S'il y a trop de LDL à métaboliser dans les cellules, le système peut être surchargé, devient inefficace et on note l'accumulation des lipides dans les lysosomes et même au niveau du cytoplasme. Ainsi, on note le gonflement et la vacuolisation des cellules myointimales appelées dans cette forme, cellules spumeuses (257).

2.3.7 Évolution des lésions compliquées

L'accumulation des cellules spumeuses (provenant des macrophages et des cellules myointimales) se présente macroscopiquement comme des tracées jaunâtres. Plus tard entre l'agrégat focal des cellules spumeuses et les cellules endothéliales, on note le développement d'une coque fibreuse progressive, provoquant la formation de lésions surélevées jaunâtres, blanchâtres. La rupture des membranes plasmiques des cellules spumeuses libère les lipides et, dans le centre des lésions, on retrouve des fentes cholestéroliniques. La plaque athéromateuse ainsi développée démontre, plus tard, plusieurs complications comme la fibrose, la calcification ou l'exulcération. On note également la revascularisation de l'athérome par des capillaires provenant des vasa vasorum, dont la rupture provoque des hémorragies et la formation de l'hémosidérine. Toutes ces complications facilitent l'évolution des lésions surélevées et ainsi l'obstruction au moins partielle de la lumière. D'autre part, le développement d'une obstruction thrombotique au-dessus de ces lésions représente la complication

la plus sérieuse. La thrombose est particulièrement favorisée par des exulcérations, libérant vers les lumières des lipides causant la coagulation immédiate du sang. Les altérations au niveau de l'intima amènent secondairement aux lésions de la tunica media, comme l'atrophie des fibres musculaires, la disparition des fibres élastiques, la fibrose ainsi qu'une diminution de la résistance de la paroi vasculaire (dilatation, formation d'anévrismes) (257).

2.4 Les facteurs de risque de l'athérosclérose:

2.4.1 Introduction

L'athérosclérose et la maladie coronarienne ne frappent pas au gré du hasard; un certain nombre de conditions ou d'habitudes sont rencontrées de façon plus fréquente chez les individus qui développent une athérosclérose que dans l'ensemble de la population; ces facteurs sont appelés facteurs de risque (6,51). On regroupe ces facteurs en deux classes, selon qu'il est possible ou non d'intervenir. L'association de plusieurs facteurs de risque a un effet synergique sur le risque de la maladie (51,257) (tableau I).

2.4.2 Facteurs étiologiques conditionnants

C'est une maladie intéressant surtout l'homme mais pouvant se développer expérimentalement chez des lapins, des souris, des porcs et des singes. Au niveau du rôle des facteurs héréditaires on note une prévalence élevée d'athérosclérose et de ces complications dans quelques familles; dont des facteurs environnementaux peuvent en faciliter une telle agrégation de la maladie (257). Tant que avec l'âge la fréquence et la sévérité augmentent et après 60 ans, on trouve généralement ces lésions au moins au niveau de l'aorte abdominale chez toutes les personnes (257). À propos du sexe, et pendant la période de production active d'œstrogènes quand la concentration de HDL est plus élevée, les altérations chez les femmes sont moins avancées sauf chez les diabétiques; mais dès la ménopause, les lésions se développent plus rapidement et vers l'âge de 60 ans, les différences des deux sexes sont largement effacées (257). La diète joue un rôle important dans le conditionnement de la maladie, car une diète riche en lipides (particulièrement le cholestérol et les acides gras saturés) et en carbohydrates augmente la réactivité des plaquettes; les repas riches en fibres diminuent l'absorption intestinale des lipides; l'acide eicosapentœnoïque (présent pratiquement dans les fruits de mer) présente une

protection en diminuant, entre autres, l'agrégation des plaquettes par la formation de thromboxane A₂ et de PGI₂ (5,6,51,257). Apparemment, les acides eicosatriénoïques et eicosatétraénoïques ont une action similaire et ils retardent la prolifération des cellules myointimales. Ils affectent aussi la formation des leucotriènes nécessaires pour la mobilisation des monocytes (257). Et enfin, les habitudes et le style de vie jouent aussi un rôle important conditionnant l'athérosclérose, qui serait accélérée chez les personnes agressives subissant continuellement une pression du temps et une tension psychique (personnalité de type A); l'exercice et la diète (lipides et carbohydrates; minéralisation de l'eau) sont aussi importants (257).

2.4.3 Facteurs de risque majeurs d'athérosclérose

-A L'Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle facilite l'évolution des lésions traumatiques hémodynamiques. L'hypertension systémique est associée avec l'athérosclérose plus sévère chez les personnes relativement moins âgées et cause fréquemment le décès par un infarctus du myocarde ou par des accidents cérébrovasculaires. L'augmentation locale de la tension artérielle en amont d'une coarctation de l'aorte provoque une athérosclérose au niveau de l'aorte ascendante et la crosse aortique. En cas d'hypertension pulmonaire, il y a fréquemment une athérosclérose au niveau des branches principales de l'artère pulmonaire, un endroit normalement épargné de cette maladie (257).

-B Les hyperlipidémies

On note 5 types de ces anomalies sériques à savoir:

-Hyperlipidémie type I

Elle est définie par une accumulation des chylomicrons dans le sang des enfants causée par une absence de lipoprotéine lipase, une enzyme libérée normalement par l'héparine des cellules endothéliales des capillaires des muscles squelettiques, du tissu adipeux et d'autres organes. Les chylomicrons sont très riches en triglycérides et contiennent à leur surface de l'apolipoprotéine B, mais les molécules sont volumineuses, et ne peuvent pas pénétrer la tunica intima et ainsi ne causent pas l'athérosclérose (257)

-Hyperlipidémie type IIa

On note une augmentation marquée de cholestérol-LDL due à l'absence héréditaire (homozygotes) ou à la diminution (hétérozygotes) des récepteurs, (ayant une affinité vers l'apolipoprotéine B des LDL), au niveau de la surface des cellules myointimales, des fibroblastes et d'autres cellules où les LDL sont normalement métabolisées. En plus, dans telles conditions, la synthèse endogène du cholestérol échappe le contrôle, dû à l'absence de la suppression de l'enzyme HMG-CoA réductase. Ainsi, ces personnes développent une athérosclérose précoce (les homozygotes avant l'âge de 30 ans, les hétérozygotes avant l'âge de 40 ans).

Dans la forme acquise, une augmentation moins marquée du LDL-cholestérol et une athérosclérose moins précoce et moins sévère peuvent se développer secondairement à la suite de la consommation excessive des nourritures riches en cholestérol, en cas d'hypothyroïdisme et aussi dans d'autres conditions (257). D'autre part, le nombre de récepteurs et le catabolisme des LDL peuvent être augmentés par la T4, la cholestiramine (résine empêchant la réabsorption des acides biliaires), la compactine (inhibiteur compétitif de HMG CoA réductase) ou la ménivoline (257).

-Hyperlipidémie type IIb

La concentration sérique du cholestérol-LDL est élevée, avec une élévation modérée des triglycérides, résultant d'une diminution du catabolisme des VLDL. Cette forme favorise l'évolution de l'athérosclérose, mais généralement moins sévère que la IIa héréditaire (257)

-Hyperlipidémie type III

C'est une forme relativement rare, mais pouvant causer néanmoins l'athérosclérose. Les lipoprotéines séparées par l'ultracentrifugation avec les VLDL mais migrant par électrophorèse avec les LDL («broad-beta») (257).

-Hyperlipidémie type IV

Les VLDL sériques sont élevés et sont riches en triglycérides. Ils sont

formés au niveau du foie, à part du glycérol - produit par le catabolisme du glucose- et des acides gras libres (257). En cas de déficience d'insuline, l'apolipoprotéine C-II, qui est un activateur de l'enzyme lipoprotéine lipase, n'est pas formée suffisamment. Ainsi, chez les diabétiques insulino-dépendants, on voit fréquemment cette forme d'hyperlipidémie. Cette forme peut se développer à la suite d'une consommation accrue d'éthanol, due à l'accumulation relative de NADH au niveau hépatocytaire, facilitant ainsi la formation des triglycérides. En fin, ce type de dyslipidémie peut faire partie de l'hyperlipidémie familiale (257).

-Hyperlipidémie type V

Dans cette forme il y a accumulation de chylomicrons et de VLDL, résultant d'une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase. Dans cette forme de dyslipidémie on note que les lipoprotéines sont de grandes dimensions ; alors, elles sont dépourvues d'effet athérogénique (257), mais on note l'évolution vers la pancréatite et les troubles de vision chez l'adulte, comme dans le type I chez les enfants (5,651,257).

C- Diabète sucré

L'hyperglycémie stimule la sécrétion de l'insuline qui facilite au moins au niveau in vitro la prolifération des cellules myointimales (257). L'excès de carbohydrates consommés est transformé en lipides, surtout en triglycérides, augmentant ainsi la concentration des VLDL. Aussi, la déficience en insuline diminue la formation d'apolipoprotéine CII ainsi que l'activation de la lipoprotéine lipase et la dégradation des VLDL (257). Il est connu aussi que la consommation excessive de carbohydrates diminue la formation des HDL (6,257). Dans les situations d'hyperglycémie, la glycolisation des protéines peut affecter les membranes basales, facilitant l'évolution des lésions de la tunica intima (257). En somme, chez la personne diabétique, l'infarctus du myocarde est 5X plus élevé et la gangrène des membres inférieurs est 100X plus élevée, cette observation est valable aussi chez la femme diabétique même avant la ménopause (257).

D- Tabagisme

Chez les fumeurs la prévalence de l'athérosclérose et ses complications est très élevée; pratiquement presque chaque personne présentant une athérosclérose des artères des membres inférieurs est un fumeur, probablement, la

vasoconstriction causée par la nicotine, la diminution de la formation des PGI₂, l'effet sur les plaquettes des catécholamines dont la libération est augmentée ainsi que la formation de carboxyhémoglobine soient particulièrement importants (5,6,51,257).

Tableau VIII. Les facteurs de risque de la maladie coronarienne

| INTERVENTION IMPOSSIBLE | INTERVENTION POSSIBLE |
|--------------------------------|---|
| Sexe masculin Hérité Âge | Hypercholestérolémie Hypertension artérielle Tabagisme Hypoalphalipoprotéinémie (HDL diminuées) Diabète Hypertriglycéridémie Obésité abdominale Sédentarité Lipoprotéine (a) Homocystéine Facteurs thrombogéniques et fibrinolytiques |

D'après Gagné, C., Les dyslipoprotéinémies: L'approche clinique. Merck Frost Canada, 1994. Du centre de recherche sur les maladies lipidiques département de médecine. Centre hospitalier de l'université de Laval. Québec, Canada.

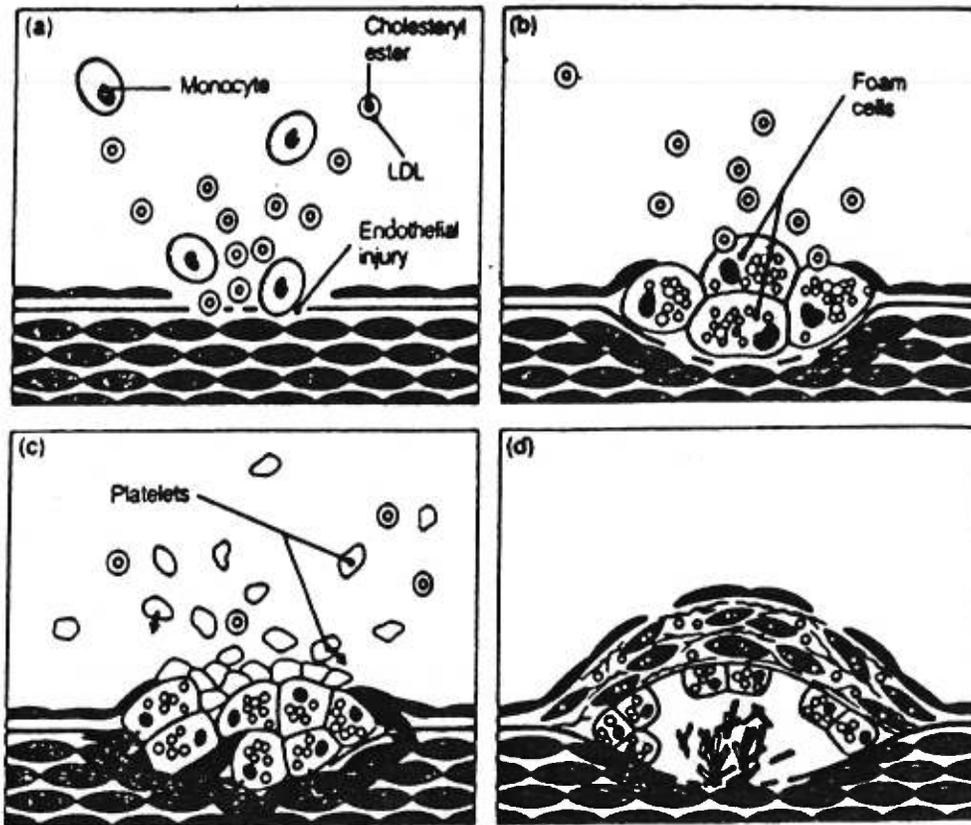


Figure (3): Représentation de l'hypothèse «réaction aux lésions» de l'athérosclérose.
 (a): Endothelial injury: lésion endothéliale; cholesteryl ester: ester de cholestérol.
 (b): Foam cells: cellules spumeuses.
 (c): Platelets: plaquettes.

D'après Thompson, GR., A handbook of hyperlipidemia. Pub. Current Sci Ltd London. Copyright Merck&Co., Inc 1989.

Chapitre 3. Résistance à l'insuline et dyslipidémie

3.1 Introduction

La résistance à l'insuline (RI) est associée avec un ensemble d'altérations métaboliques qui sont des facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires (MCV). Les composants de base de la dyslipidémie incluent une élévation des triglycérides et une diminution des HDL-cholestérol (52). Récemment, d'autres éléments additionnels ont été associés avec la dyslipidémie incluant les LDL, la lipémie postprandiale et les anomalies du système fibrinolytique (57,191,192). La résistance à l'insuline est définie autant qu'une baisse anormale de la réponse de la cellule à l'insuline (53).

Il a été démontré au niveau des études in vivo et in vitro (54,56), que l'altération de l'action de l'insuline est associée avec une dyslipidémie, ou bien à des altérations dans la composition et dans le métabolisme des lipoprotéines qui accompagnent fréquemment le diabète insulino-dépendant type II. La résistance à l'insuline est associée à une élévation des lipoprotéines de très faible densité (VLDL), des lipoprotéines de faible densité (LDL), une diminution des lipoprotéines de haute densité (HDL), une augmentation d'apo-B; et une diminution d'apo-A1.

Beaucoup d'études ont démontré cette association entre la résistance à l'insuline et la dyslipidémie: Abbot et al. (57) ont trouvé une bonne corrélation significative entre l'action de l'insuline et les triglycérides-VLDL chez des hommes et des femmes non-diabétiques et des corrélations négatives avec l'HDL. Cependant, Garg et al. (58), ont mesuré la relation similaire entre l'action de l'insuline in vivo et les lipoprotéines chez les hommes jeunes blancs non-diabétiques. Par ailleurs, l'étude par Laakso et al. (59) a révélé une bonne relation entre la résistance à l'insuline et les lipoprotéines chez des individus ayant une intolérance au glucose, de degrés variés, qui présentaient de faibles concentrations des HDL et de concentrations élevées des triglycérides-VLDL totaux.

3.2 Résistance à l'insuline et dyslipidémie

3.2.1. Lipoprotéine de très faible densité (VLDL)

L'insuline inhibe intensément la sécrétion hépatique des TG-VLDL (au moins dans les préparations hépatocytaires) (62,88). Ceci doit se voir comme une part de la régulation coordonnée du métabolisme post-prandial par l'insuline. Mais généralement, on observe une augmentation des TG-VLDL dans les cas de résistance à l'insuline hyperinsulinémique (70,80). Les hépatocytes des rats exposés à des fortes concentrations d'insuline pour plusieurs jours, en créant un état d'insulino-résistance/hyperinsulinémie, a montré une inversion de l'effet normal de l'insuline: l'insuline induit une augmentation plutôt qu'une diminution de la sécrétion des TG-VLDL (60-62,80,268). L'insuffisance de supprimer la sécrétion des acides gras non estérifiés (NEFA) du tissu adipeux dans la période post-prandiale de la résistance à l'insuline paraît renforcer cet effet (80). On note aussi que l'insuline est une hormone stimulatrice de l'activité de la lipase lipoprotéique (17,69); ainsi, normalement on s'attendait que l'hyperinsulinémie faciliterait la clearance et la diminution de concentrations de VLDL. Cependant, en cas de résistance à l'insuline, si l'activité de la lipase lipoprotéique est diminuée, la clearance de VLDL sera altérée et par conséquent on aura donc une augmentation des concentrations de VLDL (70,71).

La résistance à l'insuline arrive souvent en conjonction avec une obésité abdominale (64,65), c'est un état qui est caractérisé par une augmentation de la production et d'un flux d'acides gras libres au foie (66,67), où ces acides gras accélèrent la production de triglycérides et la sécrétion d'apo-B par les hépatocytes (68). En plus, la résistance à l'insuline est associée à une hyperglycémie, laquelle augmente la production de VLDL au niveau hépatique (80).

3.2.2. Lipoprotéine de faible densité (LDL)

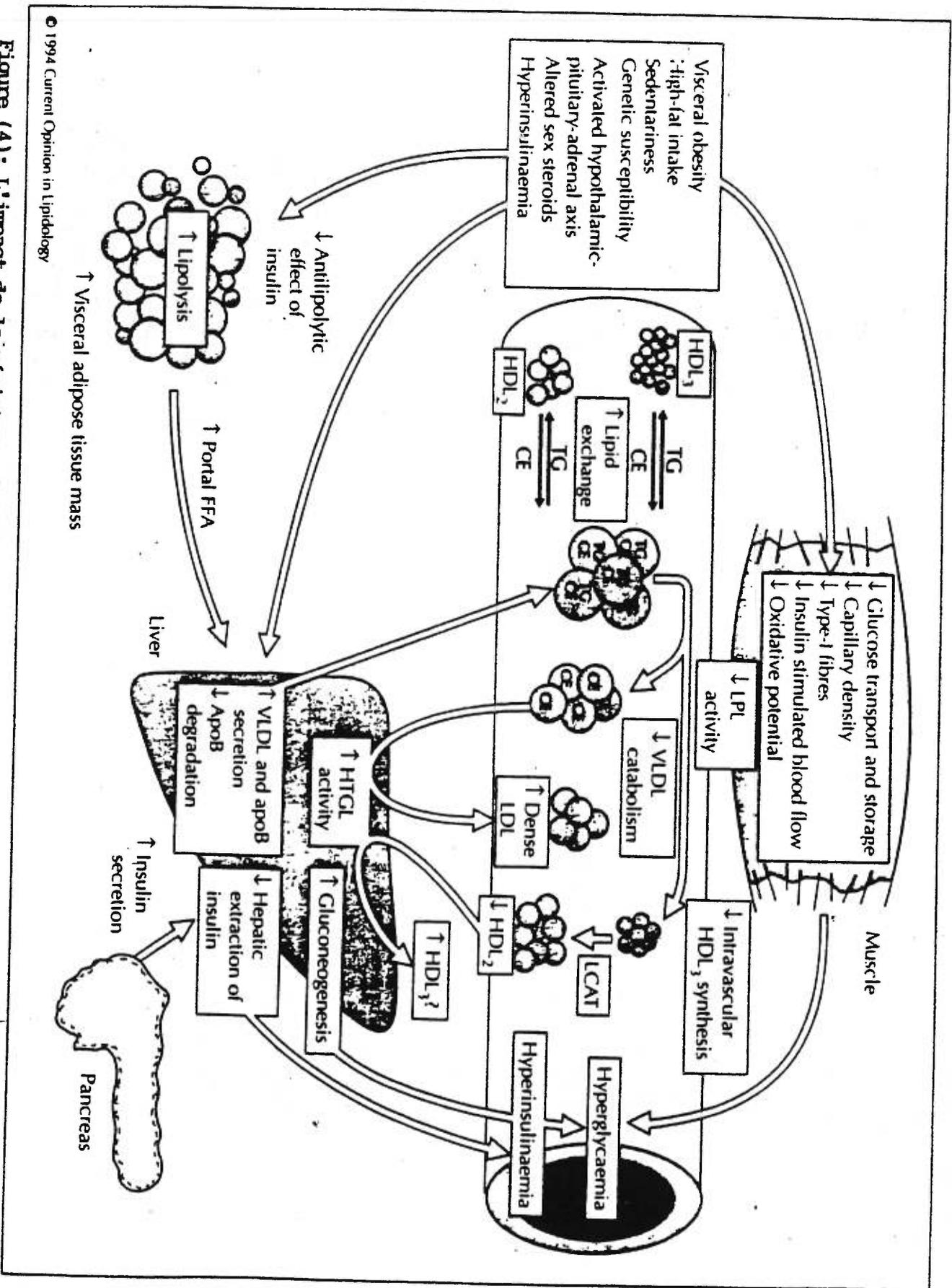
Il est bien connu que l'insuline diminue les concentrations des LDL via une stimulation de l'activité des récepteurs des LDL (44,72). Cependant, La résistance à l'insuline, est associée à des petites particules et denses de LDL. Ce phénomène n'est pas encore élucidé définitivement, mais parmi les mécanismes possibles qui ont été évoqués c'est la possibilité d'une association entre la résistance à l'insuline et la diminution de la taille de LDL, avec une altération de l'activité de la lipase lipoprotéique. Cet état provoque une création de résidus de VLDL, de petites LDL,

une réduction du core d'esters de cholestérol-LDL due à une augmentation d'échanges avec les triglycérides-VLDL, et comme conséquence donc une lipolyse qui donnera des petites particules denses de LDL, riches en protéines et faible en lipides (73).

3.2.3. Lipoprotéine de haute densité (HDL)

La relation exacte entre le métabolisme des HDL et la résistance à l'insuline reste encore non claire, mais il paraît que la résistance à l'insuline est associée avec des plus bas niveaux des HDL. Cependant, certains mécanismes possibles expliquant cette réduction ont été émis (74). Premièrement, à cause de la relation inverse entre les VLDL et les LDL, une lipolyse de VLDL entravée peut ralentir le transfert d'apolipoprotéines et des esters de cholestérol aux HDL, donnant ainsi une élévation de VLDL et une diminution de HDL (74). Deuxièmement, la lipase hépatique, laquelle facilite la clearance de HDL, peut être accélérée en présence de résistance à l'insuline. Troisièmement, l'insuline peut diminuer la sécrétion hépatique des HDL et /ou apoA1. Et enfin, la résistance à l'insuline peut effectuer des changements au niveau de l'activité enzymatique de la protéine de transfert de l'ester de cholestérol (cholesterol ester transfert protein, CETP) et /ou la lécithine-cholestérol acyl transferase (LCAT) (laquelle est impliquée largement dans la régulation des HDL).

Les hormones sexuelles peuvent jouer aussi un rôle dans le développement de l'association de la dyslipidémie avec la résistance à l'insuline. L'obésité centrale, généralement associée à la résistance à l'insuline c' est l'une des caractéristiques principales pendant laquelle la testostérone est élevée et l'hormone sexuelle porteuse de globuline est réduite (75,76). L'augmentation des niveaux de la testostérone libre et la réduction de l'hormone sexuelle porteuse de globuline sont associées avec une augmentation des niveaux des triglycérides et la suppression de la production de HDL (77-80), alors que l'oestrogène agit en augmentant les HDL et en diminuant les LDL (81,82). Beaucoup plus, les niveaux d'insuline ont un effet sur la production de la norépinephrine, laquelle, en retour, elle augmente les acides gras libres dans le plasma (83). Et parce que les acides gras libres ce sont les premiers substrats de la production des triglycérides-VLDL, l'augmentation des concentrations de la norépinephrine pourrait augmenter les triglycérides plasmatiques et peut affecter autres processus reliés à l'insuline et être associée avec la dyslipidémie (70,71).



© 1994 Current Opinion in Lipidology

Figure (4): L'impact de la résistance à l'insuline sur le métabolisme des lipides et des lipoprotéines (voir légende et explications à la page suivante)

Légende et explication de la figure (4):

Liver: foie; TG: triglycérides; CE: ester de cholestérol; LCAT: lécithine cholestérol acyl transférase; LPL: lipase lipoprotéique.

La figure (4.) illustre l'impact de l'insulino-résistance (IR) sur le métabolisme des lipides et des lipoprotéines. L'IR peut se développer comme résultat d'une combinaison de certains facteurs incluant une augmentation de la prise de gras, un style de vie sédentaire, une obésité viscérale, ou en présence d'une susceptibilité variée de gènes. En plus, autres changements humoraux peuvent être trouvés concomitants, telle qu'une activation de l'axe adrénalo-pituitaire hypothalamique, une altération de niveaux d'hormones sexuelles stéroïdes, et un état hyperinsulinémique. Il paraît probablement que l'IR est fréquemment, mais pas toujours, associée avec une grande masse de tissu adipeux hautement lipolytique. L'augmentation du flux d'acides gras libres (AGL) au foie est associé avec des insuffisances métaboliques telle qu'une diminution de la dégradation d'apolipoprotéine (apo-B) conduisant à une élévation de lipoprotéines de très faible density ou (VLDL: Very low density lipoproteins) et la sécrétion d'apo-B. L'extraction hépatique de l'insuline est réduite tandis que la gluconéogénèse est augmentée. Les niveaux de triglycérides (TG) plasmatiques sont aussi augmentés comme un résultat de la diminution de l'activité de la lipase lipoprotéique (LPL: Lipoprotein lipase). Ce phénomène contribue à augmenter les échanges des cholestérols estérifiés (CE)-(TG) parmi les lipoprotéines, résultant en un enrichissement des LDL et des HDL en TG. Ces lipoprotéines riches en TG sont des substrats adéquats pour l'enzyme, la lipase hépatique triglycéridique ou (HTGL: Hepatic Triglyceride Lipase.), laquelle mène à la formation de petites particules, denses de LDL, et à une diminution de niveaux de concentrations des HDL2. En fin plusieurs altérations dans la morphologie et le métabolisme des muscles peuvent contribuer à exacerber l'état dyslipidémique. Les flèches décrivent seulement des associations et non nécessairement une relation cause-à-effet ou la direction de ces associations. LCAT, lécithine: cholestérol acetyltransférase.

D'après JP., Deprés et A., Marette, Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5:274-289

Chapitre 4. Relation des composants du SRI et les maladies cardio-vasculaires (MCV)

4.1. Le syndrome de résistance à l'insuline (SRI)

4.1.1 Introduction

C'est en 1988 lors de la rencontre de l'Association Américaine du Diabète (American Diabetes Association Meeting) à Banting que, Gerald Reaven fût le premier à proposer la présence d'un ensemble de troubles métaboliques associés avec un état de résistance à l'insuline (RI) (13). Il suggéra que la résistance à l'insuline associée avec une hyperinsulinémie compensatoire qui conduirait potentiellement à l'intolérance du glucose (quand l'augmentation compensatoire est inadéquate dans la sécrétion de l'insuline) est fréquemment liée à une hypertriglycéridémie, une hypoalphalipoprotéinémie et une hypertension artérielle, et cet ensemble d'anomalies métaboliques conduiraient à une augmentation marquée du risque des maladies cardio-vasculaires (MCV). Un aspect important de ce concept était que cette condition est fréquemment observée même parmi les individus non diabétiques.

4.1.2 Caractéristiques de la résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline est caractérisée par une baisse anormale de la réponse cellulaire à l'insuline. La sensibilité et la non-réponse à l'hormone peut diminuer en dépendant de la sévérité du syndrome (53). Le terme de résistance à l'insuline(RI), était généralement utilisé au début pour indiquer l'insuffisance de l'action de l'insuline sur le métabolisme du glucose au niveau du muscle squelettique, du tissu adipeux, et au niveau du foie. Actuellement, ce terme est largement utilisé pour indiquer une activation anormale par l'insuline des autres voies métaboliques telles que l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), et le métabolisme hépatique des lipoprotéines. Nombreuses publications (13,84-90) avaient traité ces associations entre la RI, la dyslipidémie, et le risque des MCV, et ayant abouti à la conclusion que l'étiologie du SRI pouvant se résumer en une détérioration de la fonction cellulaire de l'insuline.

4.1.3 Insuline et ses précurseurs

Un fait important et récent qu'on doit préciser; concernant l'insuline et ses précurseurs la proinsuline et les produits de dégradation 32/33 de l'insuline, car plusieurs études ayant décrit l'association entre la RI et / ou hyperinsulinémie et les facteurs de risque des MCV, et ayant été limitées par le fait que l'insuline était mesurée par un essai dont les anticorps réagissent avec la proinsuline. Temple et al (91), ont trouvé que la proinsuline et les produits de dégradation de proinsuline 32/33 représentaient la majeure partie circulante d'insuline immuno-réactive chez des sujets diabétiques non insulino-dépendants (DNID). Autres études ont constaté aussi que la proinsuline est élevée disproportionnellement chez des sujets (DNID) (92-98). Cependant, la proinsuline est élevée aussi chez des sujets présentant une intolérance au glucose (88,89,97-100). Quelques études ont démontré que les concentrations de la proinsuline sont en corrélations avec les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires (MCV) chez des sujets DNIDs (101) ou des intolérants au glucose (100) et aussi chez des non-diabétiques (102). Il est probable que les associations entre les concentrations de l'insuline et les facteurs de risque des MCV citées au niveau des études épidémiologiques (103-106) seraient dues à l'utilisation de l'essai conventionnel insulino-immuno-réactif où l'anticorps réagissait avec la proinsuline. Haffner et al. (107) ont démontré récemment, avec une technique spécifique dont les anticorps ne réagissaient pas avec la proinsuline, que les concentrations de l'insuline sont en bonne corrélation avec les facteurs de risque des MCV.

4.1.4 Résistance à l'insuline et fibrinolyse

La résistance à l'insuline est sujette dans la majorité des cas à une relation étroite avec un trouble de la coagulation au niveau de la fibrinolyse, dont La complication majeure qui en résulterait est l'athérombose, et qui est le facteur pathogénique le plus important qui mène au développement des maladies coronariennes. Une insuffisance de la fibrinolyse peut contribuer et même aggraver la tendance vers la thrombose, mais aussi le dépôt de la fibrine joue un rôle important au développement de la plaque athérosclérotique (108). L'hypofibrinolyse, est observée parmi les sujets obèses (109,110), et il a été démontré qu'un excès de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène type-1, le principal régulateur du système fibrinolytique, est étroitement lié aux composants du syndrome de résistance à l'insuline (111,112).

Des essais cliniques (113), ont démontré l'induction de l'inhibiteur type-1 de l'activateur du plasminogène par la proinsuline et l'insuline, et les patients DNIDs traités par la proinsuline, pour au moins une année, ont été exposés aux complications cardio-vasculaires 7 à 18 fois plus que les patients traités à l'insuline seule. Donc, le facteur qui pourrait être responsable de ce fait est l'hypofibrinolyse, qui est secondaire à une augmentation de la concentration plasmatique du PAI-1, et qui est l'inhibiteur physiologique majeur de la fibrinolyse endogène dans le sang (114).

