

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Stabilité des caractéristiques de sujets métaboliquement  
obèses de poids normal (MONW) dans une cohorte  
de jeunes femmes sur une période d'un an

Par  
Florence Conus

Département de kinésiologie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Ph.D.  
en Sciences de l'activité physique

Novembre 2008

© Florence Conus, 2008



GV  
201  
084  
2009  
V-003

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :  
Stabilité des caractéristiques de sujets métaboliquement  
obèses de poids normal (MONW) dans une cohorte  
de jeunes femmes sur une période d'un an

présentée par :  
Florence Conus

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

François Prince  
président-rapporteur

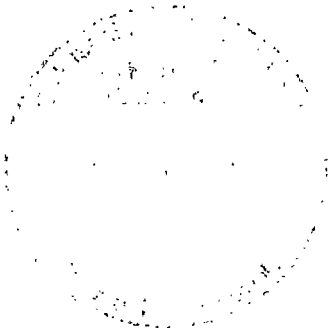
François Péronnet  
directeur de recherche

Dominique Garrel  
codirecteur

Raynard Bergeron  
membre du jury

Pascal Imbeault  
examineur externe

Jacques Bélair  
représentant du doyen de la FES



## Résumé

La prévalence du syndrome métabolique est particulièrement importante chez les sujets obèses, mais on retrouve également des anomalies métaboliques chez des sujets de poids normal. Ruderman a proposé en 1981 que ces individus étaient à risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires et qu'ils étaient caractérisés par une résistance à l'insuline, une hypertriglycémie et une hypertension artérielle même s'ils ont un indice de masse corporelle normal. Il a désigné ces sujets par le terme « métaboliquement obèse de poids normal » (MONW). Compte tenu des différences de critères utilisés dans les publications pour identifier ces sujets, la prévalence de cette condition peut varier entre cinq et 45 % de la population générale. Dans une cohorte de 96 femmes de poids normal âgées de 18 à 34 ans, nous avons identifié 12 sujets MONW par une plus faible sensibilité à l'insuline représentée par l'index HOMA. Dans cette cohorte, ainsi que dans le travail de revue de littérature que nous avons effectué, nous avons observé que ces sujets sont généralement caractérisés par une adiposité abdominale et viscérale plus importante, un profil lipidique athérogène, une plus haute pression artérielle et une plus faible dépense énergétique liée à l'activité physique. Nous avons également évalué la stabilité de la condition MONW sur une période d'un an lorsque les sujets MONW sont identifiés à partir du HOMA. Cette condition ne semblait pas être stable une année plus tard et ceci en partie à cause de l'importante variabilité des concentrations plasmatiques d'insuline. En effet, seulement 36 % des sujets MONW étaient également identifiés comme tel après une année et les changements de classification entre les sujets MONW et non-MONW n'étaient que peu reliés à des changements de style de vie, de composition corporelle et de profil lipidique. Suite aux travaux de De Lorenzo, le pourcentage de tissu adipeux total a ensuite été utilisé comme critère d'identification des sujets MONW afin d'observer si la classification des sujets était alors plus stable. La classification des sujets en fonction d'un

pourcentage de tissu adipeux > 30 % était stable sur une période d'un an, mais les sujets MONW ne présentaient pas une sensibilité à l'insuline ou un profil lipidique très différent des sujets témoins.

Mots clés : athérosclérose, syndrome métabolique, sensibilité à l'insuline, profil athérogénique, activité physique, NWO.

## **Abstract**

The prevalence of the metabolic syndrome is particularly high in obese individuals but normal weight subjects could also present metabolic abnormalities. In 1981, Ruderman suggested that, despite a normal body mass index, these subjects had higher risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease and were characterised by insulin resistance, hypertriglyceridemia and hypertension. The “metabolically obese normal weight” (MONW) term was chosen for these subjects. As no consensus exist regarding criteria for identifying MONW subjects, the prevalence of the MONW syndrome range between five to 45 %. In a cohort of 96 female subjects between 18 and 35 years old, we identified 12 MONW subjects based on insulin sensitivity as assessed by the HOMA index. In this cohort, as well as in the literature we reviewed, we observed that MONW subjects displayed a higher abdominal and visceral adiposity, an atherogenic lipid profile, a higher blood pressure and lower physical activity energy expenditure. We also evaluated the stability of the MONW condition over a one-year period. This condition, identified by the HOMA index, was not stable due to large variability in plasma insulin concentration. Indeed, only 36 % of MONW subjects were still identified in this category after one year and changes in MONW status were only weakly related to changes in lifestyle, body composition, and blood lipid profile. Based on De Lorenzo work, the percentage body fat was then used as a criterion to identify MONW subjects in order to asses whether this condition will be more stable over a one-year period. This classification based on a percent total body fat > 30 % was stable over a one-year period, but MONW subjects did not present a lipid profile or an insulin sensitivity markedly different from non-MONW subjects.

Key words : atherosclerosis, metabolic syndrome, insulin sensibility, atherogenic profile, physical activity, NWO.