4.2 Insulino-résistance (IR), diabète, et le risque des maladies cardio-vasculaires

Il est presque banal d'affirmer que tout diabétique est en hyperinsulinisme (115). chez le diabétique de type II, l'insulino-résistance crée un état d'hyperinsulinisme endogène. Chez le diabétique de type I, traité par injections d'insuline, un équilibre glycémique à peu près satisfaisant ne peut être obtenu qu'au prix d'un hyperinsulinisme iatrogène. Le possible rôle athérogène de cet hyperinsulinisme a été suggéré depuis plusieurs années. Plus récemment, plusieurs publications ont insisté sur le rôle de l'IR et de son corollaire l'hyperinsulinisme dans l'athérosclérose. L'insulino-résistance est elle-même étroitement liée à d'autres variables telles que l'intolérance au glucose (IG), le diabète non insulino-dépendant (DNID), l'obésité, l'hypertension artérielle (HTA), l'hypertriglycéridémie et l'hypoHDLémie, ces variables regroupées sous le terme de syndrome X (116) sont toutes athérogènes par elles-mêmes. De plus l'IR semble être le dénominateur commun et pourrait donc être le facteur causal de toutes les autres anomalies (13,117). L'IR apparaît donc comme un lien étroit supplémentaire entre les anomalies du métabolisme glucidique et lipidique chez le diabétique de type II, chez les sujets atteints d'une IG, mais également chez les non-diabétiques en particulier lorsqu'ils sont hypertendus (118).

4.3 Aberrations métaboliques du syndrome de la résistance à l'insuline

Plusieurs publications avaient confirmé la présence d'un ensemble d'aberrations métaboliques associées à une insuffisance de l'action de l'insuline, ceci est depuis l'introduction du concept du syndrome de résistance à l'insuline (syndrome X) comme une entité d'un désordre plurimétabolique par Reaven en 1988 (116, 84-90). Cependant, un état d'insulino-résistance hyperinsulinémique est

fréquemment associé avec une hypertriglycémie, une hypoalphalipoprotéinémie, et avec une élévation de la pression artérielle (118). En outre, d'autres composants additionnels du SRI ont été documentés, et il a été démontré qu'ils étaient associés avec l'obésité abdominale (65,119,120), avec une proportion élevée de petites particules et denses de LDL (121-123), et avec une insuffisance de fibrinolyse (124). Malgré qu'il n'y avait pas d'études prospectives démontrant que le SRI augmenterait la mortalité liée aux MCV, l'insulinémie à jeun a été utilisée comme un indice de sensibilité et une relation significative a été reportée entre l'hyperinsulinémie et la mortalité des maladies coronaro-vasculaires (125-127), bien que la contribution indépendante de l'insulinémie aux MCV est encore une matière de débat, alors, que des résultats de l'étude Helinsky Heart study (HHS) (128) et du PROCAM Study (129) démontraient que la dyslipidémie caractéristique associée avec l'état d'insulino-résistance hyperinsulinémique (hypertriglycémie et hypoHDL-cholestérolémie) est associée avec une élévation marquée de risque de MCV. Par-conséquent, il est supposé que l'IR augmente le risque des MCV chez les sujets non-diabétiques présentant partiellement un état concomitant de dyslipidémie. Les données statistiques (13) suggèrent que plus de 25% de la population non-diabétique peut être caractérisée par un état d'IR qui est presque sévère comme celle retrouvée chez les patients présentant le DNID. Lindal et al. (130) avaient récemment examiné la prévalence de l'hyperinsulinémie et de l'IR, estimée par un indice dérivé de la prise orale du glucose, et leur relations avec les facteurs de risque des MCV sur un sous-échantillon d'une population d'étude Northern Sweden MONICA Study (NSMS), incluant 354 hommes et 404 femmes âgées entre 25-64 ans. La combinaison d'une baisse de la sensibilité-hyperinsulinémie était présente chez 17% d'hommes et 18% de femmes et était associée avec une élévation de l'indice de la masse corporelle (IMC), de la proportion taille-hanche, de la tension artérielle, des triglycérides sériques, et avec une réduction de HDL-cholestérolémie. Ces résultats signifient que la moyenne d'âge de la population sus-citée est caractérisée par le groupe de troubles métaboliques associés avec un état d'IR hyperinsulinémique avec une prévalence au niveau de la population totale de 17 - 20%.

4.4 Corrélations des niveaux de l'insuline et les facteurs de risque de la maladie coronaire

L'association entre les indices de l'action de l'insuline et les risques des MCV a été examinée principalement chez des individus jeunes ou chez des individus d'âge

moyen. Mykkänen et al. (131) avaient investigué dans un échantillon de 396 hommes et 673 femmes entre 65 et 74 ans. Des MCV étaient associées avec une importante hyperinsulinémie chez des individus d'âge avancé. Chez des sujets jeunes, l'hyperinsulinémie était reliée à une prévalence élevée de MCV, tant que chez des sujets âgés leur état était partiellement exposé à des altérations concomitantes avec d'autres facteurs de risque, telles qu'une hypertension, une élévation d'indice de masse corporelle (IMC) et des triglycérides, et une diminution des cholestérols.

Chapitre 5. Étiologies de la résistance à l'insuline

5.1. Rôle de la distribution corporelle du tissu adipeux

5.1.1 Introduction

Plusieurs études ont démontré l'importance de la distribution régionale du tissu adipeux comme un indice important de corrélations avec l'hémostase plasmatique de glucose-insuline (65,167-169), ce concept a été déjà introduit depuis une quarantaine d'années (170). En plus, dans les années 40, et 50, Jean Vague était le premier à suggérer que la distribution de la graisse corporelle était une variable importante à prendre en considération lorsqu'on évalue les taux de risque "health hazards" de l'obésité (170,171). Les études des années 80 ont démontré que quelques variables anthropométriques, tel que le rapport taille:hanche, pour évaluer la distribution grasseuse corporelle, avaient démontré qu'une grande proportion de la graisse abdominale était associée avec une hyperinsulinémie, une résistance à l'insuline, une dyslipidémie et une hypertension artérielle (167-170).

La résistance à l'insuline est un syndrome hétérogène, avec les deux facteurs génétique et environnemental qui jouent des rôles déterminant dans son développement. La résistance à l'insuline s'associait généralement avec l'obésité, et particulièrement l'obésité abdominale (135), mais le syndrome peut se développer même chez les individus non-obèses (7). Autres facteurs, tel que la perte de l'activité physique et la diète riche en graisses, ont été démontrées favoriser le développement de l'obésité et de la résistance à l'insuline. La susceptibilité génétique au facteur environnemental peut mener vers la résistance à l'insuline (136).

5.1.2 La distribution de la graisse corporelle et le SRI-découvertes récentes

L'association entre la distribution de la graisse corporelle et les différentes caractéristiques du SRI a été le sujet de lourdes investigations durant les dix dernières années (119,120,140,141). Très récemment, Burchfield et al. (175) examinaient si le profil altéré du risque cardio-vasculaire observé parmi 173 sujets avec une intolérance au glucose pourrait être impliqué par des altérations concomitantes en insuline, aussi bien comme une proportion élevée de graisse abdominale, comparés avec 1107 sujets avec une tolérance normale au glucose. Il a

été conclu que l'obésité abdominale; comme évaluée par skinfolds et l'hyperinsulinémie, pourrait seulement compter pour une portion de troubles métaboliques observés chez des sujets avec intolérance au glucose. Il pourrait être noté, toutefois, que les mesures directes de la graisse viscérale abdominale et la sensibilité de l'insuline peuvent expliquer les grandes variances des troubles métaboliques observés chez des sujets avec intolérance au glucose.

5.2. Rôle des lipides et lipoprotéines

Les concentrations plasmatiques des acides gras libres (AGL) sont élevées dans l'obésité, et l'obésité abdominale a été observée associée avec une augmentation du catabolisme des AGL (137). Roust et Jensen (138) ont examiné récemment l'effet de l'ingestion d'un repas mélangé sur la sécrétion des AGL et sa contribution sur les AGL circulants chez des femmes d'obésité abdominale et périphérique. Il a été conclu que l'effet antilipolytique d'un repas est réduit chez les femmes d'obésité abdominale et périphérique, malgré le fait qu'elles étaient hyperinsulinémiques, et que le repas grasseux contribuait à une augmentation significative du flux d'AGL postprandial. Ces résultats concordent avec la notion qu'il y a une insuffisance dans le métabolisme des AGL chez les patients présentant une obésité abdominale, et insulino-résistants.

Récemment, il a été suggéré qu'un grand dépôt de lipides viscéraux lipolytiquement actifs, augmenterait le flux des AGL au niveau portal et diminuerait la liaison et l'extraction de l'insuline au niveau hépatique, causant ainsi une hyperinsulinémie systémique (139,140). En plus, il a été supposé aussi que les AGL au niveau portal stimulent la production du glucose hépatique par l'hypergluconéogénèse (141), ce qui augmenterait l'hyperglycémie.

L'élévation des AGL a un grand impact sur la production hépatique des lipoprotéines contenant les apo-B (142,143). Afin d'obtenir une éventuelle compréhension de la contribution de l'insuffisance métabolique des AGL et de l'insulino-résistance (IR) dans l'étiologie de l'hyperlipidémie familiale combinée (HFC) (un état dyslipidémique associé à une élévation des niveaux des apo-B), 6 individus de même apparentée présentant une HFC ont été étudiés afin de savoir est-ce que l'insulino-résistance, le trouble du métabolisme des AGL ou bien les deux ensembles contribuent à l'étiologie de l'HFC (150). Les auteurs ont trouvé un ensemble de troubles d'ordre métabolique et des facteurs de risque; ceux-ci

incluaient surtout un indice de masse corporel (IMC) élevé, la pression artérielle élevée, une élévation des niveaux de l'insuline plasmatique, et une augmentation postprandiale et à jeun des niveaux d'acides gras non-estérifiés chez des individus présentant une HFC comparés à des cas de contrôle n'ayant pas de relation familiale, et avec des individus ayant une hypertriglycémie familiale. Il a été conclu que le trouble du métabolisme des acides gras et l'insulino-résistance représente un lien métabolique commun avec l'HFC, et des facteurs génétiques jouent un rôle important dans la modulation de la susceptibilité au phénotype dyslipidémique.

Au niveau du muscle squelettique, les hyperconcentrations d'AGL peuvent diminuer l'utilisation de glucose stimulée par l'insuline à travers une compétition d'un substrat (cycle acide gras-glucose) (145,146). L'oxydation du glucose et son stockage, les deux, ont été trouvés inhibés par les AGL. Dans une revue récente, Felber et al. (159) suggéraient que les AGL peuvent inhiber directement l'oxydation glucidique, mais ça réduisait le stockage de glucose ce qui pourrait être relié indirectement à l'élévation de l'oxydation de glucose dans l'obésité et le diabète non insulino-dépendant (DNID). Les auteurs proposaient que la diminution du stockage glucidique pourrait être plutôt une conséquence de l'utilisation inadéquate du glycogène intramusculaire en présence des taux élevés de l'oxydation des AGL par l'inhibition du cycle de glycogène dans le muscle. La cause initiale proposée pour la réduction de l'utilisation de glucose pourrait être l'augmentation de l'oxydation des lipides chez les obèses. Dans la même perspective, Pedersen et al. (154) investiguaient les associations de la masse corporelle-graisse et la déposition de la graisse abdominale à la sensibilité de l'insuline mesurée par la technique (hyperinsulinémique-euglycémique clamp), aussi bien que l'activité de la lipase synthétase du glycogène squelettique sur un échantillon de 20 femmes obèses.

5.3 Rôle hormonal

5.3.1 Introduction

Les troubles dans les hormones stéroïdes sexuelles avaient été proposés d'être impliqués dans le développement de l'insulino-résistance (IR) (139,140). Les hormones des axes corticotropes et gonadotropes semblent être dérégées en état d'IR, ainsi que dans l'obésité abdominale (149). Svendsen et al. (150) ont examiné

récemment la relation entre la graisse corporelle et sa distribution, les hormones sexuelles, et les facteurs de risque cardio-vasculaires sur un échantillon de 121 femmes présentant un surplus corporel. Un profil androgénique, représenté comme un taux bas d'hormones sexuelles liées aux niveaux des globulines, était associé avec une proportion élevée de graisse abdominale. Les résultats confirment une relation significative mais aussi des interactions très complexes, métaboliques et hormonales, dans l'obésité abdominale.

5.3.2 Effets de remplacement oestrogénique chez les femmes postménopausées

Il a été démontré au niveau de plusieurs études (245,246) que les oestrogènes de remplacement chez des femmes postménopausées réduiraient le risque des maladies cardio-vasculaires (MCV). Probablement, parce que l'oestrogène a des effets favorables sur les niveaux des lipoprotéines plasmatiques, qui sont des facteurs de risque pour les MCV. L'oestrogène une fois pris oralement, il diminue les lipoprotéines de faible densité (LDL) et augmente ceux des lipoprotéines de haute densité (HDL) (247). Le mécanisme de ce rôle est cependant encore mal connu. Généralement, des changements de concentrations plasmatiques des lipoprotéines résulteraient des changements soit au niveau du taux de leur synthèse ou bien du taux de leur catabolisme (245).

5.3.3 Rôle des glucocorticoïdes

Le syndrome de résistance à l'insuline est lié à une augmentation de la régulation du métabolisme par le cortisol et les acides gras (222). Ce changement au niveau de la balance hormonale est associé avec le diabète, l'obésité androïde, l'hypertension, l'hypertriglycémie, l'hyperapobétalipoprotéïnémie et une baisse des concentrations des HDL (223). Il a été suggéré que le syndrome métabolique était accompagné par un trouble dans l'axe hypothalamo-pituitaire-adrénalinique avec une exagération des effets du cortisol relativement à ceux du CRF (corticotropin releasing factor) (224,225). L'excès des effets d'acides gras et du cortisol induisent une résistance à l'insuline et augmentent la sécrétion hépatique du glucose et des VLDL. En plus le cortisol peut diminuer la prise des LDL par le foie (226). En cas de concentrations relativement élevées de l'insuline, le cortisol peut contribuer à la déposition de l'énergie en induisant de l'obésité (227).

5.4 Autres facteurs biochimiques

Très récemment, Spiegelman et collègues (151) avaient proposé que la cytokine, le facteur-alpha nécrotique tumoral ou tumour necrosis factor-alpha (TNF- α), peuvent avoir un rôle direct dans le développement de l'IR dans l'obésité. Il a été rapporté que le TNF- α détériore la prise de glucose stimulée par l'insuline au niveau du muscle et des cellules adipeuses, et supprime l'expression de la réponse de l'insuline au transporteur du glucose (GLU4), protéine qui joue le rôle d'intermédiaire entre l'insuline et la prise glucidique au niveau de ces cellules (152). Il a été observé aussi que le TNF- α diminue l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) mais aussi il augmente la lipogénèse hépatique. Aussi, au niveau de la même étude (158) une connexion entre le système immunitaire et le développement de l'obésité a été proposée et dans laquelle l'adipsine et le TNF- α peuvent jouer un rôle.

5.5 Morphologie musculaire

En plus des facteurs circulants, la morphologie du muscle squelettique pourrait elle-même jouer un rôle dans la contribution au syndrome de la résistance à l'insuline (SRI) (171). La masse musculaire d'individus obèses est infiltrée de graisse, une sécrétion accrue locale du TNF- α peut favoriser le développement de l'IR à ce niveau. En plus, la composition de la fibre-type du muscle squelettique pourrait jouer un rôle dans l'IR. Il est connu que le diabétique et l'obèse présentant une insulino-résistance courent un grand risque à développer une athérosclérose que le reste de la population. Au niveau de culture, l'insuline a été démontrée qu'elle stimulait la prolifération du muscle lisse artériel, il a été donc supposé que l'insuline exerce un rôle athérogénique en proliférant le muscle lisse au niveau de l'intima laquelle est considérée comme la première étape de l'athérosclérose (171).

5.6 Contribution du diabète au risque cardio-vasculaire:

5.6.1 Diabète et maladies cardio-vasculaires

Le diabétique type II présente généralement un état hyperinsulinémique endogène. Beaucoup d'études (13,116,117,118) ont démontré le caractère athérogène de cet hyperinsulinisme et son corollaire la résistance à l'insuline. Cette dernière qui semble être le dénominateur commun des facteurs de risque de la

maladie coronaire pouvant être aussi le facteur causal de toutes les autres anomalies (13,117).

Cependant, il apparaît que les sujets non diabétiques, caractérisés par certains signes du SRI, sont en grand risque à développer non seulement le diabète mais aussi les maladies cardio-vasculaires (MCV), le diabète peut représenter une condition qui pourrait augmenter le risque de la mortalité des MCV. En regard à cela, une étude prospective de 12 ans (179) a été effectuée, évaluant la contribution indépendante du diabète sur le risque de la mortalité reliée aux MCV, dans une épreuve de cohorte à grand risque multifactoriel sur 361662 hommes. Le risque de la mortalité des MCV était plus haut chez les hommes diabétiques plus que chez les non diabétiques au niveau de tous les groupes d'âges, et au niveau de chaque facteur de risque. Le risque de décès était élevé trois fois plus chez les diabétiques hommes après ajustement des facteurs suivants: âge, race, revenu, cholestérol sérique, pression sanguine systolique, et la cigarette. La découverte majeure c'était que chaque augmentation du taux de mortalité-MCV associée avec chaque facteur de risque augmentait rapidement chez les hommes diabétiques plus que les non diabétiques.

5.6.2 Rôle de l'hyperglycémie

L'interrelation complexe entre les troubles métaboliques et morphologiques associés avec le SRI, rend très difficile la dissection entre les causes primaires et secondaires, car ces troubles contribuent directement à son développement. par exemple, l'hypersécrétion compensatoire de l'insuline pancréatique dans le but de maintenir la glycémie normale chez les individus insulino-résistants pourrait contribuer, voire même exacerber, la résistance de l'insuline. Beaucoup plus, il a été démontré que l'hyperglycémie provoquerait la résistance de l'insuline, chez les humains ainsi que chez les animaux (153); indiquant ainsi que l'hyperglycémie à jeun ou périodique exacerbe l'IR chez les individus intolérants au glucose et les diabétiques. Les niveaux élevés de glucose sanguin peuvent causer l'IR par les deux mécanismes; direct et indirect. L'effet inhibiteur de niveaux élevés de glucose sur la prise glucidique par l'insuline, connu comme "toxicité de glucose", peut directement résulter de la molécule glucidique elle-même, ou provenir de métabolites intracellulaires. Les niveaux élevés de glucose ont été démontrés qu'ils diminuent le transport de glucose stimulé par l'insuline dans le muscle et dans les cellules graisseuses, soit par la réduction de l'activité de GLUT4, ou par la

réduction de son nombre dans la membrane plasmique du muscle (160-161). Ces résultats suggèrent que l'hexose peut produire de l'IR au niveau des tissus périphériques.

Marshal et al. (156) ont suggéré que l'augmentation du flux de glucose intracellulaire par la voie de biosynthèse de glucosamine pourrait augmenter l'IR causée par le glucose. En faveur de cette hypothèse, la glucosamine était récemment prouvée qu'elle induit l'IR du transport de glucose et de la synthèse du glycogène au niveau du muscle squelettique isolé du rat (157). L'hyperglycémie pourrait aussi exacerber l'IR par l'accroissement de la sécrétion pancréatique de l'amyline, connue aussi comme polypeptide amyloïde de l'îlot. Le rôle potentiel de l'amyline dans sa médiation dans l'IR par le glucose est encore sujet de débat. Malgré les incertitudes épidémiologiques du rôle de l'hyperglycémie, les arguments physiopathologiques semblent suffisamment forts pour expliquer et faire jouer un rôle important à l'hyperglycémie dans les complications vasculaires du diabète sucré. La glycation non-enzymatique des protéines , en particulier celle du collagène des parois artérielles sous l'effet de l'hyperglycémie, aboutit à la formation irréversible des produits terminaux de la glycation qui servent de point de liaison entre les fibres de collagène de la matrice protéique des parois artérielles (172). Ces liaisons croisées entraînant un vieillissement accéléré de la trame protéique de l'artère. En plus, ces protéines collagéniques, préalablement glyquées, se comportent comme un véritable «piège» pour les lipoprotéines circulantes qui vont venir s'accumuler dans la masse protéique dénaturée (132). En effet, le «piégeage» des lipoprotéines circulantes est d'autant plus important que leur concentration plasmatique, la glycation excessive et l'hyperlipidémie potentialisent leurs effets athérogéniques (126).

Plusieurs facteurs ont été proposés d'être impliqués dans le développement de l'insulino-résistance et il semble qu'ils peuvent, individuellement, ou par des combinaisons variées, être impliqués dans l'étiologie du syndrome. Ces facteurs sont énumérés dans le tableau (IX).

| Tableau IX. Facteurs proposés pouvant être impliqués dans l'étiologie de l'IR | |
|--|-----------------------|
| Facteurs | Tissus cible |
| Génétiques | |
| Accumulation de graisse viscérale | nc |
| Susceptibilité facteurs de cause | nc |
| Circulants | |
| Acides gras libres | Muscle, graisse, foie |
| Hormones stéroïdes sexuelles | Muscle, graisse, foie |
| Facteur de nécrose tumoral-alpha | Muscle, graisse |
| Hyperinsulinémie | Muscle, graisse, foie |
| Hyperglycémie* | Muscle, graisse, foie |
| Morphologiques | |
| /Fibres oxydatives | Muscle |
| /Densité capillaire | Muscle |
| *secondaire à l'établissement de l'IR; nc: non connu. | |

D'après Jean-Pierre Deprés and André Marette. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5:274-289.

5.7 Altérations cellulaires dans la résistance à l'insuline

Malgré le fait que la résistance à l'insuline paraît être centrale dans la pathogénèse du diabète insulino-dépendant (DNID) et les maladies cardiovasculaires (MCV), les altérations cellulaires précises responsables pour son développement ne sont pas encore bien élucidées. L'action anormale de l'insuline peut être causée par une dérégulation d'une ou de plusieurs protéines impliquées dans le signalement du mécanisme de l'insuline, comme dans les protéines médiatrices de différentes voies activées par l'hormone, tel que le métabolisme de glucose, l'antilypolyse, l'activation de LPL (tableau X). Bien encore des facteurs génétiques sont supposés jouer un rôle signifiant dans l'insulino-résistance et le DNID, aucune mutation délétère de gènes n'a été trouvée pour expliquer la maladie. Plusieurs mutations des récepteurs d'insuline ont été observées (> 20) chez des patients sévèrement insulino-résistants avec un syndrome d'hyperandrogénisme ovarien ou acanthosis nigricans (164), mais les mutations de

récepteur n'expliquent pas la base génétique du diabète non insulino-dépendant. Plus récemment, la variabilité génétique dans la région codante du récepteur de l'insuline substrat-1, le premier substrat endogène du récepteur de l'insuline, et de GLUT4 ont été examinés, mais les deux n'ont pas révélé de lien de la forme commune du DNID, un seul polymorphisme a été observé mais entre les niveaux d'hypoglycémie à jeun et la peptide-C (159,160). De-là, il paraît que les déficiences cellulaires de l'IR ne peuvent pas être expliquées par des insuffisances majeures dans la structure ou la fonction de ces molécules sus-mentionnées. Mais il a été démontré que l'activité de la tyrosine kinase du récepteur de l'insuline est anormalement basse chez les parents de premier degré des patients diabétiques non-insulino-dépendants, et aussi chez les obèses, ce qui suggère que cette diminution de l'activité kinase est un événement précoce dans le développement de la résistance à l'insuline (161). Des efforts considérables sont focalisés actuellement sur l'identification de la clef de molécules impliquées dans la translocation, insertion, et la fusion des vésicules intracellulaires contenant la GLUT4, une ou plusieurs de ces étapes pourrait être détériorée dans un muscle insulino-résistant et les tissus adipeux. En plus du transport de glucose, le stockage de glucose a été trouvé diminué dans le muscle insulino-résistant. La synthèse de glycogène est réduite dans le muscle des patients DNID, cette déficience est expliquée par le fait que l'insuffisance de l'activation de la glycogène synthase par l'insuline, est probablement reliée à une malfonction au niveau du cycle de glycogène (147).

La possibilité que le flux sanguin peut avoir à jouer un rôle cruciale dans l'IR du muscle squelettique a, très récemment, reçu beaucoup d'attention. La livraison de glucose au muscle squelettique est dépendante du taux du flux sanguin au tissu. Laakso et al. (162) avaient montré que les concentrations physiologiques de l'insuline augmentent le flux sanguin approximativement deux fois au niveau du muscle chez les individus normaux. Chez les patients obèses non-diabétiques et les DNIDs cette action est diminuée (163,164). La pompe cardiaque a été aussi démontrée qu'elle peut être augmentée par l'insuline, mais encore, non chez les patients obèses (164), car la résistance à l'insuline-métabolisme glucidique est associée avec une altération d'action de l'insuline au niveau de la résistance vasculaire du muscle, laquelle est habituellement réduite par l'hormone. Les auteurs proposent alors que cette altération pourrait actionner autant qu'un facteur de risque pour le développement de l'hypertension. Ces données suggèrent donc que l'action hémodynamique de l'insuline est altérée dans l'obésité et dans le

diabète type II, et cette détérioration contribuerait au SRI et à son association avec l'hypertension artérielle (HTA). La diminution de l'effet de l'insuline sur le flux sanguin au niveau musculaire dans l'obésité pourrait expliquer l'apparition de la dyslipidémie dans la résistance à l'insuline (165), l'auteur proposait que le catabolisme des triglycérides par la LPL musculaire endothéliale et l'enlèvement du glucose peuvent être diminués par le fait que les taux du flux sanguin sont réduits chez les patients obèses et les insulino-résistants.

Finalement, malgré que plusieurs études ont examiné les associations entre les lipides plasmatiques et les niveaux de lipoprotéines envers les activités de la LPL du tissu adipeux et du muscle squelettique. Ces associations ont été récemment examinées sur un échantillon de 20 femmes obèses (166) chez lesquelles l'activité de la LPL était mesurée avant et après «hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp». L'activité basale de la LPL était négativement corrélée avec le rapport taille:hanche et avec les niveaux de triglycérides plasmatiques, et positivement corrélée avec la concentration plasmatique du rapport HDL-cholestérol. "L'insulin-glucose clamp" produisait une réduction de l'activité de la LPL au niveau du muscle mais le sommet de l'effet était négativement corrélé avec le rapport taille-hanche. Les résultats de ces études suggèrent ainsi qu'une diminution de l'activité de la LPL peut alors contribuer à l'hypertriglycéridémie de l'obésité abdominale. Beaucoup plus, l'incapacité analogique de l'hyperinsulinémie à réduire les niveaux des AGL chez des patients avec obésité abdominale, l'activité musculaire de la LPL apparaît aussi résistante à l'insuline chez des femmes avec obésité abdominale. Un model schématique résumant l'impact de l'IR sur le métabolisme des lipides et des lipoprotéines est illustré sur la figure (4).

| Tableau X. Anomalies du potentiel cellulaire dans l'insulino-résistance commune. | | | |
|--|---|-----------------------|--|
| | Anomalies | Tissus cibles | Voies métaboliques affectées |
| Récepteur d'insuline | Diminution: -Nombre -Activité tyrosine-kinase | Muscle, graisse, foie | toutes [°] • |
| Récepteur du substrat - 1 d'insuline | Diminution: -Expression* -Activité | Muscle, graisse, foie | nc |
| GLUT4 | Diminution: -Expression* -Translocation* -Insertion / diffusion à la cellule de surface* | Muscle, graisse | Diminution: Transport de glucose |
| Glycogène-synthase | Diminution: Activité | Muscle | Diminution: Stockage de glucose |
| Glucokinase | Diminution: Activité | Foie, β -cell | Diminution: Métabolisme de glucose (foie) Sécrétion d'insuline (cel- β) |
| Lipoprotéine | Diminution: Réponse d'insuline | Muscle, graisse | Altération métab. des Triglycérides |
| Anomalie vasculaire | Diminution: Flux sanguin | Muscle | toutes |
| *indique des détériorations hypothétiques ou discutables chez les diabétiques non-insulino-dépendants; [°] voies insulino-dépendantes; [°] • à ce stade ce n'est pas connu si la diminution de l'activité de la tyrosine kinase peut mener aux altérations dans toutes les voies d'insulino-dépendance; Glut4, sensibilité d'insuline au transporteur de glucose; nc, non connu. | | | |

D'après JP., Déprés and A., Marette. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5:274-289.

5.8 Y a-t-il une contamination ou influence de la proinsuline sur les valeurs de la relation hyperinsulinémie - dyslipidémie?

Il a été suggéré que les niveaux de proinsuline représentent une grande proportion d'insuline immuno-réactive des patients avec DNID comparés avec des patients en bonne santé (27,30,97). Comme dans la majorité des études reportant des corrélations entre IR/hyperinsulinémie et des niveaux de lipoprotéines plasmatiques avaient utilisé des essais d'insuline réagissant avec la proinsuline, il était important d'examiner les associations entre la proinsuline, insuline et les niveaux plasmatiques des lipides-lipoprotéines chez des sujets non-diabétiques. Cette question a été récemment examinée dans un échantillon de 260 sujets non diabétiques de San-Antonio Heart Study (106,107). Cependant, la proinsuline à jeun était corrélée positivement avec l'indice de la masse corporelle, le rapport taille:hanche, les niveaux des triglycérides, et avec la pression sanguine, les associations observées entre les niveaux d'insuline et les facteurs de risque cardio-vasculaires étaient essentiellement similaires à ceux reportés avec les différents essais. Par conséquent, il a été conclu que les résultats obtenus entre l'insuline à jeun et les facteurs de risque cardio-vasculaires n'ont pas été contaminés par la proinsuline. Par contre, les valeurs de l'insuline "brute" ont été trouvées basses alors qu'ils devaient être élevées, et les valeurs de l'insuline "vraie" devaient être au contraire, basses. Ceci paraît contradictoire avec les autres études (27,30). Probablement il s'agit de différences au niveaux des réactifs utilisés et aussi des différentes souches de populations étudiées.

5.9 Rôle des déterminants nutritionnels

La résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie sont décrites fréquemment comme une conséquence de long-terme d'une balance énergétique positive menant à la déposition de graisse, particulièrement au niveau abdominale (120). Des données récentes (120,169,200,201) démontraient que la balance de graisse est le seul composant de la balance macro-nutritionnelle qui n'est pas régulée d'une manière précise. En plus, et comparativement aux autres composants du système régulateur de l'énergie, à savoir les glucides et les protéines, le gras corporel est le plus grand réservoir d'énergie du corps. Ce compartiment lipidique possède du moins trois particularités: premièrement, la réserve graisseuse est le thompon essentiel et ultime des déviations dans la balance des autres substrats énergétiques. Deuxièmement, l'oxydation graisseuse n'est pas sensible aux changements de prise de gras du moins à court-terme. Cependant, Flatt et al. (202) avaient démontré

qu'un supplément d'un petit-déjeuner à base de margarine, ne provoquerait pas d'effet notable au niveau de l'oxydation pendant les 9 heures qui suivent ce met. Et troisièmement, contrairement à ce qui était observé au niveau des protéines et des carbohydrates; il n'y a pas de voie métabolique qui permettrait d'affluer les lipides quand leur avenue dépasse l'oxydation graisseuse au niveau du tissu adipeux (202). Ainsi, le gain graisseux corporel résultant contribue à la restauration de la balance en gras et en énergie à cause de l'effet grandissant de gain et de l'oxydation de gras (203). Les prédisposés à l'obésité paraissent vulnérables à une balance lipidique positive étant donné qu'ils sont caractérisés par une oxydation lipidique réduite quand leur poids corporel est normal et par une incapacité à augmenter leur pouvoir oxydatif graisseux lorsqu'ils sont exposés à une diète riche en gras. Le gain en gras, particulièrement au niveau des viscères profonds, était démontré en bonne relation avec l'hyperinsulinémie, connue par son rôle inhibiteur de la mobilisation et de l'oxydation lipidique (204-206). En plus de ces effets périphériques, cette hyperinsulinémie avec l'euglycémie peuvent influencer la régulation neuronale de la balance de l'énergie ce qui provoquerait une augmentation de l'activité du système nerveux sympathique (207-209). Une exagération de ce dernier induirait une augmentation d'un effet au niveau de l'oxydation et de la dépense énergétique et enfin une diminution de la prise alimentaire. Ainsi, l'hyperinsulinémie paraît être une adaptation à restaurer la balance de gras et celle de l'énergie sous des conditions favorisant une accumulation corporelle en gras. Une étude prospective a démontré que les individus présentaient une grande diminution de l'action insulinique ne perdaient pas de poids sur une période de suivi de 7 ans (210). Aussi, Trembly et al. (211) ont démontré au niveau d'une étude clinique expérimentale que la résistance de perdre du gras chez les femmes obèses coïncidait avec une normalisation de leur insulinémie (figure 5).

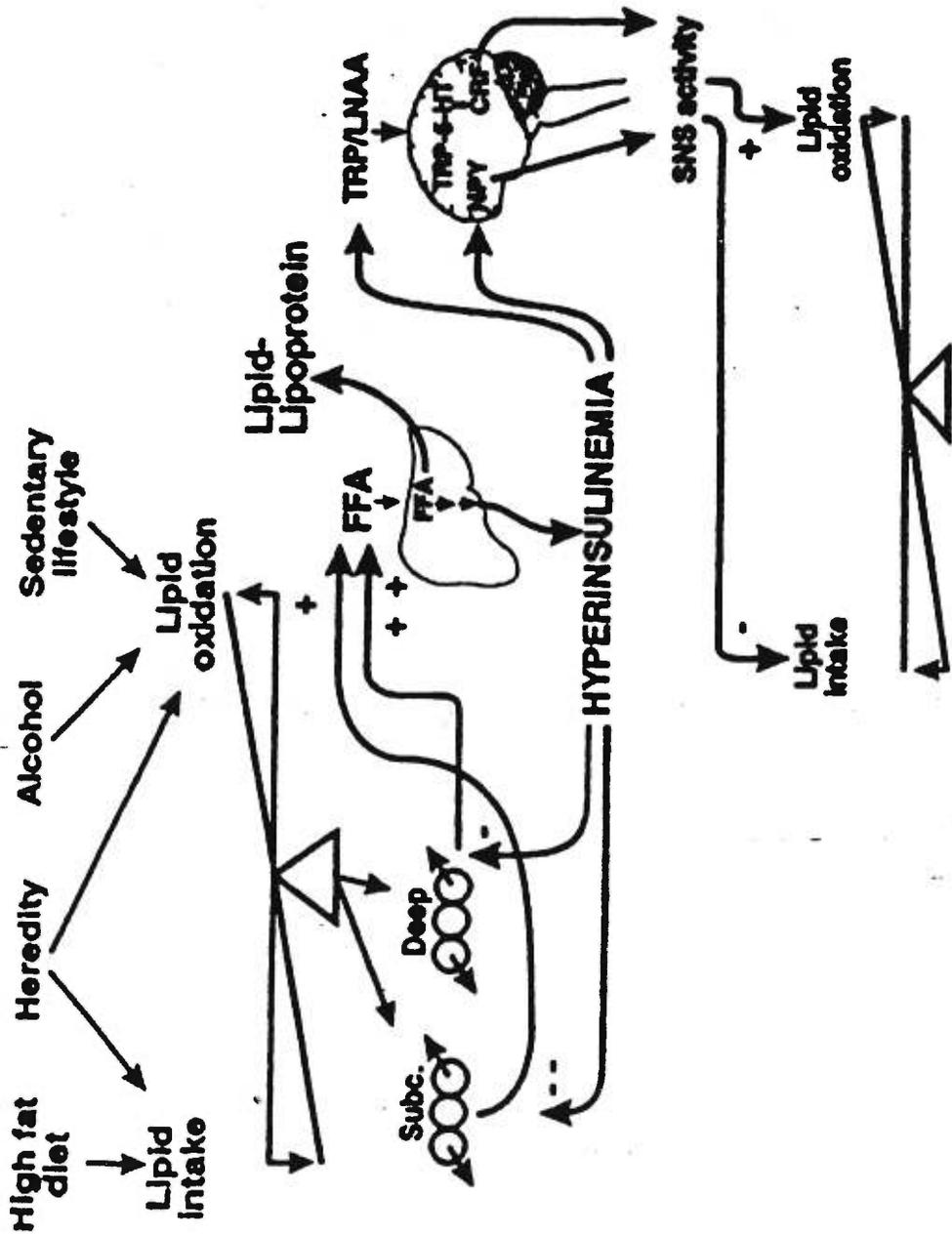


Figure (5): Balance des lipides et de l'énergie.
 (voir légende et explications à la page suivante)

Figure (5): Illustrant le rôle potentiel de l'hyperinsulinémie dans le redressement de la balance lipidique et de l'énergie quand elle est exposée à une balance lipidique positive.

Légende et explication de figure (5)

Hyperinsulinemia: hyperinsulinémie; lorsque l'effet répressif de l'insuline de la mobilisation et de l'oxydation des [plasmatic free fatty acids (FFA): (Acides Gras Libres) plasmatiques] est inhibé chez les personnes obèses, soit au niveau profond (deep), au niveau des viscères; ou bien au niveau subcutané (subcutaneous) et présentant les facteurs suivants: high fat diet: diète riche en gras; heredity: hérédité; alcohol; sedentary lifestyle: style de vie sédentaire, l'oxydation des lipides (Lipid oxydation) est élevée. Au niveau du (SNC): Sympathetic Nervous System: système nerveux sympathique, le ratio TRP/LNAA: Tryptophane/Large Neutral Amino acids: Tryptophane/grands amino-acides neutres; ce rapport est élevé, et ce qui en résulte est un transport actif de tryptophane à travers la barrière sanguine cérébrale. Le tryptophane est un précurseur de sérotonine, par conséquent, l'insuline induirait une satiété (satiety).

D'après A.Tremblay: Nutritional determinants of the insulin resistance syndrome. Int J Obes 1995, Suppl 19; S60-S68.

5.10 La résistance à l'insuline et l'hypertension artérielle

5.10.1 Introduction

L'hypertension artérielle (HTA) essentielle est une maladie multifactorielle, et il est difficile de prouver la causalité de ce syndrome par une anomalie quelconque (228). Mais, plutôt un nombre d'anomalies pourrait prédisposer des individus à développer une augmentation de la pression artérielle (228). Il paraît que des anomalies du glucose, de l'insuline et du métabolisme des lipoprotéines ont un effet profond sur l'évolution clinique des patients présentant une hypertension artérielle (228).

5.10.2 La résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie sont présentes chez des patients et des rongeurs avec HTA.

Plusieurs études et groupes de recherche (229-232) ont démontré que la résistance à la prise glucidique médiée par l'insuline et l'hyperinsulinémie compensatoire qui en résulterait existe chez les patients avec HTA. Aussi, l'obésité est connue qu'elle est associée à la résistance à l'insuline (RI) et l'hyperinsulinémie compensatoire (233), mais la relation entre la RI, l'hyperinsulinémie et l'HTA est indépendante du poids corporel (229-232). Il paraît que la RI et/ou l'hyperinsulinémie compensatoire peuvent être impliquées dans la pathogénèse de l'HTA expérimentale chez les rats (228). Malgré que le traitement antihypertensif provoquerait une favorable évolution clinique des patients, ce qui donnerait par la suite une réduction de l'attaque cardiaque, de l'insuffisance cardiaque congestive, et de l'insuffisance rénale chez les patients avec l'HTA, l'évolution de la maladie coronaire, la complication majeure de l'HTA, semble être non influencée par cette thérapie antihypertensive (234). Ceci crée une certaine divergence au niveau du lien entre l'HTA et les maladies cardio-vasculaires (MCV). Sheu et al.(235) ont démontré que les patients avec HTA et des évidences électrocardiographiques (ECG) de la maladie cardiaque ischémique selon le code des critères de Mennesota sont insulino-résistants, intolérants au glucose, et hyperinsulinémiques tel que comparés à un groupe apparié présentant l'HTA avec ECG normaux. Ils ont démontré aussi que ces altérations du glucose et du métabolisme de l'insuline avaient été associés avec une dyslipidémie, caractérisée par une hypertriglycémie et une hypoHDLémie (236,237). Les changements au niveau

du métabolisme lipoprotéinique ont été observés chez des patients hypertendus (238,239) ainsi que chez leur parents normotensifs de premier degré (240,241), aussi une augmentation du risque des MCV (242,243).

Cependant, Dowse et al. (244) dans une étude récente au niveau d'une population multi-éthnique de 5080 âgée entre 25 et 74 ans, n'ont pas trouvé de liens entre les niveaux des concentrations d'insuline et les niveaux de la pression artérielle, et cette inconsistance relationnelle de ces données entre l'insuline et la pression artérielle est un argument en défaveur d'un effet important et direct de l'insuline sur les niveaux de la pression artérielle au niveau des populations.

5.11 Rôle de la susceptibilité génétique

5.11.1 LA Lipoprotéine lipase (LPL)

Généralement la résistance à l'insuline (RI) est associée à un état dyslipidémique, l'association entre la variation de la sensibilité de l'insuline et les niveaux des lipoprotéines plasmatiques est modérément élevée (entre 10 et 50%), suggérant qu'il y a d'autres facteurs pouvant influencer cette association, telles que les variations au niveau des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines. Une étude intéressante reportée par Ahn et al. (176) touchant 370 Hispaniques normoglycémiques et 520 blancs non-Hispaniques, desquels des échantillons d'ADN ont été extraits et amplifiés par la réaction de la chaîne polymérase. Un sous-groupe présentant des signes du SRI a été identifié, et une prévalence d'un locus LPL révélé par la restriction d'enzyme HindIII au niveau de ce sous groupe a été trouvée qu'elle est plus grande comparée aux sujets sans SRI. Ce polymorphisme de la LPL-HindIII est trouvé au niveau de l'intron 8 au niveau du gène de LPL, la signification de ce polymorphisme n'est pas encore claire, mais paraît-il qu'un déséquilibre de lien avec une mutation au niveau du gène est la cause. Cette étude est parmi les premières études examinant l'aspect génétique de la susceptibilité du SRI. La difficulté est de savoir si ce polymorphisme exacerbe l'hypertriglycéridémie de l'état hyperinsulinémique de l'insulino-résistance, ou si ce polymorphisme résulterait d'une augmentation de la susceptibilité à l'hyperinsulinémie. Enfin l'association entre ce polymorphisme et l'activité de la LPL ainsi que sa réponse à l'insuline sont inconnues.

5.11.2 L'apolipoprotéine-E (apo-E)

L'apolipoprotéine-E est une protéine importante au niveau de la physiologie lipoprotéique et qui a été démontrée qu'elle joue un rôle au niveau du polymorphisme. Ce rôle, autant que potentiel modulateur de la susceptibilité des diabétiques non insulino-dépendants (DNID) aux MCV, a été étudié sur un échantillon d'une population de 143 hommes et 128 patients DNID (176). Les résultats obtenus suggéraient que le phénotype apo-E2 prévient les complications macrovasculaires dans le DNID, par contre, les phénotypes apo-E4/4 et apo-E4/3 augmentent le risque des microangiopathies chez les DNIDs. Ainsi, l'étude a conclu que le polymorphisme de l'apo-E, dans un état d'insulino-résistance, est un modulateur important pour le risque des MCV, autant que le DNID.

Les travaux récents de Deprés et al. (177) portaient sur l'étude du rôle de l'apo-E2 dans la régulation des niveaux lipoprotéiques plasmatiques lors de l'hyperinsulinémie; ceci est un deuxième exemple du rôle de la susceptibilité génétique au niveau de cette régulation. À ce propos, la relation des niveaux d'insuline plasmatique aux concentrations des triglycérides a été étudiée sur 3 groupes de sujets définis à la base de phénotype d'apo-E. Cependant, les corrélations positives étaient notées entre l'insulinémie et les niveaux des triglycérides au niveau des porteurs apo-E2 et les apo-E3 homozygotes, mais il n'y avait pas d'associations dans le groupe apo-E4. À ce niveau, l'étude a conclu que, l'allèle E4, de l'apo-E, troublait complètement la relation normale insuline-triglycérides.

5.11.3 L'ADN

Les analyses d'ADN pourraient faciliter le dépistage des individus à grand risque à développer le SRI. Cependant, des essais à développer des marqueurs phénotypiques précoces avaient été publiés. Haffner et al. (178) démontraient au niveau d'une étude prospective de 8 ans que l'hyperinsulinémie précédait le développement de nombreux désordres métaboliques liés à la résistance à l'insuline. Dans un autre essai, ayant pour but de dépister le développement du syndrome, un ensemble de niveaux élevés de l'adiposité, de l'insuline, de la pression sanguine, et des cholestérols-VLDL a été examiné au niveau d'un sous-groupe de jeunes (n=89), âgés de 18 à 26 ans qui avaient pendant leur enfance des

pourcentages élevés ou abaissés des cholestérol-VLDs ou des cholestérol-LDLs (178). Ces jeunes adultes avaient présenté une grande prévalence des signes du SRI plus que prévu, et qui étaient caractérisés par quelques insuffisances métaboliques durant leur enfance (10-18 ans d'âge). Ainsi, l'excès du poids corporel, de l'insuline, et celui de la pression artérielle sont fréquemment observés conjointement avec des niveaux élevés des triglycérides (VLDL), aussi, quelques insuffisances métaboliques peuvent être notées durant leur enfance.

5.12 Bases moléculaires de la résistance à l'insuline

5.12.1 Introduction

L'obésité n'est pas un facteur seul à produire la résistance à l'insuline, car en général 25% de la population non-obèse est insulino-résistante comme les sujets DNIDs (13). Chez les individus maigres il est difficile de discerner les contributeurs génétiques et ceux du style de vie à l'insulino-résistance ou à l'altération de l'action de l'insuline, mais la composante génétique dans l'insulino-résistance est fortement évidente. La progéniture maigre des patients DNIDs sont eux-mêmes insulino-résistants, et des études des familles et des jumeaux monozygotes (216) suggèrent que la résistance à l'insuline est un trait héréditaire.

Les facteurs génétiques et acquis peuvent, tous les deux, produire la résistance à l'insuline et contribuer à la prédisposition au développement du DNID (216). La nature hétérogénique de la résistance à l'insuline et du DNID rend plus difficile la détermination du site cellulaire de l'altération de l'action de l'insuline et les gènes responsables de l'insensibilité intrinsèque à l'insuline (217). Des études expérimentales (218) ont démontré que le muscle squelettique est le site primaire de l'enlèvement du glucose sous des conditions hyperinsulinémiques, représentant approximativement 75% de la prise glucosique corporel. Cependant, cette action est perdue chez les individus diabétiques et non-diabétiques (218).

5.12.2 Sites potentiels de la résistance à l'insuline

Les sites potentiels de la résistance à l'insuline peuvent être regroupés en trois catégories essentielles: Le système effecteur du transport de glucose, les voies post-réceptrices, et le récepteur lui même (219). Des recherches au niveau des mutations génétiques au niveau du diabète type II, ont donné de bons résultats afin

de discerner la composante héréditaire de la maladie (217). Des études physiologiques (218) ont démontré que les niveaux cellulaires de GLUT-4 sont diminués au niveau du tissu adipeux chez les patients présentant le diabète type II, mais l'expression de GLUT-4 au niveau du tissu adipeux est beaucoup plus labile qu'au niveau du muscle, et ses niveaux peuvent être altérés par un jeûne ou modulés par une diète riche en gras. La GLUT-4 au niveau du muscle semble être régulée en concert avec un nombre d'enzymes impliquées dans le métabolisme des carbohydrates et la phosphorylation oxydative (219).

Nombreuses études des récepteurs d'insuline partiellement purifiés des muscles des patients DNIDs insulino-résistants (218) avaient démontré une perte au niveau des récepteurs de l'insuline de l'activité de la tyrosine-kinase. En plus, le muscle des patients maigres ou bien des obèses non-diabétiques a démontré une diminution de l'activité de la tyrosine-kinase des récepteurs de l'insuline.

La conviction la plus évidente que l'altération de la fonction des récepteurs de l'insuline pourrait reproduire l'insulino-résistance chez les humains provenait en grande partie des souris transgéniques développées par Moller et al. (221). Ces souris présentent une déficience des récepteurs kinase d'insuline seulement au niveau du muscle squelettique et cardiaque.

Les souris transgéniques, développent la résistance à l'insuline aussi bien que l'obésité, l'intolérance au glucose, et l'hyperinsulinémie, autrement dit toutes les anomalies métaboliques vues chez les humains avec le syndrome X ou syndrome de la résistance à l'insuline. Mais, des changements au niveau de la pression artérielle n'ont pas été observés au niveau de ces souris transgéniques.

DEUXIÈME PARTIE: Contribution Originale

Chapitre 6: Méthodologie

6.1 Introduction:

Des études épidémiologiques suggéraient que plus de 25% de la population des pays industrialisés développait graduellement une insensibilité à l'insuline ou résistance à l'insuline (RI) (13), qui est produite par des facteurs génétiques, hormonaux et le style de vie, où l'obésité et la privatisation oestrogénique sont particulièrement fréquentes (13,64,101-108,219,247). La résistance à l'insuline, elle-même indique une altération au métabolisme de glucose stimulé par l'insuline et qui à son tour provoque une sécrétion compensatoire accrue de l'insuline. L'hyperinsulinémie par conséquent provoque une dyslipidémie athérogénique, une élévation de la sécrétion du PAI-1, aussi bien qu'une hypertension artérielle systolique. L'hyperinsulinémie aussi précède et accompagne le diabète type-II. La présence de cet ensemble d'aberrations métaboliques associées à une insuffisance de l'action de l'insuline ou à une insensibilité insulinaire est appelée syndrome de résistance à l'insuline (SRI) (13,84-90,248,249). Le SRI peut être démontré clairement par une technique "Clampe Euglycémique" ou bien par des relations entre l'insuline sérique et les niveaux de glucose (248,249). Les deux techniques consomment assez de temps, et elles sont laborieuses sur le plan pratique quotidien au niveau clinique et para-clinique. Récemment, nous avons noté une bonne corrélation entre l'hyperinsulinémie à jeun, différents aspects du syndrome de la résistance de l'insuline et la maladie des artères coronaires (65). Par ailleurs, comme la plupart des recherches, nous avons utilisé une technique conventionnelle radio-immunologique (RIA), dont les anticorps réagissent avec la proinsuline et les produits de dégradation 31/32, 32/33 de l'insuline, en plus une augmentation disproportionnée de la proinsulinémie a été notée dans le syndrome de la résistance de l'insuline (91,94,96,196). Cependant, pour chercher un indice simple et pratique de la résistance à l'insuline, facilitant le dépistage d'une grande population, nous avons utilisé une technique spécifique mesurant l'insuline "vraie", et nous avons réexaminé ces corrélations chez les femmes postménopausées, chez lesquelles le syndrome de résistance à l'insuline est particulièrement fréquent.

6.2 Énoncé du projet

Cette étude propose une évaluation des corrélations entre la résistance à l'insuline et les autres différents facteurs de risque de l'athérosclérose constituant l'entité du syndrome de résistance à l'insuline, à savoir une dyslipidémie [incluant l'étude du cholestérol total, les triglycérides, les fractions lipoprotéiques du cholestérol (HDL, LDL, non-HDL), les apolipoprotéines A1, B ainsi que la lipoprotéine (a)], une intolérance au glucose, une hypofibrinolyse, une obésité, et une hypertension. Une évaluation donc concentrée sur des liens entre ces facteurs de risque et l'insuline mesurée par une technique conventionnelle et une spécifique, et son éventuelle contribution au syndrome; voire même ses implications spécialement au niveau des complications athérosclérotiques. En effet, l'établissement de liens entre ces facteurs de risque et l'insuline (totale) était déjà établi et confirmé par nombreuse études utilisant des techniques conventionnelles (12,13,65,101,102,107,126,131,192). Des études utilisant une technique spécifique (91,101,102) ayant trouvé que les patients insulino-résistants, les diabétiques et les intolérants au glucose présentaient une hyper proinsulinémie circulante, allant parfois jusqu'à plus de 50% (91,99,107). Donc les valeurs absolues de l'insuline étaient majorées par le fait que les anticorps lors des techniques radioimmunologiques conventionnelles réagissaient avec les produits de dégradation de l'insuline. Notre étude actuelle donc part de ce fait, en appliquant une mesure de l'insuline récente et spécifique dont les anticorps ne réagissaient pas avec les produits de dégradation de l'insuline en parallèle avec la technique conventionnelle. Ainsi, une ré-examenation évaluative sera établie entre l'insuline vraie et les autres composants du syndrome de résistance à l'insuline on y rajoutant la mesure de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène type-1 (PAI-1), la fructosamine et l'hémoglobine glycosylée. Les données recueillies aux fin de cette étude constituent un échantillonnage de femmes ≥ 50 ans comportant des données angiographiques. La taille de l'échantillon permet par ailleurs des statistiques analytiques performées par l'usage du programme BMDP. Les tests non paramétriques de Kruskal-Wallis seront utilisés pour la comparaison des variables continues, tandis que le test Pearson chi-square, ou le test exact de Fisher c'est pour les variables discontinues. Ces outils nous permettent alors d'évaluer l'association et la contribution relative des différents facteurs du syndrome de résistance à l'insuline à l'athérosclérose avec l'insuline. Ces relations seront étudiées au niveau de la population générale en premier lieu, puis au niveau de la population non diabétique.

cette étude visent à apprécier l'importance relative de l'insuline à côté des autres facteurs de risque dans l'évaluation du risque de l'athérosclérose des artères coronaires et spécialement chez les individus non-diabétiques.

6.3 POPULATION D'ÉTUDE

Les patientes de l'étude ont été consécutivement admises à l'Institut de Cardiologie de Montréal pour subir une coronographie diagnostique à la suite d'une histoire thoracique douloureuse suspecte. Nos patientes doivent être âgées de plus de 55 ans lors de leur sélection, devaient subir pour la première fois une coronographie diagnostique, et n'ayant pas subi d'infarctus aigu du myocarde dans les derniers trois mois.

Nos patientes sélectionnées et examinées étaient au nombre de 242 femmes en post-ménopause, dont l'âge moyen était de 63 ± 7.8 ans. Les patientes, étaient de majorité canadiennes-françaises et toutes de race caucasienne.

Les patientes avaient un examen médical complet et une redocumentation de leurs antécédents personnels et familiaux. Les données pertinentes, incluant tous les traitements récents ont été conservées dans un ordinateur. Les patientes étaient classifiées hypertendues si leur pression sanguine était $\geq 140/90$ mmHg lors d'une ou de plusieurs occasions et considérées comme diabétiques, selon l'ancienne classification, si leur glycémie à jeun était ≥ 7.8 mmol/L, ou si elles étaient traitées pour ces conditions respectives.

Les patientes étaient divisées en quatre groupes selon les quartiles de l'insuline; qu'ils soient obtenus avec le test conventionnel, ou avec l'essai spécifique.

Dosages et déterminations des paramètres biochimiques: Le sang était prélevé le matin à jeun, avant l'angiographie et l'insuline sérique était mesurée en quelques heures la même journée avec la technique spécifique (MIEA) avec un analyseur IMX2 (Abbot Diagnostics, Mississauga, Ont. Canada) et au bout de trois semaines avec la technique conventionnelle; l'essai radio-immunologique ou radio-immunoassay (RIA) (Biorad Co. Montréal, QC, Canada), dont le sang était

gardé à -70°C . Nous n'avons pas procédé à la mesure de proinsuline et les produits de dégradation; étant donné que les deux techniques donnent les mêmes valeurs standards pour l'insuline pure, déduisons ainsi que les différences des valeurs de concentrations représentaient ces substances.

Apolipoprotéine-A1 et B étaient mesurées par immunonéphélométrie sur l'appareil Array de Beckman (Brea, Californie, É.U.). Cette méthode a été standardisée selon les valeurs d'apo-A1 et B mesurées dans un sérum contrôle du CDC (250).

La lipoprotéine (a) était mesurée par immunoturbimétrie (Agents de réaction de Incstar Corp., Stillwater, MN, USA, sur un analyseur CX5 de Beckman, Brea, CA, USA); les autres paramètres étaient mesurés par des techniques enzymatiques spécifiques (Agents de réaction de Boehringer-Mannheim GmbH, Mannheim, Germany, sur un analyseur Hitachi 717; Hitachi Co. Tokyo, Japan). Ces techniques sont conformes aux critères du programme de standardisation des lipides du Center for Disease Control (CDC), Atlanta, ÉU. Le cholestérol-HDL était dosé après précipitation des particules renfermant l'apo-B; le sulfate de dextran (poids moléculaire 50 000) avec chlorure de magnésium fut utilisé comme agent précipitant (251). Le cholestérol-LDL était calculé selon Friedwald (252):

$$\text{Cholestérol-LDL} = \text{cholestérol total} - (\text{cholestérol-HDL} + \text{triglycérides} \times 0.46)$$

où toutes les unités sont exprimées en mmol/L.

Le cholestérol-non-HDL fut calculé comme suit:

$$\text{Cholestérol-non-HDL} = \text{cholestérol total} - \text{cholestérol-HDL}$$

La concentration de l'inhibiteur PAI-1 était déterminée par une technique ELISA (Diagnostica Stago, France).

Le diagnostic de l'infarctus du myocarde ancien était établi selon les critères standards de l'OMS (253), ou si une akinésie a été documentée dans le territoire d'une artère coronaire sténosée ou occluse lors de l'angiographie coronarienne et la

ventriculographie.

6.4 Évaluation de l'athérosclérose dans les artères coronaires

La coronarographie était interprétée sur cinéangiogramme par un radiologiste non informé des symptômes ou des facteurs de risque du patient. Les artères coronaires étaient examinées en projections multiples (254) et la réduction du diamètre de la lumière était estimée en pourcentage à l'aide d'un compas manuel par comparaison à un segment sain adjacent. Les réseaux des trois branches artérielles principales ou troncs, définis par la coronaire droite, l'interventriculaire antérieure et la circonflexe, furent examinés. Les patients étaient classés témoins (premier groupe) lorsqu'aucune sténose ou rétrécissement n'apparaissait dans les artères. Chez les malades, un indice de sévérité de l'athérosclérose coronarienne était déterminé en additionnant tous les pourcentages de sténose angiographiquement visibles puis en divisant cette somme par 100. Cet indice était complété en notant la présence d'occlusion (ou obstruction totale) dans les artères ainsi que le nombre de troncs, incluant leur tributaires (interventriculaire postérieure, diagonales, marginales), affectés d'une sténose de 50% ou plus.

Chapitre 7: RÉSULTATS

7.1 Introduction

La population étudiée est divisée en deux groupes, la population totale et la population non-diabétique, et les patientes sont divisées en quatre sous groupes selon leur quartiles de l'insuline. Les résultats obtenus sont représentés sous forme de tableaux représentant séparément les données de chaque technique de dosage de l'insuline. Ainsi, les caractéristiques des groupes à l'étude seront étudiés au niveau de chaque population avec chacune des techniques utilisées.

7.2 Population totale

7.2.1 Données de la technique conventionnelle (insuline totale)

A. Corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques cliniques, physiques et angiographiques.

Au niveau du tableau A-I, la moyenne de l'âge était similaire pour les quatre quartiles, l'âge moyen est de 63 ± 8 . On observe que le poids, l'indice de la masse corporelle, l'indice de la sévérité de la sténose des artères coronaires, le nombre des artères coronaires avec une sténose \geq à 50%, et le nombre d'artères coronaires occluses montrent des augmentations graduelles en relation avec les augmentations progressives des quartiles de l'insuline totale. Une corrélation donc significative où $p < 0.05$.

B. Corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques biochimiques.

Au niveau du tableau A-II, d'une part, on remarque qu'en parallèle de l'augmentation des quartiles du niveau d'insuline il y avait une association avec l'augmentation graduelle des concentrations des triglycérides, des cholestérol-VLDL, les cholestérol non-HDL, apolipoprotéine-B et de l'inhibiteur du plsminogène type-1, aussi bien qu'une augmentation des concentrations du glucose, de l'hémoglobine glycosylée et de l'acide urique. D'une autre part, les cholestérols-HDL et l'apolipoprotéine-A étaient inversement reliés aux quartiles d'insuline. En accord à cela, les hauts quartiles d'insuline étaient reliés à l'augmentation des

rapports ou ratios de cholestérol/cholestérol-HDL, cholestérol-LDL/cholestérol-HDL, et le rapport triglycérides/cholestérol-HDL. Les quartiles d'insuline étaient inversement reliés aux ratios de l'apolipoprotéine-A-1/B et aussi au cholestérol-HDL/apolipoprotéine-A1. Ce dernier indiquant la formation des protéines riches en particules de HDL.

C. Prévalence des caractéristiques cliniques entre le quatrième vs le 1er quartile de l'insuline totale

Le tableau A-III démontre des caractéristiques cliniques additionnelles. On note que les patientes au niveau du quatrième quartile présentaient une haute prévalence du diabète, de l'hyperlipidémie type IV, et de l'infarctus du myocarde ancien. une corrélation significative de ces paramètres qui présentaient une élévation relationnelle avec l'augmentation continue de l'insuline dont la valeur de p est < à 0.05. Par contre, on ne note pas cette relation positive entre l'insuline et l'hypertension artérielle malgré qu'on note une prévalence élevée au niveau des deux quartiles dont 50.8% des patientes du 4ème quartile et 43.3% du premier sont hypertendues. Aussi, le tabagisme ne montrait pas de corrélation avec l'insuline, où on note le nombre de fumeuses est élevée au premier quartile plus qu'au 4ème quartile de l'insuline.

7.2.2 Données de la technique spécifique

A. Corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques cliniques, physiques et angiographiques.

Au niveau du tableau B-I, On observe que le poids, l'indice de la masse corporelle et le nombre d'artères coronaires occluses montrent des augmentations graduelles en relation avec les augmentations des quartiles de l'insuline vraie. Par ailleurs, on note que le nombre des artères coronaires avec une sténose \geq à 50% (p:0.0624), ainsi que l'indice de la sévérité de la sténose des artères coronaires (0.0738) s'approchaient de la limite significative.

B. Corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques biochimiques.

Le tableau B-II, démontre aussi les mêmes corrélations positives entre les quartiles de l'insuline avec la dyslipidémie et la fibrinolyse, et qui sont similaires à celles obtenues avec la technique conventionnelle, avec un certain niveau de

différences des valeurs de p qui sont un peu basses avec cette dernière.

C. Prévalence des caractéristiques cliniques entre le quatrième vs le 1er quartile de l'insuline vraie

Le tableau B-III, démontre la comparaison des différences cliniques entre le quatrième quartile versus le premier quartile de l'insuline vraie. On note aussi qu'au niveau du quatrième quartile, une haute prévalence de patientes diabétiques, de patientes avec une occlusion totale au moins de l'une des artères coronaires, ainsi que celle de patientes présentant un indice des artères coronaires avec une sténose=>50% par rapport à celles du premier quartile. Tandis que, la prévalence de l'hyperlipidémie type IV, et celle de l'infarctus du myocarde était aussi haute au niveau du haut quartile de l'insuline et s'approchait de la limite significative de la valeur de p ($p:0.05$). Tandis que l'hypertension et le tabagisme ne montrent pas de corrélations significative avec l'hyperinsulinémie.

7.3 La population non-diabétique

7.3.1 Données de la technique conventionnelle

A. Corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques cliniques, physiques et angiographiques.

Le tableau C-I indique que le poids, l'indice de la masse corporelle et le nombre d'artères coronaires complètement occluses augmentent graduellement en relation avec l'augmentation des quartiles de l'insuline. Mais par contre, à ce niveau on note que le nombre d'artères coronaires avec =>50% de sténose ainsi que l'indice de sténose des artères coronaires ne présentent pas d'association positive. Tandis que la tension artérielle systolique ou diastolique ne montre qu'une persistance de négativité relationnelle avec l'insuline. À ce niveau de population les valeurs moyennes par quartile est légèrement basses par rapport à la population totale.

B. Corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques biochimiques.

Le tableau C-II, montre les résultats biochimiques. La moyenne des concentrations de glucose par quartile de la population non diabétique était

légèrement plus basse que celle de la population totale, et elle augmente graduellement avec l'augmentation de quartiles de l'insuline.

Le profil lipidique montre une dyslipidémie aussi au niveau des hauts quartiles de l'insuline (III et IV). Il y a une tendance significative de l'augmentation des triglycérides et l'apoprotéine-B ($p < 0.05$) et une diminution des concentrations des cholestérols-HDL ($p < 0.05$). Et en parallèle, on note que les ratios des cholestérol/cholestérol-HDL, cholestérol-LDL/cholestérol-HDL augmentaient au niveau des hauts quartiles de l'insuline ($p < 0.05$), mais le ratio apolipoprotéine A1/B diminuait ($p < 0.05$).

L'état fibrinolytique, comme il a été démontré au niveau de la population totale, il y avait des signes de l'altération de la fibrinolyse en relation avec l'augmentation des niveaux de l'insuline, représentée spécialement par l'augmentation des concentrations du PAI-1 avec l'augmentation des quartiles de l'insuline. L'hémoglobine glycosylée au niveau de cette population non-diabétique s'approchait de la limite significative ($p = 0.0635$)

C. Prévalence des caractéristiques cliniques entre le quatrième vs le 1er quartile de l'insuline totale

Le tableau C-III, montre une corrélation significative entre les patientes avec artères complètement occluses se trouvant au 4ème vs au premier quartile d'insuline ($p = 0.0031$). Tandis que l'hyperlipidémie type IV s'approche de la limite significative ($p = 0.05$). Par contre, on ne note pas de corrélation significative entre l'hyperinsulinémie et l'hypertension artérielle, le tabagisme et le nombre de patientes avec $\geq 50\%$ de sténose des artères coronaires.

7.3.2 Données de la technique spécifique (insuline vraie)

A. Corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques cliniques, physiques et angiographiques.

Au niveau du tableau D-I, le résultats sont similaires à ceux obtenus avec la technique conventionnelle au niveau de cette même population (tableau CI). La prise pondérale ainsi que le nombre d'artères entièrement occluses sont significativement associées avec l'augmentation des quartiles de l'insuline.

B. Corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques biochimiques.

Au niveau du tableau D-II, on note une augmentation des triglycérides, de l'apolipoprotéine-B, ainsi que du glucose, l'acide urique et du PAI-1. En parallèle, on note une diminution des cholestérol-HDLs et du ratio cholestérol-HDL/apolipoprotéine A-1.

C. Prévalence des caractéristiques cliniques entre le quatrième vs le 1er quartile de l'insuline vraie

Au niveau du tableau D-III, on note que la prévalence de l'hyperlipidémie et l'occlusion artérielle complète / patiente sont élevées significativement au quatrième quartile vs le premier quartile de l'insuline.

Au niveau de la population non-diabétique on note que les valeurs de la majorité des paramètres sont légèrement basses au niveau des quartiles de l'insuline par rapport à la population totale.

Et enfin en comparant les résultats de l'essai spécifique de l'insuline au niveau des deux populations, les valeurs de l'insuline obtenues avec la radioimmunoessay étaient élevées. Les valeurs des quartiles obtenues avec la nouvelle et l'ancienne technique (pmol/L) étaient respectivement comme suit: I: (3-35 vs 73-125); II:(36-54 vs 126-157); III: (56-87 vs 158-209); IV: (88-304 vs 210-634). D'une autre part, les corrélations statistiques entre les caractéristiques physiques, biochimiques et cliniques au niveau des deux techniques sont similaires.

Tableau A-I

Les corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques cliniques, physiques, et angiographiques chez les femmes post-ménopausées (n = 242, moyenne ± ET)

| | I | II | III | IV | Test de Kruskal-Wallis | |
|--|------------|------------|------------|------------|------------------------|---|
| | (73-125)* | (126-157)* | (158-209)* | (210-634)* | p globale | x |
| | n= 60 | n= 59 | n= 62 | n= 61 | | |
| Âge (années) | 63.3±7.8 | 62.8±7.5 | 63.5±7.6 | 63.9±7.9 | 0.7756 | |
| Taille (cm) | 1.57±0.61 | 1.55±0.05 | 1.55±0.07 | 1.55±0.06 | 0.1603 | |
| Poids (kg) | 59.0±9.68 | 66.7±17.1 | 69.3±11.1 | 73.0±12.2 | <0.0001 | x |
| Indice de la masse corporelle (kg/m ²) | 24.0±3.64 | 27.0±3.76 | 29.1±5.27 | 30.6±5.14 | <0.0001 | x |
| TA Systolique (mm Hg) | 135.8±31.6 | 142.2±24.2 | 146.8±24.8 | 147.3±22.0 | 0.1298 | |
| TA Diastolique (mm Hg) | 78.1±21.1 | 78.4±14.4 | 80.0±12.8 | 78.3±14.4 | 0.9608 | |
| Nombre d'artères coron. avec =>50% de sténose | 1.62±1.18 | 1.61±1.27 | 2.21±0.98 | 1.97±1.17 | 0.014 | x |
| Indice de sténose des art. coron. | 1.61±1.60 | 1.82±1.87 | 2.60±1.85 | 2.33±1.96 | 0.0057 | x |
| Nombre d'art. Cor. entièrt. occluses | 0.18±0.68 | 0.31±0.65 | 0.37±0.73 | 0.56±0.98 | 0.0262 | x |

*Quartiles de l'insuline sérique

TA: tension artérielle, art. coron.: artère coronaire.

X = IV versus I, p <0.05

Tableau A-II

Corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques biochimiques chez les femmes post-ménopausées (n=248, moyenne ±ET)

| | I | II | III | IV | test de Kruskal-Wallis | X |
|------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|---|
| | (73-125)* n = 60 | (126-156)* n = 59 | (157-209)* n = 62 | (209-634)* n = 61 | | |
| Cholestérol total (mmol/L) | 5.71±0.90 | 5.70±1.23 | 6.12±1.00 | 5.98±1.31 | 0.0375 | |
| Cholestérol HDL (mmol/L) | 1.33±0.38 | 1.25±0.42 | 1.15±0.31 | 1.06±0.32 | 0.0001 | * |
| Triglycérides (mmol/l) | 1.49±0.76 | 1.92±1.13 | 2.04±0.99 | 2.19±1.25 | 0.0001 | * |
| Triglycérides/choi HDL | 1.29±0.04 | 1.91±1.75 | 1.99±1.29 | 2.44±1.86 | <0.0001 | * |
| Cholestérol LDL (mmol/L) | 3.71±0.87 | 3.58±0.95 | 4.06±0.93 | 3.93±1.19 | 0.0158 | * |
| Cholestérol VLDL (mmol/L) | 0.67±0.34 | 0.86±0.50 | 0.92±0.45 | 1.00±0.57 | 0.0003 | * |
| Non-cholestérol HDL (mmol/L) | 4.38±0.96 | 4.45±1.19 | 4.97±1.00 | 4.92±1.33 | 0.0003 | * |
| Cholestérol total /choi HDL | 4.67±1.68 | 5.07±2.17 | 5.55±1.37 | 6.14±2.33 | <0.0001 | * |
| Cholestérol LDL/choi HDL | 3.07±1.39 | 3.22±1.52 | 3.72±1.03 | 4.03±1.80 | <0.0001 | * |
| Apolipoprotéine A1 (g/l) | 1.52±0.29 | 1.51±0.35 | 1.45±0.23 | 1.36±0.25 | 0.0119 | * |
| Apolipoprotéine B (g/l) | 1.11±0.21 | 1.18±0.31 | 1.30±0.26 | 1.27±0.27 | <0.0001 | * |
| Apolipoprotéine A1/ Apo B | 1.42±0.37 | 1.36±0.46 | 1.17±0.38 | 1.12±0.35 | <0.0001 | * |
| Cholestérol LDL / apo B | 3.35±0.43 | 3.06±0.47 | 3.12±0.40 | 3.09±0.78 | <0.0001 | * |
| Cholestérol HDL / apo A1 | 0.88±0.16 | 0.82±0.15 | 0.79±0.12 | 0.77±0.14 | 0.0001 | * |
| Inhibiteur PAI-1 (nmol/L) | 15.0±18.0 | 21.1±20.3 | 35.1±35.3 | 40.7±38.5 | <0.0001 | * |
| Glucose (mmol/l) | 5.22±0.66 | 5.92±1.62 | 6.61±3.04 | 7.96±2.91 | <0.0001 | * |
| Hémoglobine glycosylée | 0.06±0.01 | 0.07±0.02 | 0.07±0.02 | 0.08±0.03 | 0.0022 | * |
| Insulin IMX (pmol/l) | 29.3±13.8 | 45.8±17.9 | 69.5±17.7 | 121.3±57.5 | <0.0001 | * |
| Insulin RIA (pmol/L) | 105.1±14.3 | 139.5±9.71 | 184.1±16.0 | 293.3±98.3 | <0.0001 | * |
| Acide urique (µmol/L) | 305.1±92.4 | 310.3±81.4 | 329.2±88.2 | 357.6±95.8 | 0.0052 | * |

* Quartiles de l'insuline sérique (pmol/L)

Apo. = apolipoprotéine; choi. = cholestérol; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein;

VLDL = very low-density lipoprotein; X : IV vs I, p<0.05

Tableau A-III

La prevalence des caractéristiques cliniques entre le 4ème vs le 1er quartile de l'insuline totale, chez les femmes post-ménopausées (n = 242)

| | 4ème quartile (pmol/L) | | 1er quartile (pmol/L) | | valeur de p globale |
|--|---------------------------|------|--------------------------|------|------------------------|
| | n = 61 | % | n = 60 | % | test Pearson chi-carré |
| Hypertension systémique | 31 | 50.8 | 26 | 44.3 | 0.4095 |
| Diabète | 24 | 39.3 | 5 | 8.3 | 0.0001 |
| Tabagisme | 13 | 21.3 | 19 | 31.7 | 0.1966 |
| Hyperlipidémie type IV | 16 | 26.2 | 6 | 10 | 0.0207 |
| Patientes avec $\geq 50\%$ de sténose des artères coronaires | 50 | 82.0 | 44 | 73.3 | 0.2541 |
| Patientes avec artères coronaires entièrement occluses | 20 | 32.8 | 6 | 10 | 0.0023 |
| Patientes avec infarctus du myocarde ancien | 26 | 42.6 | 15 | 25 | 0.0406 |

Les valeurs sont exprimées comme nombre (%)

Art. coron.: artères coronaires

Tableau B-I

Les Corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques cliniques, physiques, et angiographiques chez les femmes post-ménopausées
(n = 242; moyenne ±ET)

| | I | II | II | IV | Test de Kruskal-Wallis | |
|--|------------|------------|------------|------------|------------------------|--------|
| | (3-35)* | (36-54)* | (55-87)* | (88-304)* | | x |
| | n = 63 | n = 59 | n = 60 | n = 60 | valeur de p globale | p<0.05 |
| Âge (années) | 63.8±8.35 | 62.4±7.34 | 63.5±7.39 | 63.8±7.70 | 0.7373 | |
| Taille (cm) | 1.55±0.06 | 1.56±0.06 | 1.54±0.07 | 1.55±0.06 | 0.4622 | |
| Poids (kg) | 58.5±10.6 | 65.0±7.63 | 72.7±17.5 | 72.4±11.9 | <0.0001 | x |
| IMC (kg/m ²) | 24.4±4.02 | 26.7±3.17 | 30.0±5.78 | 30.1±4.75 | <0.0001 | x |
| TA sys. (mm Hg) | 138.6±25.8 | 141.8±31.7 | 142.7±21.3 | 149.4±24.2 | 0.1601 | |
| TA dias.(mm Hg) | 75.9±16.9 | 81.0±18.8 | 78.6±11.5 | 79.5±15.4 | 0.2868 | |
| Nbre d'art. cor. avec =>50% de sténose | 1.76±1.25 | 1.56±1.22 | 1.97±1.10 | 2.13±1.05 | 0.0624 | |
| Indice de la sténose des art. coronaires | 1.82±1.84 | 1.86±1.92 | 2.26±1.75 | 2.45±1.88 | 0.0738 | |
| Nbre d'art. cor. entièrt. occl. | 0.30±0.82 | 0.20±0.48 | 0.33±0.71 | 0.58±0.98 | 0.0433 | |

*Quartiles de l'insuline sérique (pmol/L).

IMC.= indice de la masse corporelle.

TA. sys.= tension artérielle systolique.

TA. dias.= tension arérielle diastolique.

Nbre. d'art. cor. entièrt.occl.= Nombre d'artères coronaires entièrement occluses.

X = IV vs I, p<0.05

Tableau B-II

Les corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques biochimiques chez les femmes postménopausées (n =242; moyenne ±ET)

| | I | II | III | IV | est de Kruskal-Wallis | |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|-----------------------|---|
| | (3-35)* | (36-54)* | (55-87)* | (88-304)* | | |
| | (n =60) | (n = 59) | (n = 62) | (n = 61) | p globale | x |
| Chol. total (mmol/L) | 5.86±1.11 | 5.80±0.96 | 5.80±1.18 | 6.07±1.25 | 0.5962 | |
| Chol. HDL (mmol/L) | 1.33±0.37 | 1.26±0.40 | 1.15±0.35 | 1.05±0.31 | 0.0001 | x |
| Triglycérides (mmol/L) | 1.72±1.02 | 1.78±0.92 | 1.91±0.96 | 2.24±1.300 | 0.0001 | x |
| Triglycérides/c.-HDL | 1.47±1.07 | 1.67±1.22 | 2.02±1.78 | 2.50±1.90 | 0.0013 | x |
| LDL chol. (mmol/L) | 3.75±0.93 | 3.75±0.88 | 3.79±1.02 | 4.00±1.16 | 0.4205 | |
| Chol. VLDL (mmol/L) | 0.78±0.46 | 0.80±0.41 | 0.86±0.43 | 1.02±0.59 | 0.0416 | |
| N-chol.HDL (mmol/L) | 4.53±0.14 | 5.55±1.01 | 4.65±1.14 | 5.02±1.28 | 0.0360 | x |
| Total chol./HDL chol. | 4.74±1.58 | 5.08±1.76 | 5.43±2.06 | 6.24±2.23 | 0.0002 | x |
| Chol. LDL /chol.HDL | 3.07±1.30 | 3.33±1.39 | 3.58±1.42 | 4.10±1.71 | 0.0002 | x |
| Apo.-A1 (g/L) | 1.53±0.29 | 1.51±0.31 | 1.43±0.28 | 1.36±0.23 | 0.0112 | x |
| Apo.-B (g/L) | 1.17±0.28 | 1.18±0.26 | 1.23±0.30 | 1.30±0.25 | 0.0079 | x |
| Apo. A-1/apo. B | 1.37±0.35 | 1.35±0.46 | 1.24±0.44 | 1.10±0.32 | 0.0002 | x |
| LDL chol./apo B | 3.23±0.46 | 3.19±0.45 | 3.10±0.48 | 3.09±0.76 | 0.1197 | |
| Chol.HDL chol/apo A1 | 0.87±0.16 | 0.82±0.15 | 0.79±0.13 | 0.76±0.13 | 0.0008 | |
| Inhibiteur PAI-1(nmol/L) | 18.0±20.8 | 20.7±18.3 | 37.7±37.7 | 36.8±37.4 | 0.0002 | x |
| Insuline IMx (pmol/L) | 24.8±7.53 | 45.9±5.58 | 67.8±8.56 | 130.5±50.1 | <0.0001 | x |
| Insuline RIA (pmol/L) | 117.0±34.8 | 139.5±9.71 | 180.5±30.6 | 82.3±107.5 | <0.0001 | x |
| Acide urique (µmol/L) | 312.0±91.2 | 289.1±76.3 | 351.1±94.5 | 351.1±89.1 | 0.0001 | x |
| Glucose (mmol/L) | 5.45±1.32 | 6.00±2.66 | 6.78±2.63 | 7.57±2.61 | <0.0001 | x |
| Hémoglobine glycosylée | 0.05±00.01 | 0.06±0.01 | 0.06±0.01 | 0.06±0.02 | 0.0009 | x |

*Quartiles de l'insuline sérique (pmol/L). Valeurs sont exprimées en moyenne ±ET. Apo. = apolipoprotéine; chol. = cholestérol; HDL =high density lipoprotein; LDL.=low-density lipoprotein; VLDL.= very low-density lipoprotein. X: IV vs I, p<0.05

Tableau B-III

La prévalence des caractéristiques cliniques entre le 4ème vs le 1er quartile de l'insuline vraie, chez les femmes post-ménopausées (n = 242)

| | 4ème quartile (88-304)* | | 1er quartile (3-35)* | | Test Pearson X ² |
|---|----------------------------|------|-------------------------|------|-----------------------------|
| | N = 27 | % | N = 53 | % | valeur de p globale |
| Hypertension systémique | 32 | 53.3 | 28 | 44.0 | 0.3242 |
| Diabète | 24 | 40.0 | 7 | 11.0 | 0.0001 |
| Tabagisme | 13 | 21.7 | 20 | 31.7 | 0.2073 |
| Hyperlipidémie type IV | 17 | 28.3 | 9 | 14.0 | 0.0565 |
| Patientes avec $\geq 50\%$ de sténose des artères coronaires | 53 | 88.3 | 24 | 73.0 | 0.0321 |
| Patientes avec artères coronaires entièrement occluses | 21 | 35.0 | 10 | 15.9 | 0.0146 |
| Patientes avec infarctus du myocarde ancien | 27 | 45.0 | 18 | 28.6 | 0.0587 |

*Les quartiles d'insuline sérique (pmol/L).

Les valeurs sont exprimées comme nombre (%).

Tableau C-I

Les corrélations entre l'insuline totale et les caractéristiques cliniques, physiques, et angiographiques chez les femmes non-diabétiques postmenopausées
(n = 160; moyenne ±ET)

| | I (73-125)* | II (126-157)* | III (158-209)* | IV (210-634)* | Test de Kruskal- Wallis |
|---|----------------|------------------|-------------------|------------------|----------------------------|
| | n= 53 | n= 39 | n= 41 | n= 27 | p globale |
| Âge (années) | 63.0±8.0 | 62.7±8.1 | 63.6±8.4 | 63.0±8.3 | 0.4515 |
| Taille (cm) | 1.57±0.1 | 1.56±0.1 | 1.54±0.1 | 1.54±0.1 | 0.0432 |
| Poids (kg) | 59.2±9.9 | 66.8±19.8 | 68.6±10.8 | 72.9±9.6 | <0.0001 |
| IMC. (kg/m ²) | 24.1±3.8 | 27.6±7.6 | 29.0±5.3 | 30.9±4.7 | <0.0001 |
| TA. Syst. (mm Hg) | 136.0±32.1 | 139.0±22.9 | 145.6±26.1 | 143.3±22.5 | 0.4312 |
| TA. Diast. (mm Hg) | 79.6±20.2 | 76.1±16.4 | 79.4±13.7 | 78.2±11.0 | 0.5705 |
| Nbre d'art. cor. avec =>50% de sténose | 1.40±1.21 | 1.23±1.25 | 1.93±1.19 | 1.56±1.42 | 0.1862 |
| Indice de sténose des art. cor. | 1.46±1.42 | 1.43±1.64 | 2.23±1.69 | 2.30±2.14 | 0.1062 |
| Nbre d'art. cor. entièrt. occl. | 0.13±0.59 | 0.21±0.52 | 0.27±0.63 | 0.48±0.80 | 0.0352 |

*Quartiles de l'insuline sérique (pmol/L).

TA. Sys.= tension artérielle systolique.

TA. Diast.= tension artérielle diastolique.

Nbre. d'art. coron. entièrt. occl.= Nombre d'artères coronaires entièrement occluses.

Tableau C-II

Corrélations entre les quartiles de l'insuline totale et les caractéristiques biochimiques chez les femmes non-diabétiques post-ménopausées (n =160; moyenne ±ET)

| | I | II | III | IV | Test de Kruskal-Wallis | |
|-------------------------|------------|------------|------------|------------|------------------------|---------|
| | (73-125)* | (126-157)* | (158-209)* | (210-634)* | p globale | IV vs I |
| | n = 53 | n = 39 | n = 41 | n = 27 | p<0.05 | |
| Chol. total (mmol/L) | 5.64±0.91 | 5.73±1.14 | 6.01±1.09 | 5.89±1.04 | 0.2535 | |
| Chol. HDL (mmol/L) | 1.33±0.36 | 1.33±0.40 | 1.17±0.33 | 1.16±0.33 | 0.0086 | x |
| Glucose (mmol/L) | 5.11±0.48 | 5.38±0.60 | 5.61±0.85 | 6.31±0.75 | <0.0001 | x |
| Tgl. (mmol/L) | 1.46±0.70 | 1.80±0.99 | 1.91±0.96 | 1.93±0.77 | 0.0028 | |
| Tgl. / chol. HDL | 1.24±0.85 | 1.55±1.15 | 1.84±1.23 | 1.86±1.04 | 0.0017 | |
| LDL-chol. (mmol/L) | 3.65±0.90 | 3.59±0.87 | 3.98±0.97 | 3.86±0.97 | 0.1306 | |
| Chol.VLDL (mmol/L) | 0.66±0.32 | 0.81±0.44 | 0.86±0.43 | 0.87±0.34 | 0.0152 | |
| N-chol. HDL (mmol/L) | 4.31±0.98 | 4.40±1.08 | 4.84±1.09 | 4.73±1.04 | 0.0302 | |
| Chol. total / chol. HDL | 4.61±1.62 | 4.59±1.35 | 5.34±1.39 | 5.40±1.67 | 0.0055 | x |
| Chol. LDL / chol. HDL | 3.03±1.40 | 2.89±0.96 | 3.60±1.07 | 3.57±1.34 | 0.0022 | x |
| Apo. A-1 (g/L) | 1.52±0.30 | 1.58±0.32 | 1.47±0.23 | 1.43±0.25 | 0.2702 | |
| Apo. B (g/L) | 1.10±0.21 | 1.16±0.28 | 1.28±0.29 | 1.26±0.25 | 0.0018 | x |
| Apo. A-1/Apo. B | 1.43±0.38 | 1.44±0.43 | 1.22±0.43 | 1.19±0.36 | 0.0006 | x |
| Chol. LDL / Apo. B | 3.32±0.43 | 3.12±0.46 | 3.11±0.40 | 3.04±0.38 | 0.0397 | x |
| Chol. HDL / Apo.A-1 | 0.88±0.16 | 0.84±0.14 | 0.79±0.13 | 0.81±0.02 | 0.003 | x |
| Lipoprotéine (a) (g/L) | 0.44±0.41 | 0.48±0.39 | 0.39±0.28 | 0.42±0.43 | 0.8054 | |
| PAI-1 (nmol/L) | 14.0±17.3 | 15.00±12.9 | 31.2±33.2 | 42.3±44.9 | 0.0001 | x |
| Hg glycosylée (%) | 0.06±0.01 | 0.06±0.01 | 0.06±0.01 | 0.06±0.01 | 0.0635 | |
| Acide urique (µmol/L0) | 302.5±93.9 | 296.2±74.6 | 332.7±85.0 | 340.4±78.4 | 0.0347 | x |
| Fructosamine (µmol/L) | 220.1±22.3 | 221.3±24.3 | 212.4±22.8 | 213.3±19.6 | 0.1946 | |

* Quartiles de l'insuline sérique (pmol/L). PAI-1 = inhibiteur de l'activateur du plasminogène type 1. Apo. = apolipoprotéine; chol. = cholestérol; HDL= high density lipoprotein; LDL= low density lipoprotein; VLDL= very low density lipoprotein. Hg : hémoglobine. X : IV vs I, p<0.05.

Tableau C-III

La prévalence des caractéristiques cliniques entre le 4ème vs le 1er quartile de l'insuline totale, chez les femmes non-diabétiques post-ménopausées (n = 160)

| | 4ème quartile (210-634)* | | 1er quartile (73-125)* | | Test Pearson χ^2 |
|--|-----------------------------|------|---------------------------|------|-----------------------|
| | n = 27 | % | n = 53 | % | |
| Hypertension systémique | 10 | 37.0 | 23 | 43.4 | 0.5848 |
| Tabagisme | 7 | 25.9 | 15 | 28.3 | 0.8211 |
| Hyperlipidémie type IV | 7 | 25.9 | 5 | 9.4 | 0.0508 |
| Patientes avec $\geq 50\%$ de sténose des artères coronaires | 20 | 74.1 | 38 | 71.7 | 0.8219 |
| Patientes avec artères coronaires entièrement occluses | 9 | 33.3 | 4 | 7.5 | 0.0031 |
| Patientes avec infarctus du myocarde ancien | 10 | 37.0 | 13 | 24.5 | 0.2424 |

*Quartiles de l'insuline sérique (pmol/L)

Les valeurs sont exprimées en nombre (%).

Tableau D-I

Les corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques cliniques, physiques, et angiographiques chez les femmes non-diabétiques post-ménopausées (n = 160, moyenne \pm ET)

| | I | II | III | IV | test Kruskal-Wallis |
|--|--------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| | (3-35) (pmol/L) | (36-54) (pmol/L) | (55-87) (pmol/L) | (88-304) (pmol/L) | |
| | n= 54 | n= 41 | n= 36 | n= 29 | p globale |
| Âge (années) | 64.0 \pm 8.56 | 61.2 \pm 7.7 | 63.4 \pm 7.9 | 63.6 \pm 8.3 | 0.4515 |
| Taille (cm) | 1.55 \pm 0.1 | 1.57 \pm 0.1 | 1.53 \pm 0.1 | 1.55 \pm 0.1 | 0.0432 |
| Poids (kg) | 58.6 \pm 10.9 | 65.3 \pm 7.6 | 72.4 \pm 19.3 | 71.7 \pm 10.6 | <0.0001 |
| Indice de la masse corporelle (kg/m ²) | 24.2 \pm 4.1 | 26.5 \pm 3.2 | 30.9 \pm 8.7 | 29.9 \pm 4.3 | <0.0001 |
| TA systolique (mm Hg) | 139.4 \pm 26.0 | 137.2 \pm 32.8 | 139.3 \pm 21.4 | 148.3 \pm 26.2 | 0.4312 |
| TA diastolique (mm Hg) | 75.6 \pm 18.1 | 82.3 \pm 18.4 | 77.9 \pm 12.10 | 79.0 \pm 12.8 | 0.5705 |
| Nombre d'artères coronaires avec \geq 50% de sténose | 1.52 \pm 1.26 | 1.20 \pm 1.21 | 1.78 \pm 1.20 | 1.66 \pm 1.42 | 0.1862 |
| Indice de sténose des artères coronaires | 1.62 \pm 1.56 | 1.45 \pm 1.70 | 2.02 \pm 1.56 | 2.33 \pm 2.07 | 0.1062 |
| Nombre d'artères coronaires entièrement occluses | 0.17 \pm 0.64 | 0.17 \pm 0.50 | 0.22 \pm 0.59 | 0.52 \pm 0.79 | 0.0082 |

Tableau D-II

Les corrélations entre les quartiles de l'insuline vraie et les caractéristiques biochimiques chez les femmes non-diabétiques post-ménopausées (n = 160, ±ET)

| | I | II | III | IV | |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|---------------------|
| | (3-35) * | (36-54)* | (55-87)* | (87-304)* | Test Kruskal-Wallis |
| | n= 54 | n= 41 | n= 36 | n= 29 | p globale |
| Chol. total (mmol/L) | 5.79±1.06 | 5.65±0.96 | 5.88±1.10 | 5.94±1.05 | 0.5318 |
| Chol. HDL (mmol/L) | 1.36±0.37 | 1.29±0.41 | 1.21±0.35 | 1.11±0.29 | 0.0086 |
| Glucose (mmol/L) | 5.17±0.46 | 5.27±0.65 | 5.69±0.84 | 6.26±0.80 | <0.0001 |
| Triglycérides (mmol/L) | 1.58±0.76 | 1.73±0.93 | 1.80±0.92 | 1.99±0.91 | 0.0028 |
| Triglycérides / HDL | 1.28±0.77 | 1.56±1.11 | 1.69±1.24 | 2.01±1.24 | 0.0248 |
| Chol. LDL (mmol/L) | 3.72±0.96 | 3.59±0.81 | 3.86±0.97 | 3.94±0.97 | 0.3219 |
| Chol. VLDL (mmol/L) | 0.71±0.34 | 0.76±0.41 | 0.81±0.41 | 0.89±0.41 | 0.2019 |
| N-HDL chol. (mmol/L) | 4.43±1.09 | 4.36±0.97 | 4.67±1.11 | 4.83±1.03 | 0.106 |
| Chol. total / HDL | 4.55±1.49 | 4.78±1.53 | 5.06±1.44 | 5.62±1.57 | 0.0068 |
| LDL cholestérol / HDL | 2.96±1.30 | 3.08±1.20 | 3.41±1.11 | 3.75±1.20 | 0.0025 |
| Apo A-1(g/L) | 1.55±0.29 | 1.55±0.32 | 1.48±0.24 | 1.48±0.25 | 0.1348 |
| Apo B | 1.14±0.25 | 1.13±0.26 | 1.25±0.30 | 1.29±0.24 | 0.0072 |
| Apo A-1/ Apo. B | 1.41±0.34 | 1.44±0.47 | 1.26±0.45 | 1.13±0.32 | 0.0006 |
| Chol. LDL / Apo B | 3.26±0.42 | 3.20±0.48 | 3.11±0.40 | 3.05±0.42 | 0.1804 |
| Chol. HDL / ApoA-1 | 0.88±0.19 | 0.82±0.15 | 0.81±0.14 | 0.78±0.11 | 0.0175 |
| Lipoprotéine (a) (g/L) | 0.45±0.41 | 0.37±0.36 | 0.53±0.34 | 0.38±0.37 | 0.1089 |
| L'inhibiteur de PAI-type1 | 14.7±16.9 | 20.6±18.7 | 30.0±35.2 | 38.6±45.1 | 0.0036 |
| Hg. glycosylée | 0.06±0.01 | 0.06±0.01 | 0.06±0.01 | 0.07±0.01 | 0.1259 |
| Acide urique (µmol/L) | 307.9±91.6 | 280.2±76.4 | 347.5±85.9 | 337.4±68.2 | 0.0007 |
| Fructosamine (µmol/L) | 221.9±24.2 | 215.2±21.9 | 215.4±23.3 | 213.8±19.4 | 0.5525 |

*Quartiles de l'insuline (pmol/L); Chol: cholestérol, n-chol: non-cholestérol, Hg: hémoglobine, PAI: Plasminogen Activator Inhibitor (inhibiteur de l'activateur de plasminogène).

Tableau D-III

La prévalence des caractéristiques cliniques entre le 4ème vs le 1er quartile de l'insuline vraie, chez les femmes non-diabétiques post-ménopausées (n = 160)

| | 4ème quartile (88-304)* | | 1er quartile (3-35)* | | Test Pearson χ^2 |
|--|----------------------------|------|-------------------------|------|-----------------------|
| | n = 29 | % | n = 53 | % | |
| Hypertension systémique | 13 | 44.8 | 24 | 44.0 | 0.9733 |
| Tabagisme | 7 | 24.1 | 13 | 24.1 | 0.9948 |
| Hyperlipidémie type IV | 9 | 31.0 | 6 | 11.0 | 0.0245 |
| Patientes avec $\geq 50\%$ de sténose des artères coronaires | 24 | 82.0 | 40 | 74.0 | 0.3693 |
| Patientes avec artères coronaires entièrement occluses | 11 | 37.9 | 5 | 9.3 | 0.0016 |
| Patientes avec infarctus du myocarde ancien | 10 | 34.5 | 13 | 24.0 | 0.3124 |

*Quartiles de l'insuline sérique (pmol/L)

Les valeurs sont exprimées en nombre (%).

Chapitre 8: Discussion

La résistance à l'insuline, l'obésité et le diabète type II sont fréquents dans les pays industrialisés, terres de lait et de miel (269). Selon Reaven (116), dans ces pays 25% de la population adulte non-obèse présente un syndrome de résistance à l'insuline. L'introduction d'une diète et d'un style de vie occidental dans les pays développés peut amener à produire des situations similaires et augmenter intensivement le risque des maladies cardio-vasculaires. La base moléculaire de la résistance à l'insuline n'est pas encore élucidée, mais une déféctuosité au niveau de la capacité du signalement du récepteur de l'insuline paraît être un point prometteur pour le site de la résistance à l'insuline. En cas de résistance à l'insuline, l'insuline stimulée par l'enlèvement de glucose décline, particulièrement des muscles squelettiques; de la base de cette présente évidence, la détérioration de l'activité de la tyrosine kinase par un ou plusieurs facteurs cellulaires paraît être le principal récepteur de l'insuline défectueux (219). L'activité de la lipase lipoprotéique musculaire dans le syndrome de résistance à l'insuline est diminuée aussi (71), ce qui pourrait mener vers l'obésité abdominale à la suite d'une diminution du métabolisme des gras au niveau du muscle et qui seront dirigés vers les adipocytes (270). À leur tour, l'augmentation de la sécrétion des acides gras libres des adipocytes viscérales dans la circulation portale stimule l'assemblée des VLDL au niveau du foie (271), ce qui va probablement initier et perpétuer la dyslipidémie de la résistance à l'insuline.

Reconnaître la résistance de l'insuline, sa prévention ainsi que son traitement avec les changements de style de vie ou autres paramètres, est une part importante de la pratique médicale. Alors, en cherchant un indice pratique du syndrome de résistance à l'insuline, nous avons noté récemment une bonne corrélation entre les quartiles de l'insuline à jeun, mesurée par un essai radio-immunologique, et tous les constituants essentiels du syndrome (65). Toutefois, selon Temple et al (91), la majorité des essais radio-immunologiques ne peuvent distinguer entre l'insuline, proinsuline et ses produits de dégradation 31/32, ou 32/33, résultant d'une surestimation du niveau de l'insuline "vraie". Dans le syndrome de résistance à l'insuline, une élévation disproportionnée du niveau de proinsuline a été notée (196).

Nous avons donc réexaminé la question chez les femmes post-ménopausées, chez qui le syndrome de résistance à l'insuline est particulièrement fréquent, moins de 10% de cette population était sous une hormonothérapie de remplacement sans

aucune différence de distribution de ces patientes entre le premier et le quatrième quartile du niveau de l'insuline. Nous avons confirmé la persistance des bonnes corrélations entre les constituants essentiels du syndrome de résistance à l'insuline et le niveau de l'insuline "vraie". Ces découvertes supportent l'idée que l'augmentation de la sécrétion compensatoire de l'insuline "vraie" elle-même est reliée significativement au syndrome de résistance à l'insuline. L'élimination des effets de contaminations de la proinsuline et ses produits de dégradation 31/32 n'a pas affecté cette relation. Depuis que nous étudions seulement les femmes post-ménopausées, une question peut être posée concernant la validité de l'extrapolation de nos résultats envers une population mâle ou plus jeune. La "San Antonio Heart Study" (107) avait démontré au niveau des deux populations mâle et jeune une bonne corrélation entre les différents constituants du syndrome de résistance à l'insuline et les niveaux de l'insuline à jeun, obtenus soit par une technique spécifique ou conventionnelle. Ainsi, ces deux études validaient les observations précédentes dans lesquelles une technique spécifique était utilisée à explorer les corrélations entre le niveau d'insuline sérique et différents aspects du syndrome de résistance à l'insuline. Nos résultats aussi indiquent que la nouvelle technique, simple, non-isotopique pourrait être le premier choix pour mesurer le niveau de l'insuline autant qu'un indice pratique et diagnostique du syndrome de résistance à l'insuline. La technique utilisée dans notre étude paraît être préférable telle que celle utilisée dans la San Antonio Heart study (107), et que nos résultats spécifiques étaient plus bas que ceux de la conventionnelle.

Malgré que dans notre étude précédente (65) nous avons noté une bonne corrélation entre les quartiles de l'insuline, l'hypertension artérielle et la prévalence de l'hypertension systémique, ceci n'a pas été le cas dans cette population. L'évidence d'un lien indépendant entre le niveau de l'insuline et l'hypertension est contradictoire. Quelques études n'ont pas trouvé de corrélation indépendante entre le niveau d'insuline et l'hypertension (117,187,188); dans d'autres, une corrélation positive a été observée chez les patientes obèses, et hypertensives entre la pression sanguine systolique et 2h de concentration d'insuline post-prandiale (13,219).

Dans notre étude actuelle, nous avons confirmé une corrélation positive entre les quartiles d'insuline "vraie" et les niveaux de PAI-1. Cette action inhibitrice rapide contrebalance et l'activateur du plasminogène tissulaire et l'urokinase (190). Et son augmentation diminue la capacité fibrinolytique du sang humain (191). Il a été suggéré que l'insuline stimule directement la synthèse et la sécrétion de PAI-1,

probablement via les hépatocytes (192). Ainsi, l'augmentation du niveau de l'insuline à jeun n'est pas reliée seulement à la dyslipidémie athérogénique, mais probablement aussi à l'altération de fibrinolyse. Les deux facteurs peuvent contribuer à la formation, la constitution et l'occlusion thrombotique des plaques athérosclérotiques. La coïncidence des deux changements peut expliquer comment dans les plus hauts quartiles de l'insuline nous trouvons significativement beaucoup plus d'artères coronaires complètement occluses par patiente et une haute prévalence de patientes avec des artères occluses que dans les plus bas. Nous avons noté une forte tendance pour les hautes prévalences de l'infarctus ancien du myocarde chez les patientes au quatrième quartile de l'insuline "vraie" que dans le premier (p:0.0587).

En présence de la résistance à l'insuline, une élévation inadéquate de la sécrétion de l'insuline, ou moins fréquemment une sécrétion d'insuline diminuée due à l'épuisement des cellules β , cause un diabète type II. La condition est bien connue que les individus seront exposés à l'athérosclérose et à l'infarctus du myocarde. Nos données aussi ont démontré une corrélation entre l'augmentation du niveau de l'insuline à jeun, la dyslipidémie athérogénique, potentiellement la fibrinolyse altérée et la maladie coronaro-artérielle occlusive même chez les participantes non-diabétiques ou prédiabétiques. Ainsi, il est opportun de mesurer les niveaux d'insuline dans la population adulte afin de dépister des patients présentant le syndrome de résistance à l'insuline.

Conclusion

Le syndrome de résistance à l'insuline est un syndrome multifactoriel, dont les composantes sont interreliées, et la résistance à l'insuline paraît être le dénominateur commun de sa composante essentielle. En présence donc de cette résistance à l'insuline, il y aura une hypersécrétion compensatoire accrue de l'insuline, et fréquemment c'est une hyposécrétion insulinique qui en résulte lors d'une évolution à long terme et défavorable, due à l'épuisement des cellules- β de Langerhans, ce qui causerait un diabète type-II chez l'adulte. Il est connu que cet état prédispose à l'athérosclérose et à l'infarctus du myocarde. Nos résultats ainsi ont démontré une corrélation entre les niveaux de l'insuline à jeun, la dyslipidémie athérogénique, l'altération potentielle de la fibrinolyse et la maladie occlusive des artères coronaires même chez les sujets non-diabétiques ou les pré-diabétiques. La contribution relative de l'insuline à jeun au risque d'athérosclérose par le phénomène du syndrome de l'insulino-résistance, paraît fortement liée à l'obésité, à la dyslipidémie, et au trouble de la coagulation par une hypofibrinolyse. Donc il est très opportun de mesurer le niveau d'insuline à jeun en telle population, et en cas d'une hyperlipidémie introduire un style de vie adéquat à fin de prévenir la maladie coronaire, telle qu'une activité physique régulière et une alimentation hypocalorique et équilibrée. Bien entendu, une correction de la résistance à l'insuline peut retarder le développement et /ou diminuer la sévérité du diabète type-II. Au niveau de la population féminine post-ménopausée, où la prévalence de ce syndrome était fréquente, en plus de l'application des mesures sus-citées, une oestrogénothérapie de remplacement serait de règle afin de prévenir les complications de la maladie coronarienne.

Annexe: publication n° 1:

Fasting hyperinsulinism, insulin resistance syndrome, and coronary artery disease in men and women. (Am J Cardiol 1995;76:1152-1156)

Fasting Hyperinsulinism, Insulin Resistance Syndrome, and Coronary Artery Disease in Men and Women

B. Charles Solymoss, MD, PhD, Michel Marcil, MSc, Mostafa Chaour, MD, Brian Mark Gilfix, MD, PhD, Anne-Marie Poitras, RN, and Lucien Campeau, MD

A large segment of the population gradually develops insulin resistance, and the related metabolic syndrome is one of the most frequent causes of atherosclerosis. Searching for a practical indicator of insulin resistance, we studied the correlations between fasting serum insulin level, the general manifestations of insulin resistance syndrome, and various aspects of coronary artery disease in 797 men and 322 women. After we classified patients according to the quartiles of serum insulin level, we noted in the top quartile the presence of practically all manifestations of insulin resistance syndrome in persons of both sexes (e.g., increased waist/hip ratio, body mass index, glucose, uric acid, triglycerides, apolipoprotein B and decreased high-density lipoprotein cholesterol levels as well as apolipoprotein A-I/B ratios, and so forth). We also noted a higher prevalence of hypertension, diabetes mellitus, and type IV hyperlipidemia. Significantly more women in the fourth than

in the first quartile had angiographically documented significant stenosis of the coronary arteries ($p = 0.0016$, odds ratio 2.9, 95% confidence interval 1.5 to 5.6) and previous myocardial infarction ($p = 0.0297$, odds ratio 2.1, 95% confidence interval 1.1 to 4.1). Men in both the first and the fourth quartile had a more disturbed lipid profile and a higher prevalence of significant stenoses of coronary arteries and/or previous myocardial infarction than women; there was a tendency toward a lower prevalence of alcohol consumption ($p = 0.0503$), a higher prevalence of gout ($p = 0.0634$), and previous myocardial infarction ($p = 0.0791$) in men in the fourth than in the first quartile. Early recognition of fasting hyperinsulinemia should initiate measures to decrease insulin levels, alleviate or prevent insulin resistance-related dyslipidemia, hypertension, type II diabetes mellitus, and resulting coronary artery disease.

(Am J Cardiol 1995;76:1152-1156)

Epidemiologic studies suggest that up to 25% of the population gradually develops an insensitivity to insulin, or insulin resistance, manifested by cellular defects in insulin-mediated glucose uptake and other metabolic functions. Insulin resistance or the resulting compensatory increase in insulin secretion elicits, in turn, a constellation of alterations, including dyslipidemia, hypertension, and type II diabetes mellitus.¹⁻³ In a population with normal or moderately elevated serum cholesterol, insulin resistance is probably the most frequent risk factor of coronary artery disease (CAD).⁴ The various methods to document insulin resistance were recently reviewed.^{5,6} The euglycemic clamp technique is the classic method to identify insulin resistance; however, this technique is quite labor intensive, time consuming, and too complicated for daily practice.^{5,6} Looking for a simple indicator of insulin resistance, suitable for screening of a large population, we studied the correlations between fasting serum insulin level, the general manifestations of insulin resistance, and various aspects of CAD.

METHODS

Study population: We studied 1,119 hospitalized patients (797 men and 322 women), most of whom were

French Canadian and all of whom were of Caucasian origin, undergoing elective coronary arteriography for potential CAD. The average age of men and women was similar and most of the women were of menopausal age. After overnight fasting, blood was collected in the morning, and all chemical parameters were determined within hours in serum, except insulin, which was measured within 2 weeks by an RIA technique (Biorad, Montreal, Quebec) in specimens kept at -70°C . Apolipoprotein A-I and B were measured by nephelometry standardized according to the recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry (reagents and instruments from Behringwerke AG, Marburg, Germany), lipoprotein(a) by immunoturbidimetry (reagents from Incstar Corporation, Stillwater, Minnesota, on a C \times 5 analyzer from Beckman Instruments, Brea, California), and all other parameters were measured by specific enzymatic techniques (reagents from Boehringer-Mannheim GmbH, Mannheim, Germany, on a Hitachi 717 analyzer, Hitachi Company, Tokyo, Japan). Our laboratory participates in the Centers for Disease Control (Atlanta, Georgia) lipid standardization program and fulfills its criteria concerning accuracy and precision.

The patients had a complete medical examination and review of their medical history. The relevant data, including all recent medications, were recorded in a computer bank. Patients were classified as hypertensive if the blood pressure was $>140/90$ mm Hg on ≥ 1 occasion, and diabetic if the fasting blood glucose was ≥ 7.8 mmol/L, or if patients were treated for these respective conditions. The patient was classified as a survivor of myocardial infarction if a past ischemic event met the World Health

From the Department of Laboratory Medicine and the Department of Medicine, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada. Manuscript received April 13, 1995; revised manuscript received and accepted August 23, 1995.

Address for reprints: B. Charles Solymoss, MD, Montreal Heart Institute, 5000 Belanger Street, Montreal, Quebec H1T 1C8, Canada.

TABLE I Correlations Between Serum Insulin Quartiles and Various Characteristics in 797 Men

| | I (31-117)* (n = 196) | II (118-149)* (n = 202) | III (150-189)* (n = 198) | IV (190-3,237)* (n = 201) | Global p Value (Kruskal- Wallis test) |
|--|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---|
| Age (yr) | 57.5 ± 9.8 | 57.5 ± 10.1 | 57.1 ± 9.7 | 57.9 ± 9.9 | 0.9197 |
| Height (cm) | 167.4 ± 7.0 | 167.5 ± 8.0 | 168.6 ± 5.9 | 169.1 ± 6.8 | 0.0310 |
| Weight (kg) | 72.6 ± 9.9 | 77.1 ± 12.2 | 80.8 ± 11.3 | 85.5 ± 14.3 | <0.0001 |
| Body mass index (kg/m ²) | 25.9 ± 3.2 | 27.7 ± 6.1 | 28.4 ± 3.1 | 29.9 ± 4.4 | <0.0001 |
| Waist circumference (cm) | 92.3 ± 8.5 | 96.5 ± 11.0 | 99.7 ± 11.2 | 104.0 ± 13.3 | <0.0001 |
| Hip circumference (cm) | 95.6 ± 5.8 | 97.2 ± 8.7 | 99.2 ± 9.2 | 101.4 ± 10.0 | <0.0001 |
| Waist/hip ratio | 0.97 ± 0.06 | 0.99 ± 0.07 | 1.00 ± 0.06 | 1.03 ± 0.09 | <0.0001 |
| Systolic BP (mm Hg) | 135.1 ± 22.4 | 136.2 ± 22.5 | 134.8 ± 20.0 | 136.2 ± 20.4 | 0.8422 |
| Diastolic BP (mm Hg) | 78.9 ± 10.3 | 77.9 ± 11.9 | 80.0 ± 10.1 | 78.8 ± 10.4 | 0.3869 |
| Number of coronary arteries with ≥50% stenosis | 1.66 ± 0.95 | 1.84 ± 0.99 | 1.77 ± 1.02 | 1.75 ± 1.04 | 0.3443 |
| Index of coronary artery stenoses | 2.93 ± 1.86 | 3.27 ± 1.78 | 3.12 ± 1.80 | 3.11 ± 1.81 | 0.2204 |
| Number of coronary arteries entirely occluded | 0.62 ± 0.98 | 0.58 ± 0.89 | 0.67 ± 1.04 | 0.72 ± 1.11 | 0.8587 |

*Quartiles of serum insulin (pmol/L).
Values are expressed as mean ± SD.
BP = blood pressure.

TABLE II Correlations Between Serum Insulin Quartiles and Biochemical Characteristics in 797 Men

| | I (31-117)* (n = 196) | II (118-149)* (n = 202) | III (150-189)* (n = 198) | IV (190-3,237)* (n = 201) | Global p Value (Kruskal- Wallis test) |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---|
| Total chol. (mmol/L) | 5.51 ± 1.03 | 5.52 ± 0.99 | 5.87 ± 1.23 | 5.72 ± 1.07 | 0.0112 |
| HDL chol. (mmol/L) | 0.99 ± 0.24 | 0.95 ± 0.24 | 0.94 ± 0.22 | 0.89 ± 0.21 | 0.0020 |
| Triglycerides (mmol/L) | 1.73 ± 0.80 | 2.01 ± 1.04 | 2.17 ± 1.13 | 2.32 ± 1.20 | <0.0001 |
| Triglycerides/HDL chol. | 1.90 ± 1.12 | 2.35 ± 1.68 | 2.54 ± 1.68 | 2.95 ± 2.28 | <0.0001 |
| LDL chol. (mmol/L) | 3.74 ± 0.92 | 3.67 ± 0.88 | 3.95 ± 1.08 | 3.78 ± 1.02 | 0.1092 |
| VLDL chol. (mmol/L) | 0.78 ± 0.36 | 0.91 ± 0.47 | 0.98 ± 0.51 | 1.05 ± 0.54 | <0.0001 |
| Non-HDL chol. (mmol/L) | 4.52 ± 1.05 | 4.57 ± 0.99 | 4.92 ± 1.25 | 4.83 ± 1.09 | 0.0011 |
| Total chol./HDL chol. | 5.84 ± 1.62 | 6.11 ± 1.65 | 6.61 ± 2.20 | 6.78 ± 2.18 | <0.0001 |
| LDL chol./HDL chol. | 3.98 ± 1.30 | 4.05 ± 1.23 | 4.46 ± 1.74 | 4.46 ± 1.64 | 0.0115 |
| LDL chol. + VLDL chol./apo. B | 3.88 ± 0.32 | 3.90 ± 0.42 | 3.94 ± 0.42 | 3.87 ± 0.36 | 0.3623 |
| Apo. A-I (g/L) | 1.14 ± 0.19 | 1.14 ± 0.19 | 1.16 ± 0.19 | 1.12 ± 0.16 | 0.2442 |
| Apo. B (g/L) | 1.17 ± 0.28 | 1.18 ± 0.25 | 1.25 ± 0.29 | 1.25 ± 0.27 | 0.0008 |
| Apo. A-I/apo. B | 1.04 ± 0.34 | 1.02 ± 0.31 | 0.99 ± 0.31 | 0.94 ± 0.25 | 0.0175 |
| LDL chol./apo. B | 3.20 ± 0.31 | 3.13 ± 0.44 | 3.15 ± 0.43 | 3.02 ± 0.44 | <0.0001 |
| HDL chol./apo. A-I | 0.86 ± 0.12 | 0.83 ± 0.12 | 0.81 ± 0.12 | 0.79 ± 0.13 | <0.0001 |
| Lipoprotein(a) (g/L) | 0.58 ± 0.62 | 0.58 ± 0.69 | 0.62 ± 0.66 | 0.42 ± 0.49 | 0.0172 |
| Glucose (mmol/L) | 5.59 ± 1.73 | 5.88 ± 2.09 | 5.98 ± 1.70 | 6.72 ± 2.38 | <0.0001 |
| Insulin (pmol/L) | 88.3 ± 19.4 | 134.4 ± 8.4 | 168.3 ± 10.2 | 293.6 ± 303.5 | <0.0001 |
| Fructosamine (μmol/L) | 239.0 ± 42.1 | 239.9 ± 39.0 | 238.3 ± 39.9 | 249.2 ± 47.9 | 0.0036 |
| Uric acid (μmol/L) | 347.5 ± 80.2 | 366.0 ± 70.0 | 370.3 ± 77.2 | 399.9 ± 89.3 | <0.0001 |

*Quartiles of serum insulin (pmol/L).
Values are expressed as mean ± SD.
Apo. = apolipoprotein; chol. = cholesterol; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; VLDL = very-low-density lipoprotein.

organization defined criteria,⁷ or if akinesia was documented in the territory of a stenosed or occluded coronary artery at coronary angiography and ventriculography. No patient had myocardial infarction in the last month, and <5% had it in the last 6 months. Coronary arteries were examined in multiple projections, and a hand-held caliper was used to compare the diameter of stenosed segment with the nearest normal diameter.⁸ An arbitrary index of the severity of alterations of coronary arteries was calculated by dividing the sum of all the percent stenoses by 100.

Statistical analyses were performed by means of the MDP program.⁹ The Kruskal-Wallis nonparametric test was used for comparison of continuous variables, and Pearson's chi-square test or Fisher's exact test for discontinuous variables. Stepwise logistic regression analysis was performed for multivariate analysis.

RESULTS

Male and female patients were divided into 4 groups according to the quartiles of their respective insulin level. Tables I and II (men) and III and IV (women) list the physical, biochemical, and coronary angiographic characteristics of men and women belonging to 1 of the 4 quartiles of insulin level. We noted with increasing insulin quartiles, in both sexes, a progressively more severe abdominal obesity and dyslipidemia, the latter characterized among others by increasing triglycerides, decreasing high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels, and more protein-rich HDL particles, as well as a greater impairment of glucose metabolism. Among women, the systolic blood pressure also increased with increasing quartiles of insulin.

In Tables V (men) and VI (women), we compared the prevalence of various clinical characteristics of patients

| | I (32-116)* (n = 80) | II (117-153)* (n = 79) | III (154-212)* (n = 82) | IV (213-1,835)* (n = 81) | Global p Value (Kruskal- Wallis test) |
|--|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---|
| Age (yr) | 58.0 ± 9.6 | 58.3 ± 10.9 | 59.6 ± 10.2 | 60.5 ± 9.0 | 0.3813 |
| Height (cm) | 156.8 ± 5.3 | 156.3 ± 5.6 | 155.5 ± 7.3 | 155.2 ± 5.8 | 0.5698 |
| Weight (kg) | 59.8 ± 11.8 | 65.5 ± 12.9 | 68.7 ± 11.9 | 72.6 ± 13.4 | <0.0001 |
| Body mass index (kg/m ²) | 24.3 ± 4.6 | 26.7 ± 4.4 | 28.6 ± 4.9 | 30.1 ± 5.1 | <0.0001 |
| Waist circumference (cm) | 83.1 ± 11.2 | 89.1 ± 12.1 | 94.7 ± 13.2 | 99.8 ± 12.6 | <0.0001 |
| Hip circumference (cm) | 96.6 ± 10.4 | 100.2 ± 9.4 | 102.4 ± 9.3 | 104.0 ± 9.7 | <0.0001 |
| Waist/hip ratio | 0.86 ± 0.09 | 0.89 ± 0.09 | 0.93 ± 0.10 | 0.96 ± 0.09 | <0.0001 |
| Systolic BP (mm Hg) | 131.7 ± 25.4 | 135.3 ± 21.2 | 137.0 ± 19.3 | 146.9 ± 26.5 | 0.0024 |
| Diastolic BP (mm Hg) | 75.8 ± 10.6 | 78.7 ± 10.8 | 77.0 ± 11.0 | 78.4 ± 11.4 | 0.2570 |
| Number of coronary arteries with ≥50% stenosis | 0.99 ± 1.12 | 1.07 ± 1.00 | 1.20 ± 1.12 | 1.38 ± 1.05 | 0.0807 |
| Index of coronary artery stenoses | 1.90 ± 1.89 | 1.90 ± 1.74 | 2.10 ± 1.88 | 2.53 ± 1.76 | 0.0640 |
| Number of coronary arteries entirely occluded | 0.32 ± 0.74 | 0.24 ± 0.82 | 0.25 ± 0.66 | 0.35 ± 0.70 | 0.2341 |

*Quartiles of serum insulin (pmol/L).
Values are expressed as mean ± SD.
BP = blood pressure.

| | I (32-116)* (n = 80) | II (117-153)* (n = 79) | III (154-212)* (n = 82) | IV (213-1,835)* (n = 81) | Global p Value (Kruskal- Wallis test) |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---|
| Total chol. (mmol/L) | 5.59 ± 0.93 | 5.86 ± 1.21 | 6.06 ± 1.69 | 6.03 ± 1.16 | 0.0996 |
| HDL chol. (mmol/L) | 1.29 ± 0.33 | 1.23 ± 0.35 | 1.18 ± 0.43 | 1.06 ± 0.35 | <0.0001 |
| Triglycerides (mmol/L) | 1.43 ± 0.62 | 1.70 ± 0.83 | 2.08 ± 1.41 | 2.31 ± 1.34 | <0.0001 |
| Triglycerides/HDL chol. | 1.23 ± 0.76 | 1.54 ± 0.96 | 2.20 ± 2.52 | 2.60 ± 1.92 | <0.0001 |
| LDL chol. (mmol/L) | 3.65 ± 0.89 | 3.87 ± 1.11 | 3.84 ± 0.97 | 3.92 ± 0.94 | 0.3684 |
| VLDL chol. (mmol/L) | 0.64 ± 0.28 | 0.77 ± 0.37 | 0.94 ± 0.64 | 1.04 ± 0.61 | <0.0001 |
| Non-HDL chol. (mmol/L) | 4.29 ± 0.98 | 4.64 ± 1.25 | 4.89 ± 1.76 | 4.97 ± 1.12 | 0.0026 |
| Total chol./HDL chol. | 4.59 ± 1.41 | 5.15 ± 1.74 | 5.80 ± 3.87 | 6.18 ± 2.04 | <0.0001 |
| LDL chol./HDL chol. | 3.04 ± 1.17 | 3.45 ± 1.47 | 3.81 ± 2.85 | 4.01 ± 1.41 | <0.0001 |
| LDL chol. + VLDL chol./apo. B | 4.01 ± 0.35 | 3.98 ± 0.43 | 3.89 ± 0.34 | 3.87 ± 0.36 | 0.0409 |
| Apo. A-I (g/L) | 1.34 ± 0.25 | 1.34 ± 0.25 | 1.32 ± 0.30 | 1.23 ± 0.23 | 0.0300 |
| Apo. B (g/L) | 1.07 ± 0.25 | 1.17 ± 0.30 | 1.23 ± 0.29 | 1.29 ± 0.29 | <0.0001 |
| Apo. A-I/apo. B | 1.33 ± 0.47 | 1.23 ± 0.43 | 1.15 ± 0.49 | 1.00 ± 0.32 | <0.0001 |
| LDL chol./apo. B | 3.41 ± 0.38 | 3.31 ± 0.45 | 3.17 ± 0.45 | 3.08 ± 0.47 | <0.0001 |
| HDL chol./apo. A-I | 0.96 ± 0.12 | 0.90 ± 0.14 | 0.87 ± 0.14 | 0.85 ± 0.16 | <0.0001 |
| Lipoprotein(a) (g/L) | 0.52 ± 0.56 | 0.56 ± 0.67 | 0.59 ± 0.68 | 0.57 ± 0.68 | 0.9960 |
| Glucose (mmol/L) | 5.33 ± 1.78 | 5.48 ± 1.23 | 6.22 ± 2.05 | 7.68 ± 2.82 | <0.0001 |
| Insulin (pmol/L) | 88.2 ± 20.4 | 137.0 ± 10.2 | 179.5 ± 16.7 | 308.0 ± 190.5 | <0.0001 |
| Fructosamine (μmol/L) | 228.3 ± 30.5 | 235.1 ± 29.1 | 238.0 ± 33.5 | 252.8 ± 45.2 | 0.0007 |
| Uric acid (μmol/L) | 274.4 ± 73.9 | 329.4 ± 90.6 | 326.6 ± 77.9 | 359.4 ± 98.2 | <0.0001 |

*Quartiles of serum insulin (pmol/L).
Values are expressed as mean ± SD.
Abbreviations as in Table II.

belonging to the fourth versus the first insulin quartiles. In the same tables, keeping the same 2 quartile limits, we also indicated these data for nondiabetic patients. Among both sexes of the total population belonging to the fourth quartile, there was a higher frequency of hypertension, diabetes, and type IV hyperlipidemia. The prevalence of smoking was high for both sexes, but there was no difference between the 2 respective quartiles. Among men, both in the total and in the nondiabetic population, there was a tendency for a higher prevalence of previous myocardial infarction and gout, but for a lower prevalence of alcohol consumption in those in the fourth than in the first quartile. Among women belonging to the fourth quartile, in both the total and the nondiabetic population, the prevalence of patients having a significant stenosis of coronary arteries was significant-

ly higher and in the total population, the prevalence of previous myocardial infarction was also significantly higher (odds ratio [OR] 2.1, 95% confidence interval [CI] 1.1 to 4.1). There was also a significant difference in this respect in diabetic women (previous myocardial infarction in women in the fourth vs the first quartile 40.5 vs 8.3%, $p = 0.0372$, OR 7.5, 95% CI 1.1 to 49.9) and a similar tendency in nondiabetic women ($p = 0.18$). Further analysis of subgroups indicated a similar correlation for women aged ≥60 years (previous myocardial infarction 39.6 vs 13.5%, $p = 0.0081$, OR 4.2, 95% CI 1.5 to 12.1). The prevalence of previous myocardial infarctions remained significantly higher for the top quartile after excluding patients treated with β blockers or thiazides, which may produce secondary hyperinsulinism (44.4 vs 18.5%, $p = 0.0079$, OR 3.5, 95% CI 1.4 to 8.9).

We also compared the results of men with those of women both in the lowest and in the highest insulin quartiles. Men in both quartiles had more marked abdominal obesity and a more disturbed lipid profile ($p < 0.05$). Accordingly, men in both the first and fourth quartiles had a higher mean severity index of coronary atherosclerosis than women, and more coronary arteries were affected by a $\geq 50\%$ stenosis or complete occlusion than those in women ($p < 0.05$). In addition, we noted a significantly higher prevalence of men with $\geq 50\%$ stenosis in 1 of their coronary arteries and a higher prevalence of previous myocardial infarction ($p < 0.05$).

DISCUSSION

Genetic influences, malnutrition during fetal and early life, abdominal obesity, sedentary lifestyle, aging, and estrogen depletion are considered among the etiologic factors of insulin resistance.^{10,11} The physiologic response to gradually evolving insulin resistance is increased secretion of insulin, improving (at least temporarily) glucose metabolism; however, elevated (but nevertheless inadequate) secretion of insulin, or, less often, the exhaustion of Langerhans-island β cells leads to impaired glucose tolerance or type II diabetes mellitus.² Hyperinsulinism has deleterious effects, producing a cluster of risk factors of CAD and other atherosclerotic diseases. It induces dyslipidemia, mainly through impaired postprandial lipid metabolism and characterized by increased triglycerides but decreased LDL cholesterol levels, as well as by the presence of atherogenic small, dense, low-density lipoprotein particles.¹² Our studies also demonstrate the presence of more protein-rich HDL particles in hyperinsulinemic patients. Other atherogenic lipid disorder phenotypes, with a dyslipidemia similar to that of insulin resistance, have also been described. These include familial combined hyperlipidemia,¹³ hyperapobetalipoproteinemia,¹⁴ low-density lipoprotein subclass pattern B,¹⁵ and familial dyslipidemic hypertension.¹⁶ Each of these syndromes may overlap with another one.¹⁷ Further studies may clarify whether insulin resistance is a common denominator in at least some of these syndromes. Hyperinsulinism

TABLE V Prevalence of Various Clinical Characteristics in Men of the Lowest (first) and Highest (fourth) Insulin Quartile

| | First Quartile (<117 pmol/L) | Fourth Quartile (≥ 190 pmol/L) | p Value (Pearson chi-square test) |
|--|------------------------------------|---|---|
| All Men | | | |
| | n = 196 | n = 199 | |
| Smoking | 161 (82.1) | 169 (84.9) | 0.4560 |
| Systemic hypertension | 82 (41.8) | 116 (58.3) | 0.0011 |
| Diabetes mellitus (non-insulin-dependent) | 23 (11.7) | 64 (32.3) | <0.0001 |
| Type IV hyperlipidemia | 25 (12.8) | 64 (32.2) | <0.0001 |
| Gout | 10 (5.1) | 20 (10.1) | 0.0634 |
| Alcohol consumption | 97 (49.5) | 79 (39.7) | 0.0503 |
| Patients with significant stenosis of coronary arteries | 170 (87.1) | 170 (85.5) | 0.6428 |
| Previous myocardial infarction | 94 (48.0) | 113 (56.8) | 0.0791 |
| Nondiabetic Men | | | |
| | n = 173 | n = 135 | |
| Smoking | 143 (82.7) | 118 (87.4) | 0.2502 |
| Systemic hypertension | 73 (42.1) | 72 (53.5) | 0.0550 |
| Type IV hyperlipidemia | 20 (11.6) | 45 (33.3) | <0.0001 |
| Gout | 5 (2.9) | 15 (11.1) | 0.0037 |
| Alcohol consumption | 90 (52.0) | 57 (42.2) | 0.0850 |
| Patients with significant stenosis of coronary arteries | 149 (86.1) | 111 (82.2) | 0.2875 |
| Previous myocardial infarction | 79 (45.7) | 75 (55.6) | 0.0850 |
| Values are expressed as number (%). | | | |

TABLE VI Prevalence of Various Clinical Characteristics in Women of the Lowest (first) and Highest (fourth) Insulin Quartile

| | First Quartile (<116 pmol/L) | Fourth Quartile (≥ 212 pmol/L) | p Value (Pearson chi-square test) |
|--|------------------------------------|---|---|
| All Women | | | |
| | n = 80 | n = 81 | |
| Smoking | 50 (62.5) | 47 (58.0) | 0.5618 |
| Systemic hypertension | 42 (52.5) | 55 (67.9) | 0.0459 |
| Diabetes mellitus | 11 (13.8) | 42 (51.9) | <0.0001 |
| Type IV hyperlipidemia | 7 (8.8) | 19 (23.5) | <0.0001 |
| β -blocker treatment | 20 (25.0) | 34 (42.0) | 0.0249 |
| Thiazides | 7 (8.8) | 16 (19.8) | 0.0461 |
| Estrogen replacement | 17 (21.3) | 5 (6.2) | 0.0054 |
| Estrogen + progesterone replacement | 6 (7.5) | 0 (0.0) | 0.0120 |
| Patients with significant stenosis of coronary arteries | 42 (52.5) | 62 (76.5) | 0.0016 |
| Previous myocardial infarction | 18 (22.5) | 31 (38.3) | 0.0297 |
| Nondiabetic Women | | | |
| | n = 69 | n = 39 | |
| Smoking | 43 (62.3) | 24 (61.5) | 0.9360 |
| Hypertension | 35 (50.7) | 28 (71.7) | 0.0427 |
| Type IV hyperlipidemia | 7 (10.1) | 10 (25.6) | 0.0337 |
| β -blocker treatment | 17 (24.6) | 16 (41.0) | 0.0758 |
| Thiazides | 6 (8.7) | 10 (25.6) | 0.0173 |
| Estrogen replacement | 16 (23.2) | 2 (5.1) | 0.0156 |
| Estrogen + progesterone replacement | 6 (8.7) | 0 (0.0) | 0.0581 |
| Patients with significant stenosis of coronary arteries | 35 (50.7) | 29 (74.3) | 0.0209 |
| Previous myocardial infarction | 15 (21.7) | 13 (33.3) | 0.1866 |
| Values are expressed as number (%). | | | |

is also associated with other metabolic alterations, and among them, in relation to CAD, increased production of plasminogen-activator inhibitor type 1¹⁸ and enhanced proliferation of cells composing atherosclerotic plaques¹⁹ are particularly important.

Because of the complexity of the euglycemic clamp technique, we measured the fasting serum insulin level, which, within certain limits, is an acceptable practical index of insulin resistance.^{5,6} Our results demonstrate the presence of practically all manifestations of the insulin resistance syndrome in persons of both sexes belonging to the highest quartile of fasting insulin level.

In women, fasting hyperinsulinism was related to a significantly higher prevalence of patients with $\geq 50\%$ stenosis of ≥ 1 coronary artery, and of patients with previous nonfatal myocardial infarction, the latter particularly found in diabetic patients or those aged ≥ 60 years. In women, multivariate analysis revealed that the total cholesterol/HDL cholesterol ratio and the serum insulin levels were independent factors related to a previous myocardial infarction. Each 10 pmol/L increase in serum insulin level augmented the adjusted OR of a previous myocardial infarction by 8% (95% CI 1.00 to 1.16). Mykkänen et al²⁰ observed in Finnish nondiabetic patients undergoing a glucose tolerance test, a correlation between the elevated prevalence of myocardial infarction and high 2-hour insulin levels in elderly women, but not in men. Rönnemaa et al,²¹ also in Finland, noted a correlation between plasma insulin levels and definite or possible myocardial infarction, but the association in men became weaker when adjustment was made for body mass index, hypertension, and serum level of triglycerides or HDL cholesterol.

When men in the highest insulin quartile were compared with those in the lowest quartile, a higher prevalence of previous myocardial infarction almost approached the level of significance, even in nondiabetic men. Because the mean age of men and women was similar, other risk factors in men at a younger age (before the development of insulin resistance) may have already influenced the occurrence of previous myocardial infarctions, or there were fewer survivors, thus diminishing the differences between the highest and lowest quartiles. The more severe dyslipidemia and coronary atherosclerosis seen in men than in women in the first insulin quartile supports this hypothesis. Further investigations of patients from various genetic pools are needed to compare the relation between hyperinsulinism and various manifestations of CAD in both sexes.

What practical conclusions can one draw from these results? Since insulin resistance is frequently associated with atherosclerosis, verification of a fasting insulin level as a simple indicator of insulin resistance should be considered in the prevention or diagnostic workup of CAD and other atherosclerotic diseases, particularly in patients who have abdominal obesity, and normal or only moderately elevated serum cholesterol levels but an increased triglyceride/HDL cholesterol ratio. If insulin re-

sistance is recognized in its early phase, what practical means do we have for its treatment in order to prevent atherosclerosis? The following measures should be considered: diet, weight loss, and regular physical exercise,¹⁰ estrogen replacement,²² and avoidance of drugs like β blockers and thiazides, which may accentuate hyperinsulinism. In addition, because dyslipidemia of insulin resistance appears to be related to serum triglyceride levels >1.5 mmol/L, it is mandatory to keep triglyceride concentrations as low as possible.²³ Finally, drugs like metformin²⁴ and troglitazone²⁵ may complement the scope of interventions.

1. Stout RW. The relationship of abnormal circulating insulin levels to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1977;27:1-13.
2. Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
3. Laws A, Reaven GM. Insulin resistance and risk factors for coronary heart disease. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1993;7:1063-1078.
4. Després JP. The insulin resistance dyslipidemia syndrome: the most prevalent cause of coronary heart disease? *Can Med Assoc J* 1993;148:1339-1340.
5. Taskinen MR. Strategies for the diagnosis of metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidology* 1993;4:434-443.
6. Nestler JE. Assessment of insulin resistance. *Sci Med* 1994;1:58-67.
7. World Health Organization criteria for the diagnosis of acute myocardial infarction. Proposal for the multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease. World Health Organization Geneva Cardiovascular Disease Unit 1981.
8. Lespérance J, Saliel J, Petitclerc R, Bourassa MG. Angulated views in the sagittal plane for improved accuracy of cinecoronary angiography. *Am J Roentgenol* 1974;121:565-574.
9. BMDP Statistical Software. Berkeley, CA: University of California Press, 1990.
10. Després JP, Marette A. Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Opin Lipidology* 1994;5:274-289.
11. Hales CN, Barker DJ. Type-2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
12. Frayn KN. Insulin resistance and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidology* 1993;4:197-204.
13. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidaemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidaemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544-1568.
14. Sniderman A, Wolfson C, Teng B, Franklin F, Bachorik P, Kwiterovich PO Jr. Association of hyperapobetalipoproteinemia with endogenous hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1982;97:833-839.
15. Austin MA, King M-C, Vranzian KM, Neuman B, Krauss RM. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns. Results of complex segregation analysis. *Am J Hum Genet* 1988;43:838-846.
16. Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN, Stults BM, Wu LL, Hassted SJ, Barkow YK, Stephenson SH, Lalovel FM, Kuida H. Familial dyslipidemic hypertension: evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 15% of patients with essential hypertension. *JAMA* 1988;259:3579-3586.
17. Kwiterovich PO Jr. Genetic and molecular biology of familial combined hyperlipidaemia. *Curr Opin Lipidology* 1993;4:133-143.
18. Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherosclerosis in type II diabetic patients. *Diabetes* 1993;42:1-7.
19. Stout RW. Insulin and atheroma: 20-year perspective. *Diabetes Care* 1990;13:631-654.
20. Mykkänen L, Laakso M, Pyörälä K. High plasma insulin level associated with coronary heart disease in the elderly. *Am J Epidemiol* 1993;137:1190-1202.
21. Rönnemaa T, Laakso M, Pyörälä K, Kallio V, Puuka P. High fasting plasma insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb* 1991;11:80-90.
22. Manolinos TA, Furberg CD, Shemansky L, Psaty BM, O'Leary DH, Tray RP, Bush TL. Associations of postmenopausal estrogen use with cardiovascular disease and its risk factors in older women. *Circulation* 1993;88:2163-2171.
23. Taskinen MR. Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidology* 1995;6:153-160.
24. Nagi DK, Yudkin IS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors of cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993;16:621-629.
25. Nolan JJ, Ludvik B, Beerdsen P, Joyce M, Olefsky J. Improvements in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med* 1994;331:1188-1193.

Annexe: publication n*2

«True» fasting serum insulin level, insulin resistance syndrome and coronary artery disease. (Coronary artery disease 1997, 8:683-688)

'True' fasting serum insulin level, insulin resistance syndrome and coronary artery disease

Mostafa Chaour, Pierre Thérout, Brian M. Gilfix, Lucien Campeau, Jacques Lespérance, Marta Ghitescu, Francine Gélinas and B. Charles Solymoss

Background Increased fasting serum insulin level not associated with hypoglycemia is considered to be a practical indicator of the insulin resistance syndrome, a frequent risk factor for atherosclerosis in industrialized countries. However, in most studies, insulin was measured by using antibodies which cross-react with proinsulin and 31/32, 32/33 split products of insulin. We re-examined the correlations between the insulin resistance syndrome and 'true' fasting serum insulin level.

Methods We studied 242 post-menopausal women (age 63 ± 8 years), a population in whom insulin resistance syndrome is particularly frequent. Serum insulin was measured by a recent specific microparticle immunoassay.

Results There was a significant correlation between elevated 'true' fasting serum insulin level and various constituents of the insulin resistance syndrome, such as obesity, dyslipidemia (hypertriglyceridemia, increased apolipoprotein B and decreased high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1 concentrations), increased serum glucose, uric acid levels, and plasminogen activator inhibitor type I concentration, as well as increased frequency of diabetes. There was also a correlation between insulin level and various manifestations of coronary artery disease: patients in the highest quartile of 'true' insulin level had significantly more entirely occluded coronary arteries than in the lowest one. Similarly, in the highest insulin quartile more patients had occluded arteries with lumen diameter stenoses greater than 50% ($P < 0.05$) and more of them had history of previous myocardial infarction approaching the level of significance ($P = 0.0587$) than in the lowest one. Most of these correlations were also noted in nondiabetic people.

Conclusions An increase of 'true' fasting serum insulin level is a useful practical index to identify patients with the insulin resistance syndrome exposed to increased risk of coronary artery disease.

Coronary Artery Disease 1997, 8:683-688

Keywords: insulin resistance syndrome, fasting serum insulin, coronary artery disease

From the Research Center, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada.

Requests for reprints to Dr B. Charles Solymoss, Research Center, Montreal Heart Institute, 5000 Bélanger Street East, Montreal, Quebec H1T 1C8, Canada.

Received 4 September 1997 **Revised** 4 November 1997
Accepted 6 November 1997

© Rapid Science Publishers ISSN 0954-6928

Introduction

A large segment of the adult population of industrialized countries gradually develops the insulin resistance syndrome, produced by genetic, hormonal and lifestyle factors, among which obesity and post-menopausal estrogen deprivation are particularly frequent [1-5]. Insulin resistance itself indicates abnormalities of insulin-stimulated glucose metabolism, which in turn is considered to elicit a compensatory increase in insulin secretion. Hyperinsulinemia consequently causes additional metabolic alterations such as atherogenic dyslipidemia and increased secretion of plasminogen activator inhibitor, type 1 (PAI-1). The presence of these and other manifestations is termed the insulin resistance syndrome, actually a cluster of risk factors for atherosclerosis [6,7]. Hyperinsulinemia also precedes and accompanies type II diabetes mellitus. The insulin resistance syndrome can be most precisely demonstrated by the euglycemic clamp technique, or by a detailed analysis of the relation between serum insulin and glucose levels after intravenous administration of glucose [8,9]. Both techniques are time-consuming and too laborious to use in daily clinical and laboratory practice. Recently, we noted a good correlation between fasting serum insulin level, various aspects of the insulin resistance syndrome and coronary artery disease [10]. However, like most researchers, we used a conventional radioimmunoassay, the antibodies of which can cross-react with proinsulin and its 31/32 split products [11] and a disproportionate increase in serum

proinsulin level was noted in the insulin resistance syndrome [12]. Therefore, using a recently available specific technique to yield the 'true' serum insulin level, we have re-examined these correlations in post-menopausal women, in whom insulin resistance syndrome is particularly frequent.

Study population and methods

We studied 242 post-menopausal women (aged 63 ± 8 years), most of them French-Canadian and all of them white, undergoing elective coronary arteriography for potential coronary artery disease. Blood was collected in the morning, after overnight fasting. Insulin was measured by a micro-particle enzyme immunoassay (MEIA) on an IMx2 analyzer (Abbott Diagnostics, Chicago, Illinois, USA). The assay shows no cross-reactivity with proinsulin ($< 0.005\%$), C-peptide (1000 ng/l) or glucagon (1 000 000 pg/l). There can be interference in specimens from patients who have received preparations of mouse monoclonal antibodies or porcine insulin, but none of our patients had received such treatments. The reaction is linear up to 2100 pmol/l. The coefficient of variation of the test is 4% or less. The mean recovery of added human insulin is 98.3%. For comparison, we also used a conventional radioimmunoassay (Biorad Co., Montreal, Quebec, Canada). The two techniques gave identical results with pure insulin standards of varying concentration, but the radioimmunoassay gave considerably higher results for human serum specimens. We did not measure proinsulin and split-product levels directly, but it is reasonable to assume that the differences were largely caused by these substances. Apolipoprotein A1 and B were measured by nephelometry, standardized according to the recent recommendations of the International Federation of Clinic Chemistry (IFCC), with reagents and a nephelometer from Behring (Behringwerke AG, Marburg, Germany). Lipoprotein(a) was measured by an immunoturbidimetric technique (Incstar Corp., Stillwater, Minnesota, USA) on a CX-5 analyzer (Beckman Instruments, Brea, California, USA), standardized according to the IFCC. PAI-1 concentration was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay technique (Diagnostica Stago, Asnières-sur-Seine, France). The technique measures the total circulating PAI-1, free or complexed with tissue plasminogen activator, bound or not to vitronectin, in active or in inactive form. All other parameters were measured by specific enzymatic techniques (Boehringer-Mannheim GmbH, Mannheim, Germany) on a Hitachi 717 analyzer (Hitachi Co., Tokyo, Japan). Our laboratory participates in the lipid standardization program of the Centers for Disease Control (CDC, Atlanta, Georgia, USA) and our results are within the accepted limits of accuracy and precision.

The patients had a complete medical examination and review of their medical history. The relevant data, including all recent medications, were recorded in a

computer bank. The patients were classified as having hypertension if their blood pressure was higher than 140/90 mmHg, or diabetes if their fasting blood glucose was 7.8 mmol/l or more, or if they were being treated for these conditions. The patient was classified as a survivor of myocardial infarction if a past ischemic event met the World Health Organization criteria, or if akinesia was documented in the territory of a stenosed or occluded coronary artery. None of the patients had had a myocardial infarction in the month preceding the examination and fewer than 3% in the last 6 months. The coronary arteries were examined in multiple projections and a hand-held caliper was used to compare the diameter of a stenosed segment to the nearest normal diameter. An arbitrary index of the severity of alterations was calculated by dividing the sum of all per-cent stenoses by 100.

Statistical analyses were performed by using the BMDP program. The Kruskal-Wallis nonparametric tests were used for the comparison of continuous variables, and the Pearson χ^2 test or Fisher's exact test for discontinuous variables.

Results

Total population

The patients were divided into four groups, according to the quartiles of their insulin levels. Table 1 shows age and physical and angiographic characteristics, and Table 2 the biochemical results of the patients in each of the four quartiles of 'true' insulin level.

The average age of the patients in the four quartiles was similar. The weight, body mass index and number of coronary arteries occluded showed gradual increases in relationship to increasing serum insulin quartiles. Similarly, increasing quartiles of serum insulin level were associated with a gradual increase in glucose, glycated hemoglobin and uric acid, as well as triglycerides, very-low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol, non-high-density-lipoprotein (HDL) cholesterol, apolipoprotein B and PAI-1 concentrations. On the other hand, HDL cholesterol and apolipoprotein A1 levels were inversely related to insulin quartiles. Similarly, higher insulin quartiles were related to increasing ratios of total cholesterol to HDL cholesterol, LDL cholesterol to HDL cholesterol, and triglycerides to HDL cholesterol. Insulin quartiles were inversely related to the ratios of apolipoprotein A1 to B and HDL cholesterol to apolipoprotein A1, the latter indicating the gradual formation of more protein-rich HDL particles. Table 3 shows additional clinical characteristics. Only 21 patients (8.7%) were on estrogen replacement therapy, and the number of such patients in the first or fourth quartile of insulin levels was not significantly different. Among patients in the fourth insulin quartile the prevalence of diabetes and type IV hyperlipidemia was significantly higher than among patients in the first quartile. Similarly, in the highest insulin quartile,

Table 1 Correlations between 'true' serum insulin quartiles and clinical, physical, and angiographical characteristics in post-menopausal women

| | I (3-35)* | II (36-54)* | III (55-87)* | IV (88-304)* | Kruskal-Wallis test | |
|------------------------------------|--------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------------|-------------------------|
| | | | | | Global (P value) | IV versus I P < 0.05 |
| n | 63 | 59 | 60 | 60 | | |
| Age (years) | 63.8 ± 8.35 | 62.4 ± 7.34 | 63.5 ± 7.39 | 63.8 ± 7.70 | 0.7373 | |
| Height (cm) | 1.55 ± 0.06 | 1.56 ± 0.06 | 1.54 ± 0.07 | 1.55 ± 0.06 | 0.4622 | |
| Weight (kg) | 58.5 ± 10.6 | 65.0 ± 7.63 | 72.7 ± 17.5 | 72.4 ± 11.9 | < 0.0001 | ✓ |
| Body mass index | 24.4 ± 4.02 | 26.7 ± 3.17 | 30.0 ± 5.78 | 30.1 ± 4.75 | < 0.0001 | ✓ |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 138.6 ± 25.8 | 141.8 ± 31.7 | 142.7 ± 21.3 | 149.4 ± 24.2 | 0.1601 | |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 75.9 ± 16.9 | 81.0 ± 18.8 | 78.6 ± 11.5 | 79.5 ± 15.4 | 0.2868 | |
| Number of coronary artery with | 1.76 ± 1.25 | 1.56 ± 1.22 | 1.97 ± 1.10 | 2.13 ± 1.05 | 0.0624 | |
| Index of coronary artery stenosis | 1.82 ± 1.84 | 1.86 ± 1.92 | 2.26 ± 1.75 | 2.45 ± 1.88 | 0.0738 | |
| Number of coronary artery entirely | 0.30 ± 0.82 | 0.20 ± 0.48 | 0.33 ± 0.71 | 0.58 ± 0.98 | 0.0433 | |

n = 242; values are means ± SD. *Quartiles of serum insulin (pmol/l).

Table 2 Correlations between 'true' insulin quartiles and biochemical characteristics in post-menopausal women

| | I (3-35)* | II (36-54)* | III (55-87)* | IV (88-304)* | Kruskal-Wallis test | |
|--------------------------------------|--------------|----------------|-----------------|-----------------|---------------------|-------------------------|
| | | | | | Global (P value) | IV versus I P < 0.05 |
| n | 63 | 59 | 60 | 60 | | |
| Total cholesterol (mmol/l) | 5.86 ± 1.11 | 5.80 ± 0.96 | 5.80 ± 1.18 | 6.07 ± 1.25 | 0.5962 | |
| HDL cholesterol (mmol/l) | 1.33 ± 0.37 | 1.26 ± 0.40 | 1.15 ± 0.35 | 1.05 ± 0.31 | 0.0001 | ✓ |
| Triglycerides (mmol/l) | 1.72 ± 1.02 | 1.78 ± 0.92 | 1.91 ± 0.96 | 2.24 ± 1.30 | 0.0001 | ✓ |
| Triglycerides : HDL cholesterol | 1.47 ± 1.07 | 1.67 ± 1.22 | 2.02 ± 1.78 | 2.50 ± 1.90 | 0.0013 | ✓ |
| LDL cholesterol (mmol/l) | 3.75 ± 0.93 | 3.75 ± 0.88 | 3.79 ± 1.02 | 4.00 ± 1.16 | 0.4205 | |
| VLDL cholesterol (mmol/l) | 0.78 ± 0.46 | 0.80 ± 0.41 | 0.86 ± 0.43 | 1.02 ± 0.59 | 0.0416 | |
| Non-HDL cholesterol (mmol/l) | 4.53 ± 0.14 | 5.55 ± 1.01 | 4.65 ± 1.14 | 5.02 ± 1.28 | 0.0360 | ✓ |
| Total cholesterol : HDL cholesterol | 4.74 ± 1.58 | 5.08 ± 1.76 | 5.43 ± 2.06 | 6.24 ± 2.23 | 0.0002 | ✓ |
| LDL-cholesterol : HDL cholesterol | 3.07 ± 1.30 | 3.33 ± 1.39 | 3.58 ± 1.42 | 4.10 ± 1.71 | 0.0002 | ✓ |
| Apolipoprotein A1 (g/l) | 1.53 ± 0.29 | 1.51 ± 0.31 | 1.43 ± 0.28 | 1.36 ± 0.23 | 0.0112 | ✓ |
| Apolipoprotein B (g/l) | 1.17 ± 0.28 | 1.18 ± 0.26 | 1.23 ± 0.30 | 1.30 ± 0.25 | 0.0079 | ✓ |
| Apolipoprotein A1 : apolipoprotein B | 1.37 ± 0.35 | 1.35 ± 0.46 | 1.24 ± 0.44 | 1.10 ± 0.32 | 0.0002 | ✓ |
| LDL cholesterol : apolipoprotein B | 3.23 ± 0.46 | 3.19 ± 0.45 | 3.10 ± 0.48 | 3.09 ± 0.76 | 0.1197 | |
| HDL cholesterol : apolipoprotein A1 | 0.87 ± 0.16 | 0.82 ± 0.15 | 0.79 ± 0.13 | 0.76 ± 0.13 | 0.0008 | ✓ |
| Lipoprotein(a) (g/l) | 0.46 ± 0.39 | 0.43 ± 0.45 | 0.52 ± 0.43 | 0.34 ± 0.32 | 0.0795 | |
| PAI-1 (nmol/l) | 18.0 ± 20.8 | 20.7 ± 18.3 | 37.7 ± 37.7 | 36.8 ± 37.4 | 0.0002 | ✓ |
| Glucose (mmol/l) | 5.45 ± 1.32 | 6.00 ± 2.66 | 6.78 ± 2.63 | 7.57 ± 2.61 | < 0.0001 | ✓ |
| Hemoglobin, glycated | 0.05 ± 0.01 | 0.06 ± 0.01 | 0.06 ± 0.01 | 0.06 ± 0.02 | 0.0009 | ✓ |
| Fructosamine (mmol/l) | 228.3 ± 36.4 | 215.8 ± 30.7 | 229.0 ± 41.1 | 238.3 ± 39.4 | 0.0094 | |
| Insulin MEIA (pmol/l) | 24.8 ± 7.53 | 45.9 ± 5.58 | 67.8 ± 8.56 | 130.5 ± 50.1 | < 0.0001 | ✓ |
| Insulin RIA (pmol/l) | 117.0 ± 34.8 | 139.5 ± 9.71 | 180.5 ± 30.6 | 282.3 ± 107.5 | < 0.0001 | ✓ |
| Uric acid (μmol/l) | 312.0 ± 91.2 | 289.1 ± 76.3 | 351.1 ± 94.5 | 351.1 ± 89.1 | 0.0001 | ✓ |

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; VLDL, very low density lipoprotein; PAI-1, plasminogen activator inhibitor type I; MEIA, microparticle enzyme immunoassay; n = 242; Values are means ± SD. *Quartiles of serum insulin (pmol/l).

Table 3 Clinical differences between patients in the fourth and first quartile of 'true' serum insulin levels in post-menopausal women

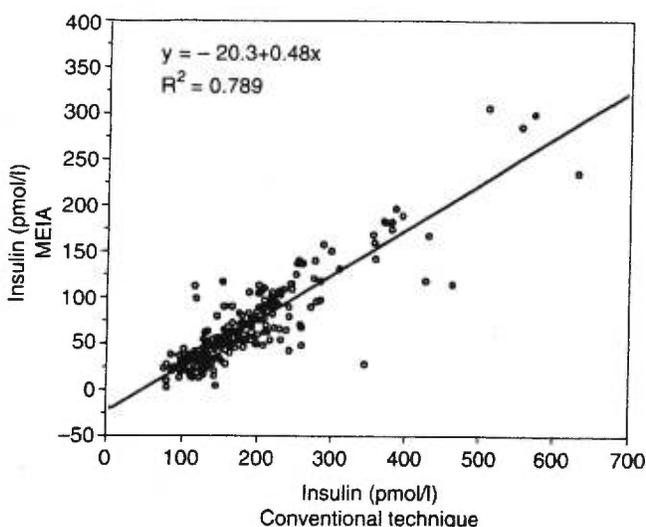
| | Fourth quartile (pmol/l) | First quartile (pmol/l) | Pearson χ ² test |
|---|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| n | 60 | 63 | |
| Estrogen replacement | 4 (6.7) | 6 (9.5) | 0.7830 |
| Hypertension | 32 (53.3) | 28 (44.4) | 0.3242 |
| Diabetes | 24 (40) | 7 (11.1) | 0.0001 |
| Smoking | 13 (21.7) | 20 (31.7) | 0.2073 |
| Type IV hyperlipidemia | 17 (28.3) | 9 (14.3) | 0.0565 |
| Patients with ≥ 50% stenosis of coronary arteries | 53 (88.3) | 24 (38.0) | 0.0321 |
| Patients with coronary arteries entirely occluded | 21 (35) | 10 (15.9) | 0.0146 |
| Patients with old myocardial infarction | 27 (45) | 18 (28.6) | 0.0587 |

n = 242; Values are numbers with percentages in parentheses.

the prevalence of patients having entirely occluded coronary arteries was significantly higher. Although the mean systolic and diastolic blood pressure gradually increased in higher insulin quartiles, the differences were not significant. In the fourth quartile, there were no more patients fulfilling the diagnostic criteria for hypertension than in the first one.

The serum insulin values obtained with radioimmunoassay were higher than those obtained from the specific insulin assay. The regression plot of 'true' (IMX) versus conventional (radioimmunoassay) insulin results of patients is shown in Fig. 1. The quartile values obtained using the new and old techniques (pmol/l) were as follows: first quartile, 5-35 versus 73-125; second quartile, 36-54

Fig. 1



Regression plot of 'true' (microparticle enzyme immunoassay; MEIA) versus conventional (radioimmunoassay) insulin results.

versus 125–157; third quartile, 55–87 versus 158–209; fourth quartile, 88–304 versus 210–634. On the other hand, the statistical correlations between the physical, biochemical and clinical characteristics and the radioimmunoassay insulin quartiles were similar to those observed for 'true' insulin quartiles.

Nondiabetic population

Tables 4–6 show the results for the nondiabetic population, distributed within the quartile limits given above. Weight and the body mass index gradually increased in relation to 'true' insulin quartiles (Table 4). The mean values in each quartile were almost identical to those of the total population. As in the total population, in nondiabetic women the number of occluded coronary arteries per patient also gradually increased in relation to 'true' insulin quartiles; the mean values per quartile were somewhat lower than in the total population. Table 5 shows

the biochemical results. As in the total population, in nondiabetic or prediabetic participants the insulin results obtained using radioimmunoassay were higher than those obtained using the specific technique. The mean glucose concentrations per quartile gradually increased even in the nondiabetic population, but the mean values were somewhat lower than in the total population. The glycated hemoglobin concentration did not differ between the various quartiles. The dyslipidemic changes were also present in the higher insulin quartiles of the nondiabetic population. There was a significant trend for increasing triglycerides and apolipoprotein B but decreasing HDL-cholesterol concentrations. Accordingly, the ratios of total cholesterol to HDL cholesterol and LDL cholesterol to HDL cholesterol increased in higher insulin quartiles, but the apolipoprotein A1 to B ratio decreased. As in the total population, there were also signs of impaired fibrinolysis in relation to increasing insulin levels, as indicated by a significant trend for increasing PAI-1 concentrations in increasing insulin quartiles. The prevalence of estrogen replacement, hypertension, smoking, and history of previous myocardial infarction did not differ significantly between patients in the first or fourth quartile of insulin levels (Table 6). However, the number of patients with entirely occluded coronary arteries was significantly higher in the fourth than in the first quartile.

Discussion

Insulin resistance, obesity and adult-type diabetes are frequent in industrialized countries, in the lands of 'milk and honey' [4]. According to Reaven [1], in these countries even 25% of the nonobese adult population has the insulin resistance syndrome. The introduction of a westernized diet and lifestyle in developing countries can produce similar situations and greatly increase the risk of coronary artery disease. The molecular basis of insulin resistance is not yet entirely clarified, but a defect in insulin-receptor signaling capacity seems to be the most promising candidate for the site of insulin resistance. In cases of insulin resistance, insulin-stimulated glucose removal declines, particularly in skeletal muscles; on the basis of the present evidence, impairment of tyrosine

Table 4 Correlations between 'true' serum insulin quartiles and various characteristics in nondiabetic post-menopausal women

| | I (3–35)* | II (36–54)* | III (55–87)* | IV (88–304)* | Kruskal-Wallis test Global (P value) |
|---|--------------|----------------|-----------------|-----------------|--|
| n | 54 | 41 | 36 | 29 | |
| Age (years) | 64.0 ± 8.5 | 61.2 ± 7.7 | 63.4 ± 7.9 | 63.6 ± 8.3 | 0.4515 |
| Height (m) | 1.55 ± 0.1 | 1.57 ± 0.1 | 1.53 ± 0.1 | 1.55 ± 0.1 | 0.0432 |
| Weight (kg) | 58.6 ± 10.9 | 65.3 ± 7.6 | 72.4 ± 19.3 | 71.7 ± 10.6 | < 0.0001 |
| Body mass index (kg/m ²) | 24.2 ± 4.1 | 26.5 ± 3.2 | 30.9 ± 8.7 | 29.9 ± 4.3 | < 0.0001 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 139.4 ± 26.0 | 137.2 ± 32.8 | 139.3 ± 21.4 | 148.3 ± 26.2 | 0.4312 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 75.6 ± 18.1 | 82.3 ± 18.4 | 77.9 ± 12.1 | 79.0 ± 12.8 | 0.5705 |
| Coronary arteries with ≥ 50% stenosis (n) | 1.52 ± 1.26 | 1.20 ± 1.21 | 1.78 ± 1.2 | 1.66 ± 1.42 | 0.1862 |
| Index of coronary artery stenosis | 1.62 ± 1.56 | 1.45 ± 1.70 | 2.02 ± 1.56 | 2.33 ± 2.07 | 0.1062 |
| Coronary arteries entirely occluded (n) | 0.17 ± 0.64 | 0.17 ± 0.50 | 0.22 ± 0.59 | 0.52 ± 0.79 | 0.0082 |

*n = 160; values are means ± SD. *Quartiles of serum insulin (pmol/l).

Table 5 Correlations between 'true' serum insulin quartiles and biochemical characteristics in nondiabetic post-menopausal women

| | I (3–35)* | II (36–54)* | III (55–87)* | IV (88–304)* | Kruskal–Wallis test | |
|--------------------------------------|--------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | | | | | Global (<i>P</i> value) | IV versus I <i>P</i> < 0.05 |
| n | 54 | 41 | 36 | 29 | | |
| Total cholesterol (mmol/l) | 5.79 ± 1.06 | 5.65 ± 0.96 | 5.88 ± 1.10 | 5.94 ± 1.05 | 0.5318 | |
| HDL cholesterol (mmol/l) | 1.36 ± 0.37 | 1.29 ± 0.41 | 1.21 ± 0.35 | 1.11 ± 0.29 | 0.0086 | ✓ |
| Triglycerides (mmol/l) | 1.58 ± 0.76 | 1.73 ± 0.93 | 1.80 ± 0.92 | 1.99 ± 0.91 | 0.0028 | ✓ |
| Triglycerides : HDL cholesterol | 1.28 ± 0.77 | 1.56 ± 1.11 | 1.69 ± 1.24 | 2.01 ± 1.24 | 0.0248 | |
| LDL cholesterol (mmol/l) | 3.72 ± 0.96 | 3.59 ± 0.81 | 3.86 ± 0.97 | 3.94 ± 0.97 | 0.3219 | |
| VLDL cholesterol (mmol/l) | 0.71 ± 0.34 | 0.76 ± 0.41 | 0.81 ± 0.41 | 0.89 ± 0.41 | 0.2019 | |
| Non-HDL cholesterol (mmol/l) | 4.43 ± 1.09 | 4.36 ± 0.97 | 4.67 ± 1.11 | 4.83 ± 1.03 | 0.1060 | |
| Total cholesterol : HDL cholesterol | 4.55 ± 1.49 | 4.78 ± 1.53 | 5.06 ± 1.44 | 5.62 ± 1.57 | 0.0068 | ✓ |
| LDL cholesterol : HDL cholesterol | 2.96 ± 1.30 | 3.08 ± 1.20 | 3.41 ± 1.11 | 3.75 ± 1.20 | 0.0025 | ✓ |
| Apolipoprotein A1 (g/l) | 1.55 ± 0.29 | 1.55 ± 0.32 | 1.48 ± 0.24 | 1.48 ± 0.25 | 0.1348 | |
| Apolipoprotein B (g/l) | 1.14 ± 0.25 | 1.13 ± 0.26 | 1.25 ± 0.30 | 1.29 ± 0.24 | 0.0072 | ✓ |
| Apolipoprotein A1 : Apolipoprotein B | 1.41 ± 0.34 | 1.44 ± 0.47 | 1.26 ± 0.45 | 1.13 ± 0.32 | 0.0006 | ✓ |
| LDL cholesterol : apolipoprotein B | 3.26 ± 0.42 | 3.20 ± 0.48 | 3.11 ± 0.40 | 3.05 ± 0.42 | 0.1804 | |
| HDL cholesterol : apolipoprotein A1 | 0.88 ± 0.19 | 0.82 ± 0.15 | 0.81 ± 0.14 | 0.78 ± 0.11 | 0.0175 | ✓ |
| Lipoprotein(a) (g/l) | 0.45 ± 0.41 | 0.37 ± 0.36 | 0.53 ± 0.34 | 0.38 ± 0.37 | 0.1089 | |
| PAI-1 (nmol/l) | 14.7 ± 16.9 | 20.6 ± 18.7 | 30.0 ± 35.2 | 38.6 ± 45.1 | 0.0036 | ✓ |
| Glucose (mmol/l) | 5.17 ± 0.46 | 5.27 ± 0.65 | 5.69 ± 0.84 | 6.26 ± 0.80 | < 0.0001 | ✓ |
| Glycated hemoglobin (%) | 0.06 ± 0.01 | 0.06 ± 0.01 | 0.06 ± 0.01 | 0.07 ± 0.01 | 0.1259 | |
| Fructosamine (μmol/l) | 221.9 ± 24.2 | 215.2 ± 21.9 | 215.4 ± 23.3 | 213.8 ± 19.4 | 0.5525 | |
| Uric acid (μmol/l) | 307.9 ± 91.6 | 280.2 ± 76.4 | 347.5 ± 85.9 | 337.4 ± 68.2 | 0.0007 | |

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; VLDL, very low density lipoprotein; PAI-1, plasminogen activator inhibitor type I; n = 160; Values are means ± SD. *Quartiles of serum insulin (pmol/l).

kinase activity by one or more cellular factors seems to be the principal insulin-receptor defect [3]. In insulin resistance syndrome muscle lipoprotein lipase activity is also decreased [13], which may promote abdominal obesity by diminishing the metabolism of fats in muscle and directing them toward adipocytes [14]. In turn, increased release of free fatty acids from visceral adipocytes into portal circulation stimulates VLDL assembly in liver [15], which may initiate and perpetuate the dyslipidemia of insulin resistance.

The recognition of insulin resistance, and its prevention and treatment with lifestyle changes or other means, is an important part of medical practice. Looking for a practical index of insulin resistance syndrome, we noted recently a good correlation between fasting serum insulin quartiles, measured by radioimmunoassay, and all essen-

tial constituents of the syndrome [10]. However, according to Temple *et al.* [11], most conventional radioimmunoassays do not distinguish between insulin, proinsulin and its 31/32, or 32/33 split products, resulting in overestimation of the 'true' insulin level. In the insulin resistance syndrome a disproportionate increase in serum proinsulin level has been noted [12].

We therefore re-examined the question in post-menopausal women, in whom insulin resistance syndrome is particularly frequent, using a recent specific technique that measures the 'true' insulin level. Fewer than 10% of that population was on hormonal replacement therapy and there was no significant difference in the distribution of these patients among the first and fourth quartiles of insulin level. We confirmed the persistence of good correlations between the essential constituents of insulin resistance syndrome and the 'true' fasting serum insulin level. These findings support the idea that a compensatory increase in 'true' insulin secretion itself is significantly related to insulin resistance syndrome. The elimination of the confounding effects of proinsulin and its 31/32 split products does not affect this relationship. Since we studied only post-menopausal women, one can question the validity of extrapolation of our results towards a younger or male population. The San Antonio Heart Study [16] demonstrated both in a male and in a female population an association between various constituents of insulin resistance syndrome and fasting serum insulin levels, obtained either by a specific or by a nonspecific technique. Thus, these two studies validate the earlier observations in which a nonspecific technique was used to explore the correlations between serum insulin level

Table 6 Clinical differences between patients in the fourth and first quartile of 'true' serum insulin levels in nondiabetic post-menopausal women

| | Fourth quartile (pmol/l) | First quartile (pmol/l) | Pearson χ^2 test |
|---|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| n (%) | 29 | 54 | |
| estrogen replacement | 3 (10.3) | 6 (11.1) | 0.7930 |
| hypertension | 13 (44.8) | 24 (44) | 0.9733 |
| smoking | 7 (24.1) | 13 (24.1) | 0.9948 |
| type IV hyperlipidemia | 9 (31) | 6 (11) | 0.0245 |
| patients with ≥ 50% stenosis of coronary arteries | 24 (82) | 40 (74) | 0.3693 |
| patients with coronary arteries entirely occluded | 11 (37.9) | 5 (9.3) | 0.0016 |
| patients with old myocardial infarction | 10 (34.5) | 13 (24) | 0.3124 |

n = 160; Values are numbers with percentages in parentheses

and various aspects of the insulin resistance syndrome. Our data also indicate that the new, simple, non-isotopic technique could be the first choice for measuring the fasting serum insulin level as a practical index of the syndrome. The technique used in our study seems to be preferable over the technique of the San Antonio Heart Study [16], since our specific results were lower than the conventional ones.

Although in our earlier study we noted a significant correlation between insulin quartiles, systemic blood pressure and the prevalence of systemic hypertension, this was not the case in the present population. The evidence for an independent link between insulin level and hypertension is contradictory. Some studies have not found an independent correlation between fasting serum insulin level and hypertension [17–19]; in others, a positive correlation has been observed in obese, hypertensive patients between systolic blood pressure and 2 h postprandial insulin concentration [1,3].

In our present study, we have also confirmed a positive correlation between 'true' serum insulin quartiles and PAI-1 levels. This fast-acting inhibitor counteracts both tissue plasminogen activator and urokinase [20]. Its increased concentration decreases the fibrinolytic capacity of human blood [21]. It has been suggested that insulin stimulates directly the synthesis and release of PAI-1, probably via hepatocytes [22]. Thus, increased fasting serum insulin level is not only related to atherogenic dyslipidemia, but likely also to impaired fibrinolysis. Both factors can contribute to the formation, remodeling and thrombotic occlusion of atherosclerotic plaques. The coincidence of both changes might explain how in the highest insulin quartiles we found significantly more completely occluded coronary arteries per patient and a higher prevalence of patients with occluded arteries than in the lower ones. We also noted a strong tendency for higher prevalence of past myocardial infarction in patients in the fourth quartile of 'true' insulin than in the first one ($P = 0.0587$).

In the presence of insulin resistance, an inadequate compensatory increase of insulin secretion, or less frequently decreased insulin secretion due to exhaustion of pancreatic beta cells, causes adult-type diabetes mellitus. The condition is known to predispose individuals to atherosclerosis and myocardial infarction. Our data also demonstrated a correlation between increased fasting serum insulin level, atherogenic dyslipidemia, potentially impaired fibrinolysis and occlusive coronary artery disease even in nondiabetic or prediabetic participants. Thus, it is worth measuring fasting serum insulin levels in the adult population in order to screen patients for the insulin resistance syndrome.

References

- 1 Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 1993, **44**:121–131.
- 2 Despres JP: The insulin resistance dyslipidemia syndrome: the most prevalent cause of coronary heart disease? *Can Med Assoc J* 1993, **148**:1339–1340.
- 3 Youngren JF, Goldfine ID: The molecular basis of insulin resistance. *Sci Med* 1997, **4**:18–27.
- 4 O'Dea K: Obesity and diabetes in 'the land of milk and honey'. *Diabetes/Metabolism Rev* 1992, **8**:373–388.
- 5 Lindhe RA: A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril* 1993, **60**:664–667.
- 6 Laws A, Reaven GM: Insulin resistance and risk factors for coronary heart disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993, **7**:1063–1078.
- 7 Despres JP, Marette A: Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr Opin Lipidol* 1994, **5**:274–289.
- 8 Taskinen MR: Strategies for the diagnosis of metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 1993, **4**:434–443.
- 9 Nestler JE: Assessment of insulin resistance. *Sci Med* 1994, **1**:58–67.
- 10 Solymoss BC, Marcil M, Chaour M, Gilfix BM, Poitras AM, Campeau L: Fasting hyperinsulinism, insulin resistance syndrome, and coronary artery disease in men and women. *Am J Cardiol* 1995, **76**:1152–1156.
- 11 Temple RC, Clark P, Schneider A, Nagi DK, Yudkin JS, Hales CN: Radioimmunoassays may overestimate insulin in noninsulin-dependent diabetics. *Clin Endocrinol* 1990, **32**:689–693.
- 12 Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Stern MP, Holloway DL, Monterossa A, et al.: Disproportionately increased pro-insulin levels are associated with insulin resistance syndrome. *J Clin Endocr Metab* 1994, **79**:1806–1810.
- 13 Pollare T, Vessby B, Lithell H: Lipoprotein lipase in skeletal muscle is related to insulin sensitivity. *Arterioscler Thromb* 1991, **11**:1192–1203.
- 14 Semenkovich CF, Heinecke JW: Perspectives in diabetes. The mystery of diabetes and atherosclerosis: time for a new plot. *Diabetes* 1997, **46**:327–334.
- 15 Ginsberg HN: Synthesis and secretion of apolipoprotein B from cultured liver cells. *Curr Opin Lipidol* 1995, **6**:275–280.
- 16 Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Stern MP: Evaluation of two insulin assays in insulin resistance syndrome (syndrome X). *Arterioscler Thromb* 1994, **14**:1430–1437.
- 17 Mbanya JCN, Thomas TH, Wilkinson R, Alberti KGMM, Taylor R: Hypertension and hyperinsulinemia: a relation in diabetes but not essential hypertension. *Lancet* 1988, **i**:733–734.
- 18 Cambien F, Warnet JM, Eschwege E, Jacqueson A, Richard JL, Rosselin G: Body mass, blood pressure, glucose and lipids. Does plasma insulin explain their relationship? *Arteriosclerosis* 1987, **7**:197–202.
- 19 Dowse GK, Collins VR, Alberti GMM, Zimmet PZ, Tuomilehto J, Chitson P, et al. for the Mauritius Non-Communicable Disease Study Group: Insulin and blood pressure are not independently related in Mauritians of Asian Indian, Creole or Chinese origin. *J Hypertens* 1993, **11**:297–307.
- 20 Juhan-Vague I, Moerman B, De Cock F, Aillaud MI, Collen D: Plasma levels of a specific inhibitor of tissue-type plasminogen activator (and urokinase) in normal and pathological conditions. *Thromb Res* 1984, **33**:523–530.
- 21 Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, Badier C, Viard R, Alessi MC, et al.: Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* 1986, **35**:250–253.
- 22 Juhan-Vague I, Alessi MC, Joly P, Thirion X, Vague P, Declercq PJ, et al.: Plasma plasminogen activator inhibitor-1 in angina pectoris: influence of insulin and acute-phase response. *Arteriosclerosis* 1989, **9**:362–367.

Bibliographie

1. **Nicholls, E., Nair, C., Mac William, L., Moen, J., Mao, Y.**, Maladies cardiovasculaires au Canada. Statistique Canada et santé Bien-être social Canada, catalogue 82-544, Ministre des approvisionnements et services Canada, Ottawa, 1986.
2. **Dzau, VJ., Gibbons, GH., Cooke, JP., et al.**, Vascular biology and medicine in the 1990s: Scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation* 87:705, 1993.
3. **Ross, R.**, The pathogenesis of atherosclerosis, a perspective for the 1990s. *Nature* 362: 801, 1993.
4. **Creager, MA., Cooke, JP, Tucker, JI, Dzau, VJ.**, Lipoproteins and endothelial dysfunction. In: Rubanyi, GM.,(ed.): Cardiovascular significance of endothelium-derived vaso-active factors. New York, Tutura publishing, pp. 251-262, 1991.
5. **Fuster, V., Badimon L., Badimon, JJ, et al.**, The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 326: 242, 1992.
6. **Bierman, EL.**, Maladies des vaisseaux. Principes de Médecine Interne 1014-1024, édition Flammarion, Paris, France 1988.
7. **Reaven, GM.**, Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
8. **Barrett-Connor, E., Orchard, T.**, 1985 diabetes and heart disease. In diabetes in America National Diabetes Data Group, Ed. Washington, DC, Dept. of Heart and Human Services, p. XVI-1-41 (NIH publ. no. 85-1468).
9. **Bierman, EL.**, Atherogenesis in diabetes, *Arterioscler Thromb* 12: 647-656, 1992.
10. **Howard, BW.**, Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 28: 613-628, 1987.
11. **Nikkila, EA.**, Plasma lipid and lipoprotein abnormalities in diabetes. In diabetes and heart disease. Jarrett, RJ., Ed . New York, Elsevier, 1984, p.133-167.
12. **Reaven, GM.**, Non-insulin-dependent diabetes mellitus, abnormal lipoprotein metabolism, and atherosclerosis. *Metabolism* 36 (suppl. 1): 1-8, 1987.
13. **Reaven GM.**, Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37: 1495-1520.
14. **Orci, L., Vassalli, J.D., Perrelet, A.**, The insulin factory. *Sci. Am.*, 259: 85-94,1988.
15. **Robbins, D.C., Tager, H.S., Rubenstein, A.H.**, Biologic and clinical importance of proinsulin. *N. Engl. J. Med.*, 310: 1165-1175, 1984
16. **Horwitz, D.L., Kuzuya, H., Rubenstein, A.H.**, Circulating serum C-peptide:

A brief review of diagnostic implications. *N. Engl. J. Med.* 295: 207-209, 1976.

17. **Sadur CN., Eckel, RH.**, Insulin stimulation of adipose tissue lipoprotein lipase. Use of the Euglycemic Clamp Technique. *J. Clin. Invest.* 1982, 69: 1119-1125.

18. **Tietz NW.**, editor. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 2nd Edition. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 333.

19. **Shepherd, J., Fruchart, J.-C.**, Lipoproteins in health and disease: Lipoprotein nomenclature and the classification of hyperlipoproteinemia . In: J.-C. Fruchart & J. shepherd ed. *Human plasma lipoproteins*. Clinical biochemistry, 3. Walter de Gruyter, New York, 1989; pp.1-22

20. **Stryer, L.**, *Biochemistry*. 2e éd., W.H. Freeman and company, New York, 1981.

21. **Santé et Bien-Être Social Canada**, Action concertée pour une saine alimentation.... Recommandations alimentaires pour la santé des canadiens et canadiennes et stratégies recommandées pour la mise en application. Rapport du comité des communications et de la mise en application. Ottawa, 1990.

22. **Stein EA., Myers, GL.**, Lipids, apolipoproteins, and lipoproteins. In: Burtis, CA., Ashwood, ER. *Tietz fundamentals of clinical chemistry*, Saunders, Philadelphia, 1996, 4th edition; p:375-401.

23. **Thompson, G.R.**, *A handbook of hyperlipidaemia*. Merck & Co., Inc., Current Science Ltd, London, 1989.

24. **Mc Murray, J.**, *Organic chemistry*. Brooks/Cole Publishing Company, Monterey, California, 1984.

25. **De Robertis, EDP., De Robertis, EMF, Jr.**, *Biologie cellulaire et moléculaire*. Maloine S.A. éditeurs, Paris et les presses de l'université Laval, Québec, 1983.

26. **Jackson, RL., Gotto, AM.**, Phospholipids in biology and medicine. *N. Engl. J. Med.* 1974; 290:24-29 et 87-93.

27. **Campbell, PN., Smith, AD.**, *Biochimie illustrée*. Masson, Paris, 1985.

28. **Goodman, DS., Noble, RO., Dell, RB.**, Three-pool model of the long-term turnover of plasma cholesterol in man. *J Lipid Res* 1973; 14: 178-188.

29. **Grundy, SM., Ahrens, EH., Davignon J.**, The interaction of cholesterol absorption and cholesterol synthesis in man. *J Lipid Res* 1969; 10:304-315.

30. **Alaupovic, P.**, Conceptual development of the classification systems of plasma lipoproteins. *Protides Biol Fluids Proc Colloq* 1972; 19:9-19.

31. **Alaupovic, P.**, The role of apolipoproteins in lipid transport processes. *Ric Clin Lab* 1982; 12:3-21.

32. **Lee, RS., Hatch, FT.**, Sharper separation of lipoprotein species by paper

- electrophoresis in albumin containing buffer. *J Lab Clin Med* 1963; 61:518-528.
33. **Austin, MA., Breslow, JL., Hennehs, CH., et al.** Low-density lipoprotein subclass patterns and risk myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260:1917-1921.
34. **Steinberg, D., Witztum, JJ.,** Lipoproteins and atherogenesis: Current Concepts. *JAMA* 1990; 264:3047-3052.
35. **Genest, J., Jenner, JL., McNamara, et al.** Prevalence of lipoprotein (a) excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67:1039-1045.
36. **Lawn, RM.,** Lipoprotein (a) and atherosclerosis. *Ann Int Med* 1991; 115:209-218.
37. **Scanu, AM., Fless, GM.,** Lipoprotein (a): heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest* 85: 1709-1715, 1990
38. **Schaefer, EJ., Levy, RI.,** Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. *NEJM* 1985; 312:1300-1309.
39. **Havel, RJ.,** Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins. In *Atherosclerosis VI*. Schettler, FD., Ed. Berlin, Springer-Verlag, 1983, p. 480.
40. **Graham, DL., Oram, JF.,** Identification and characterization of a high density lipoprotein-binding protein in cell membranes by ligand blotting. *J Biol Chem* 262: 7439-7442, 1987.
41. **Garfinkel, AS., Schotz, MC.,** Lipoprotein lipase. In *plasma lipoproteins*. Gotto, AM., Ed. Amsterdam, Elsevier, 1987, p. 335-350.
42. **Jackson, RL.,** Lipoprotein lipase and hepatic lipase. In *the enzymes*. Vol. 16. Boyer, PD., Ed. New York, Academic, 1984, p. 141.
43. **Goldstein, JL., Brown, MS.,** Familial hypercholesterolemia. In *the metabolic basis of inherited disease*. 6th ed. Scriver, CR, Beaudet, AL., Sly, WS., Valle, D., Eds. New YORK, Mc Graw-HILL, 1989, P. 1215-1250.
44. **Brown, MS., Goldstein, JL.,** A receptor- mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232:34-47.
45. **Scanu, AM., Scandiani, L.,** Lipoprotein (a): structure, biology, and clinical relevance. *Adv Intern Med* 249-270, 1991.
46. **Scanu, AM.,** Lipoprotein (a): a genetic risk factor for premature coronary heart disease. *JAMA* 267: 3326-3329, 1992
47. **Fielding, CJ., Fielding, PE.,** Cholesterol transport between cells and body fluids. *Med Clin North Am* 66:363-370, 1982.
48. **Gwynne, JT.,** Reverse cholesterol transport. *Am J Cardiol* 64:10G-17G, 1989.
49. **Kostner, GM., Laggner, P.,** Chemical and physical properties of lipoproteins. In: J.-C. Fruchart & J. Shepherd, éd. *Human plasma lipoproteins*. *Clinical Biochemistry*, 3. Walter de Gruyter, New York, 1989, p. 23-54.
50. **Alaupovic, P.,** Apolipoproteins and lipoproteins. *Atherosclerosis* 1971; 13:

141-146

51. **Gagné, C.**, Les dyslipoprotéïnémies: L'approche clinique. Merck Frost Canada. 1994.
52. **Després JP., Marette, A.**, Relations of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Curr. Opin. lipidol.* 1994, 5: 274-289.
53. **Olefsky, JM:** Insulin resistance and insulin action. An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 1981, 30: 148-162.
54. **Havel, RJ:** Metabolisms of triglyceride-rich lipoproteins. In atherosclerosis VI. Schettler FD, Ed. Berlin, Springer-Verlag, 1983, p. 480.
55. **Kottke, BA., Zinsmeister, AR., Holmes, DR., Kneller, RW., Hallaway, BJ., Mao, SJ.**, Apolipoproteins and coronary artery disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 313-320.
56. **Jackson, RL.**, Lipoprotein lipase and hepatic lipase. In the enzymes. Vol. 16. Boyer, PD., New York, Academic, 1984, p. 141.
57. **Abbot, WGH., Lillioja, S., Young, AA., Zwadzki, JK., Yki-Jarvinen, H., Christin, L., Howard, BV.**, Relationships between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes* 36:897-904, 1987.
58. **Garg, A., Helderman, JH., Koffler, M., Ayuso, R., Rosenstock, J., Raskin, P.**, Relationship between lipoprotein levels and in vivo insulin action in normal young white men. *Metabolism* 37:982-987, 1988.
59. **Laakso, M., Sarlund, H., Mykkänen, L.**, Insulin resistance is associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose intolerance. *Arteriosclerosis* 10: 223-231, 1990.
60. **Hollenberg, CH.**, Effect of nutrition on activity and release of lipase from rat adipose tissue. *Am J Physiol* 197: 667-673, 1959.
61. **Kissbah, A.**, Insulin actions in vivo: insulin and lipoprotein metabolism. In international textbook of diabetes mellitus. Alberti KGMM, DeFronzo, RA., Zimmet, P., Eds. Sussex, U.K., Wiley, 1992, p. 439-458.
62. **Lewis, GF., Uffelman, KD., Szeto, LW., Steiner, G:** Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes* 42: 833-842, 1993.
63. **O' Brien, T., Young, WF., Palumbo, PJ., O'Brien, PC., Service, FJ.**, Hypertension and dyslipidemia in patients with insulinoma. *Mayo Clin Proc* 68:141-146, 1993.
64. **Després, JP., Lemieux, S., Lamarche, B., Prud'homme, D., Moorjani, S, Brun, LD., Gagné, C., and Lupien, PJ.**, The insulin resistance-dyslipidemic syndrome: Contribution of visceral obesity and therapeutic implications. *Inter J*

Obes 1995, 19,Suppl,1: S76-S86.

65. **Solymoss, C., Marcil, M., Chaour, M., Gilfix, BM., Poitras, AM., Campeau, L.,** Fasting hyperinsulinism, insulin resistance, and coronary artery disease in men and women. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1152-1156.

66. **Peiris, AN., Aiman, EJ., Drucker, WD., Kissbah, AH.,** The relative contribution of hepatic and peripheral tissue to insulin resistance in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 715-720, 1989.

67. **Fujioka, S., Matsuzawa, Y., Tokunage, K., Tarui, S.,** Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 36:54-59, 1987.

68. **Anderson, AJ., Sobocinski, KA., Freedman, DS., Barboriak, JJ., Rimm, AA., Gruchow, HW.,** Body fat distribution, plasma lipids, and lipoproteins. *Arteriosclerosis* 8: 88-94, 1988.

69. **Eckel, RH., Lipoprotein lipase and diabetes mellitus.** In diabetes and atherosclerosis: Molecular basis and clinical aspects. Draznin, B., Eckel, RH., Eds. New York, Elsevier, 1993, p. 77-102.

70. **Howard, BV.,** Insulin action in vivo: insulin and lipoprotein metabolism. In *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd ed. Alberti, KGMM., DeFronzo, RA., Zimmet, P., Eds. Sussex, UK., Wiley. In press.

71. **Pollar, T., Vessby, B., Lithell, H.,** Lipoprotein lipase activity in skeletal muscle is related to insulin sensitivity. *Arterioscler Thromb* 11: 11992-1203, 1991.

72. **Chait, A., Bierman, EL., Alberts, JJ.,** Low density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts: mechanism of insulin-induced stimulation. *J Clin Invest* 64: 1309-1319, 1979.

73. **Deckelbaum, RG., Granot, E., Oschry, Y., Rose, L., Eisenberg, S.,** Plasma triglyceride determines structure-composition in low and high density lipoproteins, *Arteriosclerosis* 4:225-231, 1984.

74. **Eisenberg, S.,** High density lipoprotein metabolism. *J lipid Res* 25: 1017-1058, 1984.

75. **Krotkiewski, M., Björntorp, P., Sjostorm, L., Smith, U.,** Impact of obesity on metabolism in men and women: importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 72: 1150-1162, 1983.

76. **Evans, DJ., Hoffman, RG., Kalkhoff, RK., Kissebah, AH.,** Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Met* 57: 304-310, 1983.

77. **Friedel, KE., Jones, RE., Hannan, CJ., Plymate, SR.,** The administration of pharmacological doses of testosterone or 10-nortestosterone to normal men is not associated with increased insulin secretion or impaired glucose tolerance. *J Clin*

Endocrinol Met 62: 971-975, 1989.

78. **Friedel, KE., Hannan, CJ., Jones, RE., Plymate, SR.,** High-density lipoprotein cholesterol is not decreased if an aromatizable androgen is administered. *Metabolism* 39: 69-74, 1990.

79. **Soler, JT., Folsom, AR., Kaye, SA., Prineas, RJ.,** Association of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin, and estrone with lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 9: 21-27, 1989.

80. **Haffner, SM., Dunn, JF., Katz, MS.,** Relationship of sex hormone-binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose and insulin concentrations in postmenopausal women. *Metabolism* 41:278-284, 1992.

81. **Matthews, KA., Meilahn, E., Kuller, LH., Kelsey, SF., Caggiula, AW., Wing, RR.,** Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N J Med* 321: 641-646, 1989.

82. **Wahl, PW., Walden, CE., Knopp, RH., Warnick, GR., Hoover, JJ., Hazzard, WR., Albers, JJ.,** Lipid and lipoprotein triglyceride and cholesterol interrelationships: effects of sex, hormone use, and hyperlipidemia. *Metabolism* 33: 502-508, 1984.

83. **Howard, BV., Schneiderman, N., Falkner, B., Haffner, SM., Laws, A.,** Insulin, health behaviors, and lipid metabolism. *Metabolism* 42: 25-35, 1993.

84. **Kaplan, NM.,** The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1989, 149: 1514-1520.

85. **ferrannini, E., Haffner, SM., Mitchell, BD., Stern MP.,** Hyperinsulinaemia: The key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991, 34: 416-422.

86. **Moller, DE., Flier, JS:** insulin resistance-Mechanisms, syndromes, and implications. *N. Engl. Med.* 1991, 325: 938-948.

87. **DeFronzo RA., Ferrannini E.,** A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991, 14: 173-194.

88. **Frayn, KN., Coppack, SW.,** Insulin resistance, adipose tissue, and coronary heart disease. *Clin. Sci.* 1992, 82:1-8

89. **Gwynne J:** Clinical features and pathophysiology of familial dyslipidemic hypertension syndrome. *Curr. opin. Lipidol.* 1992, 32: 215-221.

90 **Laakso, M:** Dyslipidaemias, insulin resistance and atherosclerosis. *Ann. Med.* 1992. 24: 505-509.

91. **Temple, RC., Clark P., Schneider, A., Nagi, DK., Yudkin, JS., Hales, CN.,** Radioimmunoassay may overestimate insulin in non-insulin-dependent diabetic. *Clin. Endocrinol.* 1990; 32: 689-693.

92. **Temple, RC., Carrington, CA., Luzio, SD., Owens, DR., Schneider, AE., Sobey, WJ., Hales, CN.,** Insulin deficiency in non-insulin dependent diabetes. *Lancet* 1989; II: 293-295.166-180.
93. **Porte, D.,** Banting lecture 1990, β cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes*. 1991;
94. **Ward WK, la Cova, EC, Pacquette, TL, Beard, JC., Wallum, BJ., Porte, D.,** Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in type II (Non-insulin-dependent) diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetologia*. 1987; 30: 698-702.
95. **Yoshioka, N., Kuzuya, T., Matsuda, A., Taniguchi, M., Iwamoto, Y.,** Serum proinsulin levels at fasting and after oral glucose load in patients with type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1988; 355-360.
96. **Saad, M.F., Kahn, SE., Nelson, RG., Pettitt, DJ., Knowler, WC., Schwarz, MW., Kowalyck, S., Bennett, PH., Porte, D.,** Disproportionately elevated proinsulin in pima indians with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 1990; 70: 1247-1253.
97. **Davies, MJ., Metcalf, J., Gray, IP., Ray, JL., Hales, CN.,** Insulin deficiency rather than hyperinsulinemia in newly diagnosed type II diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1993; 10: 305-312.
98. **Reaven, GM., Chen, YDI., Hollenbeck, CB., Hsueh WHH., Ostrega, D., Polonsky, S.,** Plasma insulin, C-peptide and proinsulin concentrations in obese and non-obese individuals with varying degrees of glucose intolerance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76:44-48.3.(101)
99. **Haffner, SM., Bowsher, RR., Hazuda, HP., Mitchell, BD., Mykkänen, L., Valdez, RA., Monterossa, A., Stern, MP.,** Proinsulin and specific insulin concentrations in high and low risk populations for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. In press.
100. **Davies, M., Rayman, G., Gray, IP., Day, JL., Hales, CN.,** Insulin deficiency and increased plasma concentrations of intact and 32/33 split proinsulin in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabet. Med.* 1993; 10: 313-320.
101. **Nagi, DK., Hendra, TJ., Tyle, JH., Cooper, TM., Temple, RC., Clarck, PMS., Schneider, AG., Hales, CN., Yudkin, JS.,** The relationships of concentrations of insulin, intact proinsulin, and 32/33 split proinsulin with cardiovascular risk factors in type II (non-insulin dependent) diabetic subjects. *Diabetologia*. 1990; 33:532-537.
102. **Haffner, SM., Mykkänen, L., Stern, MP., Valdez, RA., Heissenman, JA., Bowsher, RR.,** Relationship of proinsulin and insulin to cardiovascular risk factors in non-diabetic subjects. *Diabetes*. 1993;42:1297-1302.

103. **Modan, M., Halkin, H., Lusky, A., Eshkol, A., Shefi, M., Shitrit, A., Fushs, Z.**, Hyperinsulinemia, a link between hypertension, obesity, and glucose. *J. Clin. Invest.* 1985; 75: 807-817.
104. **Zavaroni, I., Bonora, E., Pagliara, M., Dall'aglio, E., Luchetti, L., Buonanno, G., Bonati, PA., Bergzari, Gnudi L., Passeri, M., Reaven, G.**, Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N. Eng. J. Med.* 1989; 320: 702-706.
105. **Orchard, TJ., Becker, DJ., Bates, M., Kuller, LH., Drash, AL.**, Plasma insulin and lipoprotein concentrations: an atherogenic association? *Am. J. Epidemiol.* 1983; 118:326-337.
106. **Haffner, SM., Fong, D., Hazuda, HP., Pugh, JA., Patterson, JK.**, Hyperinsulinemia: upper body adiposity and cardiovascular risk in non-diabetics. *Metabolism.* 1988; 37: 338-345.
107. **Haffner, SM., Mykkänen, L., Rodolfo, AV., Stern MP.**, Evaluation of two insulin assays in insulin resistance syndrome (Syndrome X) *Arteriosc. Thromb.* 1994; 14: 1430-1437.
108. **Thompson, WD., Smith, EB.**, Atherosclerosis and the coagulation system. *J. Pathol.* 1989; 159: 97-106.
109. **Shaw, DA., Mc Naughton, D.**, Relationship between blood fibrinolytic activity and body fatness. *Lancet.* 1963; i: 352-354.
110. **Ogston, DM., Andrew, GM.**, Fibrinolysis in obesity. *Lancet* 1964; i: 1205-1207.
111. **Hamsten, A., Defaire, U., Walldius, G., Dahlen, G., Szamosi, A., Landov, C., Blomback, M., Wiman, B.**, Plasminogen activator inhibitor in plasma: Risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; ii: 3-9.
112. **Gram, G., Jespersen, J., Kluft, C., Rijken, DC.**, On the usefulness of fibrinolysis variables in the characterization of a risk group for myocardial reinfarction. *Acta. Med. Scand.* 1987; 221: 149-153.
113. **Galloway, JA., Hooper, SA., Spradlin, CT., Howey, DC., Frank, BH., Bowsher, RR., Anderson, JH.**, Biosynthetic human proinsulin: review of chemistry, in vitro and in vivo receptor binding, animal and human pharmacology studies, and clinical trial experience. *Diabetes Care.* 1992; 15: 666-692.
114. **Thomas, KN., Hirfumi, S., Satoshi, F., Burton, ES.**, Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation.* 1995;91: 764-770.
115. **Monnier, L., Barjon, JN., Percheron, C., Colette, C.**, Les anomalies lipidiques chez le diabétique. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1991; 3:211-20
116. **Reaven, GM.**, Syndrome X . *Clinical Diabetes* March/April 1994, (Feature

article):32-36.

117. **Cambien, F., Warnet, JM., Eschwege, E., Jacqueson, A., Richard, JL., Rosslin, G.,** Body mass, blood pressure, glucose and lipids. Does plasma insulin explain their relationships? *Atherosclerosis* 1987; 7: 197-202

118. **Reaven, GM.,** Relationship between insulin resistance and hypertension. *Diabetes Care* 14:33-38. 1991

119. **Deprés, JP.,** Abdominal obesity as component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993; 9:452-459.

120. **Deprés, JP., Moorjani, S., Lupien, PJ., Trembly, A., Nadeau, A., Bouchard, C.,** Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10:497-511.

121. **Reaven, GM., Chen, YDI., Jeppesen, J., Maheux, P., Krauss, RM.,** Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J clin Invest* 1993, 92: 141-146.

122. **Selby, JV, Austin, MA., Newman, B., Zhang, D., Quesenberry, CDJr, Mayer, EJ., Kraus, RM.,** LDL subclass phenotypes and the insulin resistance syndrome in women. *Circulation* 1993; 88:381-387.

123. **Solymoss, C., Marcil, M., Wesolowska, E., Gilfix, B., Lesperance, J., Campeau, L.,** Relation of coronary artery disease in women <60 years of age to the combined elevation of serum lipoprotein (a) and total cholesterol to High-Density Cholesterol ratio. *Am J Cardiol* 1993; 72:1215-1219.

124. **Juhan-Vague, I., Alessi, MC., Vague, P.,** Increased plasma plasminogen activator inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 1991, 34: 457-462.

125. **Pyörälä, K.,** Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: Results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1972; 2:131-141.

126. **Ducimitière, P., Eschwege, E., Papoz, L., Richard, JL., Claude, JR., Rosselin, GE.,** Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in middle-aged population. *Diabetologia* 1980; 19:205-210.

127. **Welborn, TA., Wearne, K.,** Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentration. *Diabetes Care* 1979; 2: 154-160

128. **Manninen, V., Tenkanen, L., Koskinen, P., Huttinen, JK., Mänttari, M., Heinon, OP., Frick, MH.,** Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85:37-47.

129. **Assman, G., Schulte, H.,** Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence atherosclerotic coronary heart disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol*, 1992; 70:733-737.
130. **Lindahl, B., Asplund, K., Hallmans, G.,** High serum insulin, insulin resistance and their associations with cardiovascular risk factors. The Northern Sweden MONICA Population Study. *J Intern Med* 1993; 234: 263-270.
131. **Mykänen, L., Laakso, M., Pyörälä, K.,** High plasma insulin level associated with coronary heart disease in the elderly, *Am J Epidemiol* 1993; 137:1190-1202
132. **Pan, XR., Hu, YH., Li, GW, Liu, PA., Bennett, PH., Howard, BV.,** Impaired glucose tolerance and its relationship to ECG-indicated coronary heart disease and risk factors among chine. *Diabetes Care* 1993; 16:150-156.
133. **Juhan-Vague, I., Alessi, MC.,** Plasminogen activator inhibitor 1 and atherosclerosis. *Thromb Haemost* 1993; 70:138-143.
134. **Potter Van Loon, BJ., Klufft, C., Radler, JK., Blankenstein, MA., Meinders, AE.,** The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism* 1993; 42:945-949.
135. **Laakso, M:** Dyslipidaemias, insulin resistance and atherosclerosis. *Ann. Med.* 1992. 24: 505-509.
136. **Lemieux, S., Deprés, JP., Nadeau, A., Prud'home D., Trembly, A., Bouchard, C.,** Heterogenous glycaemic and insulinaemic responses to oral glucose in nondiabetic men: Interactions between duration of obesity, body fat distribution and family history of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35:653-659.
137. **Jensen, MD., Haymond, MW., Rizza, RA., Cryer, PE., Miles, PE.,** Influence of body fat distribution on free fatty acids metabolism in obesity. *L Clin Invest* 1989; 83:1168-1173.
138. **Roust, RR., Jensen, M.,** Postprandial free fatty acid kinetics are abnormal in upper body obesity. *Diabetes* 1993; 42:1567-1573.
139. **Kissbah, AH., Peiris, AN.,** Biology of regional body fat distribution: Relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5:83-109.
140. **Bijörntorp, P.,** Abdominal, obesity and the development of NIDDM. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4:615-622.
141. **Foley, JE.,** Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15:773-784.
142. **Sniderman, AD., Brown, BG., Stewart, BF., Ciabflone, K:** From familial combined hyperlipideamia to hyperapo B : Unraveling the overproduction of hepatic apolipoprotein B. *Curr Opin Lipdol* 1992; 3:137-142.

143. **Sniderman, AD., Cianflone, K.,** Substrate delivery as a determinant of hepatic apoB secretion. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:629-636.
144. **Cabezas, MC., de Brun, TWA., de Valk, HW., Shoulders, CC., Jansen, H., Erkelens, DW.,** Impaired fatty acid metabolism in familial combined hyperlipidemia. A mechanism associating hepatic apolipoprotein B overproduction and insulin resistance. *J Clin Invest* 1993; 92:160-168.
145. **Radle, PJ., Garland, PB., Hales, CN., Newsholme, EA.,** The glucose fatty acid cycle: Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; ii:785-789.
146. **Ferrannini, Barrett, EJ., Bevilacqua, S., DeFronzo, RA.,** Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983; 72:1737-1747.
147. **Felber, JP., Haesler, E.,** Metabolic origin of insulin resistance in obesity with and without type II non-insulin-dependent-diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36:1221-1229.
148. **Pederson, SB., Borglum, JD., Schmitz, O., Back, JF., Schwartz Sorensen, N., Richelsen, B.,** Abdominal obesity is associated with insulin resistance and reduced glycogen synthase activity in skeletal muscle . *Metabolism* 1993; 42:998-1005.
149. **Bijörntorp, P.,** Visceral accumulation: The missing link between psychosocial factors and cardiovascular disease? *J Intern Med* 1991; 230:195-201.
150. **Svedsen, LO., Hassager, C., Christiansen, C.,** Relationships and independence of body composition, sex hormones, fat distribution and other cardiovascular risk factors in overweight postmenopausal women. *Int J Obes* 1993; 17:459-463.
151. **Hotamisligil, GS., Shargill, NS., Spiegelman, BM.,** Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: Direct role in obesity linked insulin resistance. *Science* 1993; 259:87-90
152. **Spiegelman, BM., Choy, L., Hotamisligil, GS., Graves, RA., Tontonoz, P.,** Regulation of adipocyte gene expression in differentiation and syndromes of obesity/diabetes. *J Biol Chem* 1993; 268:6823-6826.
153. **Rossetti, L., Giaccari, A., DeFronzo, RA.,** Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13:610-630.
154. **Kahn, BB., Shulman, GI., DeFronzo, RA., Cushman, SW., Rossetti, L.,** Normalization of blood glucose in diabetic rats with phlorizin treatment reverses insulin resistant glucose transport in adipose cells without restoring glucose transport gene expression. *J Clin Invest* 1991; 87:561-570.
155. **Dimitrakoudis, D., Ramlal, T., Rastogi, S., Vranic, M., Klip, A.,** Glycemia

regulates the glucose transporter number in the plasma membrane of rat skeletal muscle. *Biochem J* 1992; 284:341-348.

156. **Marshall, S., Bacote, V., Traxinger, RR.,** Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system: Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J Biol Chem* 1991, 266:4706-4712.

157. **Robinson, KA., Sens, DA., Buse, MG.,** Pre-exposure to glucose amine induces insulin resistance of glucose transport and glycogen synthesis in isolated rat skeletal muscles. *Diabetes* 1993; 42:1333-1346.

158. **Taylor, SI., Kadowaki, T., Accili, D., Cama, A., Mckee, C.,** Mutations in insulin-receptor gene in insulin resistant patients. *Diabetes* 1990; 39:257-279.

159. **Buse, JB., Yasuda, K., Lay, TP.,** Human GLUT4/muscle-fat glucose transporter gene. Characterization and genetic variation. *Diabetes* 1992, 41:1436-1445.

160. **Almind, K., Bjrbaek, C., Vestergaard, H., Hansen, T., Eschwald, S., Pederson, O.,** Aminoacid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1993; 342:828-832.

161. **Handberg, A., Vaag, A., Vinten, J., Beck, Nielson, H.,** Decreased tyrosine kinase activity in partially purified insulin receptors from muscle of young non-obese first degree relatives of patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993, 36:668-674.

162. **Laakso, M., Edelma, SV., Brechtel, G., Baron, AD.,** Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man: A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 85:1844-1852.

163. **Laakso, M., Edelma, SV., Brechtel, G., Baron, AD.** Impaired insulin-mediated muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* 1992; 41:1076-1083.

164. **Baron, AD., Brechtel, G.,** Insulin differentially regulates systemic and skeletal muscle vascular resistance. *Am J Physiol.* 1993; 265:E61-E67.

165. **Ganrot, PO.,** Insulin resistance syndrome: Possible key role of blood flow in resting muscle. *Diabetologia* 1993; 36:876-879.

166. **Richelsen, B., Pedersen, SB., Moller-Pedersen, T., Schmitz, O., Moller, N., Borglum, JD.,** Lipoprotein lipase activity in muscle tissue influenced by fatness, fat distribution and insulin in obese females. *Eur J Clin Invest* 1993; 23:226-233.

167. **Bijörntorp, P.,** Hazards in subgroups in human obesity. *Eur J Clin Invest* 1974; 4:239-241.

168. **Bijörntorp, P.,** Abdominal obesity and the development of non-insulin-

dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4:615-622.

169. **Deprés, JP.**, obesity and lipid metabolism: Relevance of body fat distribution. *Curr. Opin Lipidol* 1991; 2:5-15.

170. **Vague, J.**, La différenciation sexuelle, facteur déterminant des femmes de l'obésité. *Presse Méd* 1947; 30:339-340.

171. **Ridray, S.**, Hyperinsulinemia and smooth muscle cell proliferation. *Int J Obes* 1995; 19; Supl:S39-S51.

172. **Brownlee, M., Cerami, A., Vlassara, H.**, Advanced glycosylated products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318:1315-21.

173. **Brownlee, M., Vlassara, H., Cerami, A.**, Non-enzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein. *Diabetes* 1985; 34:938-41.

174. **Stamler, J., Vaccaro, Neaton, JD., Wentworth, D.**, Diabetes, other risk factors and 12-years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.

175. **Burshfield, CM., Shetterly, SM., Baxter, J., Hamman, RF.**, The roles of insulin, obesity and fat distribution in the elevation of cardiovascular risk factors in impaired glucose tolerance. The San Luis Valley Diabetes study. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1101-1109.

176. **Ahn, YI, Ferrel, RE., Kamboh, MI.**, Association of lipoprotein lipase gene variation with the physiological components of the insulin-resistance syndrome in the population of the San Luis Valley, Colorado. *Diabetes Care* 1993; 16:1502-1506.

177. **Ukkola, O., Kervinen, K., Salmela, PI., Von Dickschhoff, K., Laakso, M., Kesäniemi, YA.**, Apolipoprotein E phenotype is related to macro- and microangiopathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1993;101:9-15.

178. **Haffner, SM., Valdez, RA., Hazuda, HP., Mitchel, BD., Morales, PA., Stern, MP.**, Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes* 1992, 41:715-722.

179. **Srinivasan, SR., Bao, W., Berenson, GS.**, Coexistence of increased levels of adiposity, insulin, blood pressure in young adult cohort with elevated very-low-density lipoprotein cholesterol: The Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1993, 42:170-176.

180. **Larsson, G., Spjuth, J., Ranstam, J., Vekblad, I., Saxtrup, O., Astedt, B.**, Prognostic of birth of large infant for subsequent development of maternal non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective study over 20-27 years.

Diabetes Care 1986, 9: 359-364.

181. **Flat, JP.**, Importance of nutrient balance in body weight regulation. *Diab/Met Revs* 1988; 4:571-581.

182. **Eckel; RH.**, Insulin resistance: An adaptation for weight maintenance. *Lancet* 1992, 340:1452-1453.

183. **Prentice, AM., Black, AE., Coward, WA., Davies, HL., Goldberg, GR., Murgatroyd, PR., Ashford, J., Sawyer, M., Whitehead, RG.**, High levels of energy expenditure in obese women. *BMJ* 1986, 292:983-987.

184. **Olfesky, JM., Farquhar, JW., Reaven, GM.**, Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *AM J Med* 1974; 57:551-5560.

185. **Steiner, G.**, Altering triglyceride concentration changes insulin-glucose relationships in hypertyriglyceridemic patients. Double-blind study with gemfibrozil with implications for atherosclerosis. *Diabetes Care* 1991; 14:1077-1081.

186. **Avogaro, P., Ghiselli, G., Soldan, S., Bon, GB.**, Relationship of triglycerides and HDL in hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1992; 92:79-86.

187. **Dowse, GK., Collins, VR., Alberti, GMM., Zimmet, PZ., Tuomilehto, J., Chiston, P., Gareebo, H.**, For the Mauritius Non-Communicable Disease Study Group. Insulin and blood pressure levels are not independently related in Mauritians of Asian Indian, Creole or Chinese origin. *J Hypertens.* 1993;11:297-307.

188. **Mbania, JCN., Thomas, TH., Wikinson, R., Alberti, KGMM., Taylor, R.**, Hypertension and hyperinsulinemia: A relation in diabetes but not in essential hypertension. *Lancet* 1988; 1:733-734.

189. **Jarett, RJ.**, Is insulin atherogenic? *Diabetologia*, 1988; 31:71-75.

190. **Juhan-Vague, I., Moerman, B., De Coke, F., et al.** Plasma levels for a specific inhibitor of tissue-type plasminogen activator (and urokinase) in normal and pathological conditions. *Thromb Res* 1984; 33:523-30.

191. **Vague, P., Juhan-Vague, I., Aillaud, MF., Badier, C., Viard, R., Alessi, MC., Collen, D.**, Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* 1986; 35:250-253.

192. **Juhan-Vague, I., Alessi, MC., Joly, P., Thirion, X., Vague, P., Declerc, PJ., Serradimigni, A., Collen, D.**, Plasma plasminogen activator inhibitor-1 on angina pectoris. Influence of insulin and acute phase response. *Arteriosclerosis* 1989; 9:362-67.

193. **Juhan-Vague, I., Thompson, SG., Jespersen, J.**, On behalf of the ECAT Angina Pectoris Study Group. Involvement of the hemostatic system in the insulin

resistance syndrome. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:1865-73.

194. **Felber JP., Acheson, KJ., Tappy, L.,** from obesity to diabetes. Chichester: John Wiley; 1993.

195. **Deprés, JP, Verdon, MF, Moorjani, S., Pouliot, MC., Nadeau, A, Bouchard, C, Trembly, A, Lupien PJ:** Apolipoprotein E polymorphism modifies relation of hyperinsulinemia to hypertriglyceridemia. *Diabetes* 1993, 41: 1474-1481.

196. **Haffner, SM., Valdez, RA., Hazuda, HP., Mitchell, BD., Morales, PA., Stern, MP.,** Disproportionately increased pro-insulin levels are associated with resistance insulin syndrome. *J Clin Endoc Metab* 1994, 46:327-334.

197. **Srinivasan, SR., Bao, W., Berenson, GS.,** Coexistence of increased levels of adiposity, insulin, and blood pressure in a young adult cohort with elevated Very-Low-Density lipoprotein cholesterol: The Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1993, 42: 170-176.

198. **Larson, G., Spjuth, J., Ranstam, J, Vickbladh, I., Saxtrup, O., Astedt, B.,** Prognostic significance of birth of large infant for subsequent development of maternal non-insulin-dependent diabetes mellitus. A prospective study over 20-27 years. *Diabetes Care* 1986, 9:359-364.

Keith:

199. **Felber, JP., Acheson, KJ., Tappy, L.,** From obesity to diabetes, pp. 302. Chichester: Wiley, 1993.

200. **Flat, JP.,** Dietary fat, carbohydrate balance, and weight maintenance: effects of exercise. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:296-306.

201. **Trembly, A., Deprés, JP., Thériault, G., Fournier, G., Bouchard, C.,** Effect of long-term overfeeding on energy expenditure in humans. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:857-862.

202. **Flat, JP., Acheson, KJ., Jéquier, E.,** Effects of dietary fat on post-prandial substrate oxidation and on carbohydrate and fat balances. *J Clin Invest* 1985; 76:1019-1024.

203. **Schultz, Y., Trembly, A., Weinsier, RL., Nelson K.,** Role of fat oxidation in the long-term stabilization of body weight in obese women. *Am J Clin Nutr* 1985; 42:69-82.

204. **Deprés, JP., Nadeau, A., Ferland, M., Moorjani, S., Lupien, PJ., Thériout, G., Pinault, S., Bouchard, C.,** Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue and distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989; 38:304-309.

205. **Peiris, AN., Sothman, MS., Hennes, MI., Lee, MB., Wison, CR., Gustafson, MB., Kissbah, AH.,** Relative contribution of obesity and body fat

distribution to alterations in glucose insulin homeostasis: predictive values of selected indices in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:758-764.

206. **Groop, LC., Bonadonna, RC., Simonson, DC., Petredes, AS., Shank, M., DeFronzo, RA.,** Effect of insulin on oxidative and nonoxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am J Physiol*. 1992; 263:E79-E84.

207. **Fisher, LA., Rivier, J., Rivier, C., Spiess, C., Vale, W., Brown, MR.,** Corticotropin-releasing factor(CRF): Central effects on mean arterial pressure and heart rate in rats. *Endocrinology* 1982; 110:2222-2224.

208. **Brown, MR., Fisher, LA.,** Corticotropin-releasing factor: effects on the autonomic nervous system and visceral systems. *Fed Proc* 1985; 44:243-248.

209. **Bern, C., Fagius, J., Pollare, T., Hemijdahl, P.,** The sympathetic response to euglycemic hyperinsulinemia. *Diabetes* 1992; 35:873-879.

210. **Swinburn, B., Nyomba, BL., Saad, MF., Zurlo, F., Raz, I., Knowler, WC., Lillioja, S., Bogardus, C., Ravussin, E.,** Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in prima Indians. *J Clin Invest* 1991; 88:168-173.

211. **Tremblay, A., Deprés,JP., Maheux, J., Pouliot, MC., Nadeau, A., Moorjani, S., Lupien, PJ., Bouchard,C.,** Normalization of the metabolic profile in obese women by exercise and a low fat diet. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23:1326-1331.

212. **Salomaa, V., Sinson, V., Kark, JD., Folsom, AR., Davis, CE., Wu, KK.,** Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis: The ARIC Study. *Circulation* 1995; 91:284-290.

213. **Juhan-Vague, I., Pyke, SDM., Alessi, MC., Jespersen, J., Haverkate, F., Thompson, SG.,** Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. On behalf of the ECAT Study Group. *Circulation* 1996; 94:2057-2063.

214. **Pearson, TA., Kramer, EC., Solez, k., Heptinstall, RH.,** The human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 1977; 86:657-664.

215. **Roberts, WC.,** The status of the coronary arteries in fatal ischemic heart disease. *Cardiovasc Clin* 1975; 7:1-24.

216. **Kahn, CR.,** Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 43:1066-1084, August 1994.

217. **Wendorf, M., and Goldfine, ID.,** Archaeology of NIDDM: Excavation of the «thrifty» genotype. *Diabetes* 40:161-165, February 1991.

218. **Lucia, P., et al.** *Diabetologia* 39:1190-1195, October 1995.[PC-1 and muscle insulin receptor kinase]

219. **Youngren, JF., Goldfine, ID.,** The molecular basis of insulin resistance. *Sc Med* 1997; 4:18-27

220. **Gökhan, S., Hotamisligil et al.** IRS-1 inhibition of the insulin receptor. *Sc.* 271:665-668, February 2, 1996.
221. **Moller, ED., et al.** Tyrosine kinase-deficient transgenic mice. *Endocrinology* 1996; 137:2397-2405.
222. **Bijöntrop, P.,** Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat. *Nutrition* 1990; 5:131-137.
223. **Brindley, DN.,** Neuroendocrine regulation and obesity. *Int J Obesity* 1992; 16:S75-S79.
224. **Arase, K., York, DA., Shimizu, H., Shargill, N., Bray, GA.,** Effects of corticotropin-releasing factor on food intake and brown adipose tissue thermogenesis in rats. *Am J Physiol.* 1988; 255: E255-E259.
225. **Brindley, DN.,** Role of glucocorticoids and fatty acids in the impairment of lipid metabolism observed in the metabolic syndrome. *Int J Obesity* 1995; 19 suppl. 1:S69-S75.
226. **Brindley, DN., Rolland, Y.,** Possible connections between stress, diabetes, obesity, hypertension, and altered lipoprotein metabolism that may result in atherosclerosis. *Clin Sci* 1989;77:453-461.
227. **Reaven, GM.,** Are insulin resistance and/or compensatory hyperinsulinemia involved in the etiology and clinical course of patients with hypertension? *Int J Obesity* 1995; 19, Suppl.1:S2-S5.
228. **Ferrannini, E., Buzzigoli, G., Bonadonna, R., Giorico, MA., Oleggini, M., Graziadei, L., Pedrinelli, R., Brandi, L., Bevilacqua.** Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med* 1987; 317: 350-357.
- 229- **Shen, DC., Shieh, S-M., Fuh, M., Wu, D-A., Chen, Y-DI., Reaven, GM.,** Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:580-583.
230. **Pollar, T., Lithel, H., Bern, C.,** Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39:167-174.
231. **Falker, B., Hulman, S., Kushner, H.,** Insulin-stimulated glucose utilization and borderline hypertension in young adult blacks. *Hypertension* 1993; 22:18-25.
232. **Olfesky, JM., Farquhar, JW., Reaven GM.,** Effects of weight reduction on obesity : Studies of carbohydrate and lipid metabolism. *J Clin Invest* 1974; 53:64-76.
233. **Collins, R., Peto, R., MacMahon, S., Hebert, P., Fiebach, NH., Eberlein, NK., Godwin, J., Qisilbash, N., Taylor, JO., Hennkens, CH.,** Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, Pt. 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-838.

234. **Sheu, WH-H., Jeng, C-Y., Shieh, SM., Fuh, MMT., Shen, DDC., Chen, Y-DI., Reaven, GM.,** Insulin resistance and abnormal electrocardiograms in patients with high blood pressure. *Am J hypertension* 1992; 5:444-448.
335. **Olfesky, JM., Farquhar, JW., Reaven GM.,** Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Amer J Med* 1974; 57:551-560.
236. **Laws, A., Reaven, GM.,** Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Int Med* 1992; 231:25-30.
237. **Shieh, S-M., Shen, M., Fuh, MMT., Chen, Y-DI., Reaven, GM.,** Plasma lipid and lipoprotein concentrations in Chinese males with coronary artery disease, with and without hypertension. *Atherosclerosis* 1987; 67:49-55.
238. **MacMahon, SW., MacDonald, GJ., Blacket, RB.,** Plasma lipoprotein levels in treated and untreated hypertensive men and women. *Arteriosclerosis* 1985; 5:391-396.
239. **Ferrari, P., Weidmann, P., Shaw, S., Giachino, D., Riesen, W., Alleman, Y., Heynen, G.,** Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91:589-596.
240. **Faccini, F., Chen, Y-DI., Clingbeared, C., Jeppesen, J., Reaven, GM.,** Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5:694-699.
241. **Miller, GJ., Miller, NE.,** Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischemic heart-disease. *Lancet* 1975; 1:16-19.
242. **Castelli, WP.,** The triglyceride issue: A view from Framingham. *Am Heart J* 1986; 112:432-440.
243. **Dowse, GK., Collins, VR., Alberti, KGMM., Zimmet, PZ., Tuomilehto, J., Chitson, P., Gareeboo, H.,** Insulin and blood pressure levels are not independently related in Mauritians of Asian Indian, Creole or Chinese origin. for the Mauritius Non-Communicable Disease Study Group. *J Hypert* 1993; 11:297-307.
244. **Walsh, BW, Schiff, I., Rosner, B., Greenberg, L., Ravnica, V., Sacks, F.,** Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Eng J Med* 1991; 325:1196-204.
245. **Williams, JK., Adams, MR., Klopfenstein HS.,** Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81:1680-1687.
246. **Sacks, FM., Walsh, BW.,** The effects of reproductive hormones on serum lipoproteins: Unresolved issues in biology and clinical practice. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592:272-85.
247. **Kerin, O.,** Obesity and diabetes in «the land of milk and honey» diabetes /

Metabolism Reviews 8:373-388, 1992

248. **Taskinen, MR.**, Strategies for the diagnosis of metabolic syndrome. *Curr Opin lipidol* 1993; 4:434-43.

249. **Nestler, JE.**, Assessment of insulin resistance. *Sci Med* 1994; 1:58-67.

250. **Smith, SJ., Cooper, JR., Henderson, LO., Hannon, WH.**, An international collaborative study on standardization of apolipoproteins A-1 and B. Part 1. Evaluation of a lyophilized candidate reference and calibration material. *Clin Chem* 1987; 33:2240-2249.

251. **Warnick, GR., Benderson, J., Albers, JJ.**, Dextran Sulfate-MgCl₂ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein-cholesterol. *Clin Chem* 1982; 28:1379-1388.

252. **Friedwald, WT., Levey, RI., Fredrickson, DS.**, Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.

253. **World Health Organization** criteria for the diagnosis of acute myocardial infarction. Proposal for the multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease. Geneva Cardiovascular Disease Unit of World Health Organization 1981.

254. **L'espérance, J., Saltiel, J., Petitclercq, R., Bourassa, MG.**, Angulated views in the sagittal plane for improved accuracy of cinecoronary angiography. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 1974; 121:565-574.

255. **Deprés, JP., Lemieux, S., Lamarche, B., Prud'homme, D., Moorjaani, S., Brun, L-D., Gagné, C., and Lupien, PJ.**, The insulin resistance-dyslipidemic syndrome: Contribution of visceral obesity and therapeutic implications. *Int J Obes* 1995, 19;Suppl1:S79-S86.

256. **Genest, J., jr**, Guide du médecin pour le traitement des dyslipoprotéinémies. STA Communications, Montréal, Québec, 1990.

257. **Coppack, SW., Fisher, RD., Frayn, KN., Gibbons, GF., Humphreys, SM., McDonough, MJ., Potts, JL., Frayn, KN.**, Postprandial Substrate deposition in human forearm and adipose tissues in vivo. *Clin Sci* 1990, 79:339-348.

258. **Kissbah, AH., Adams, PW., Wynn, V.**, Inter-relationships between insulin secretion and plasma free fatty acid and triglyceride transport kinetics in maturity onset diabetes and the effect of phenethylbiguanide (phenformin). *Diabetologia* 1974, 10:119-130.

259. **Byrne, KN., Brindle, NPJ., Hales, CN.**, Interaction of non-esterified fatty acid and insulin in control of triacylglycerol secretion by Hep G2 cells. *Biochem J* 1991, 280:99-104.

260. **Coppack, SW., Fisher, RD., Frayn, KN., Gibbons, GF., Humphreys,**

- SM., Kirk, MJ., Potts, JL., Hokaday, TDR.,** Adipose tissue metabolism in obesity: action in vivo before and after a mixed meal. *Metabolism* 1992, 41: 264-272.
261. **Solymoss, BC.,** Athérosclérose. Notes de cours - MMD 2104 - pathologie générale. Département de pathologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, 3ème trimestre 1992.
- 262- **Gurr,MI., James, AT.,** Lipide biochemistry: an introduction. Chapman and Hall, London, 1968.
- 263- **Mosoro, EJ.,** Physiological chemistry of lipids in mammals. W.B. Saunders, Philadelphia, 1968.
- 264- **Lévy, E.,** Hyperlipidémie. Athérosclérose. Notes de cours - NUT 6641 - Nutrition et maladie II. Département de nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal, Hiver 1990
- 265- **Schwarz, D.,** La recherche épidémiologique: pathologie industrielle, approche épidémiologique. Ph. Lazard éd., Flammarion, Paris, 1979.
- 266- **Friedman, GD.,** Primer of epidemiology, McGraw-Hill Book Company, New York, 1987.
- 267- **Bierman, EL:** Aging and atherosclerosis, in principles of geriatric medicine, R. Andres et al (eds). New York, McGraw_Hill, 1985, p42.
- 268- **Wiggins, MA., Gibbons, GF.:** The lipolysis/Esterification cycle of hepatic triacylglycerol. Its role in the secretion of very low density lipoprotein and its response to hormones and sulphonylureas. *Biochem J* 1992, 284:457-462.
- 269- **O’dea, K.,:** Obesity and diabetes in “the land of milk and honey”. *Diabetes/ metabolism Rev* 1992,8:373-388.
- 270- **Semenkovich, CF.,** Heinecke, JW: Perspectives in diabetes, The mystery of diabetes and atherosclerosis: time for a new plot. *Diabetes* 1997, 46:327-334.
- 271- **Ginsberg, HN.,:** Synthesis and secretion of apolipoprotein B from cultured liver cells. *Curr Opin Lipidol* 1995, 6:275-280.