## Table des matières

Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des sigles et abréviations .....	viii
Remerciements.....	xi
Introduction.....	1
Recension des écrits.....	4
- L'athérosclérose .....	4
1. Définition.....	4
2. Physiopathologie .....	5
2.1 Formation de stries lipidiques (« fatty streak »).....	5
2.2 Recrutement des leucocytes.....	5
2.3 Formation de cellules spumeuses (« foam cell ») .....	7
2.4 Prolifération des cellules musculaires lisses .....	7
3. Facteurs de risque .....	7
3.1 Dyslipidémies .....	10
3.1.1 Hypercholestérolémie.....	12
3.1.2 Taux élevé de LDL .....	14
3.1.3 Faible taux de HDL.....	15
3.1.4 Hypertriglycéridémie.....	16
3.1.5 Les acides gras libres .....	17
3.1.6 Les apolipoprotéines .....	18
3.2 Obésité.....	20
3.2.1 La leptine.....	21
3.2.2 L'adiponectine .....	22
3.2.3 La résistine .....	23
3.2.4 L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1).....	23
3.2.5 La protéine C réactive (CRP) .....	24
3.2.6 Le facteur de nécrose tumoral- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) .....	24
3.2.7 Les interleukines .....	25
3.3 Diabète de type 2 .....	27
3.4 Hypertension artérielle .....	30
3.5 Sédentarité.....	32
3.5.1 Effets néfastes de la sédentarité.....	33
3.5.2 Effets protecteurs de l'activité physique.....	34
3.6 Nutrition.....	43
3.6.1 Effets nutritionnels sur la physiopathologie de l'athérosclérose .....	44
3.6.2 Effets nutritionnels sur les facteurs de risque de l'athérosclérose.....	47
3.7 Tabac .....	52
3.8 Facteurs de risque non modifiables .....	53

3.8.1 Âge .....	54
3.8.2 Sexe .....	54
3.8.3 Ethnie .....	56
3.8.4 Hérité .....	57
3.9. Agents pathogènes .....	59
3.10 Autres paramètres impliqués dans le développement de l'athérosclérose .....	59
4. Syndrome métabolique .....	60
4.1 Différentes définitions .....	61
4.2 Prévalence .....	65
4.3 Pouvoir prédictif du syndrome métabolique .....	68
- Le « syndrome » MONW .....	70
1. Introduction .....	70
2. Article 1 : Characteristics of metabolically obese normal weight (MONW) subjects .....	72
3. Nouvelles données .....	96
4. Le « syndrome NWO » .....	98
 Articles.....	101
- Article 2 : Metabolic and Behavioral Characteristics of Metabolically Obese, But Normal Weight (MONW) Women.....	101
- Article 3 : Stability of the MONW condition: a one-year longitudinal study in young women.....	136
- Article 4: Prevalence of the Normal Weight Obese (NWO) condition in young women: characteristics and stability over a one-year period.....	156
 Discussion .....	177
- Caractéristiques des MONW .....	177
- Évolution des sujets MONW .....	181
- Les sujets NWO .....	182
- Limitations et perspectives futures .....	183
 Références .....	viii



**Liste des tableaux**

Tableau I : Classifications des facteurs/marqueurs de risque de l'athérosclérose .....	9
Tableau II : Caractéristiques des différentes lipoprotéines .....	13
Tableau III : Critères du syndrome métabolique selon diverses organisations .....	63

**Liste des figures**

Figure 1 : Développement de la plaque athéromateuse.....	6
Figure 2 : Métabolisme des lipoprotéines.....	11
Figure 3 : Voies sollicitées en cas d'hyperglycémie .....	28

## Liste des sigles et abréviations

<b>Abréviation</b>	<b>Français</b>	<b>Anglais</b>
AACE	Association américaine des endocrinologues cliniques	American association of clinical endocrinologists
ACE	Collège américain d'endocrinologie	American college of endocrinology
AHA	Association américaine pour le cœur	American heart association
AMPK	Protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate	AMP-activated protein kinase
apo	Apolipoprotéine	Apolipoprotein
ARIC	Étude sur les risques d'athérosclérose dans les communautés	Atherosclerosis risk in communities study
ARN	Acide ribonucléique	Ribonucleic acid
CRP	Protéine C réactive	C-reactive protein
GAD	Décarboxylase d'acide glutamique	Glutamic acid decarboxylase
EGIR	Groupe européen pour la recherche sur la résistance à l'insuline	European group for the study of insulin resistance
eNOS	Synthase endothéliale d'oxyde nitrique	Endothelial nitric oxide synthase
GLUT	Transporteur de glucose	Glucose transporter
HDL	Lipoprotéines de haute densité	High-density lipoprotein
HMW	Haut poids moléculaire	High molecular weight
HOMA	Model d'évaluation de	Homeostasis model

	l'homéostasie	assessment
HTA	Hypertension artérielle	Hypertension
IDF	Fédération internationale du diabète	International diabetes federation
IDL	Lipoprotéine de densité intermédiaire	Intermediate density lipoprotein
IFG	Glycémie à jeun altérée	Impaired fasting glucose
IGT	Tolérance au glucose altérée	Impaired glucose tolerance
IL	Interleukine	Interleukin
IMC / BMI	Indice de masse corporelle	Body mass index
LADA	Diabète auto-immun latent de l'adulte	Latent autoimmune diabetes in adults
LCAT	Lécithine-cholestérol acyltransférase	Lecithin-cholesterol acyltransferase
LDL	Lipoprotéine de base densité	Low-density lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotéine(a)	Lipoprotein(a)
LPL	Lipoprotéine lipase	Lipoprotein lipase
MCV /CVD	Maladies cardiovasculaires	Cardiovascular disease
MHO	Individu obèse métaboliquement en santé	Metabolically healthy obese
MONW	Individu de poids normal et métaboliquement obèse	Metabolically obese normal weight
MTHFR	Méthyltétrahydrofolate réductase	Methylenetetrahydrofolate reductase
NCEP ATP III	Programme national d'éducation sur le cholestérol (États-Unis) comité III de traitement des	National cholesterol education program adult treatment panel III

	adultes	
NHANES	Étude nationale sur la santé et la nutrition (États-Unis)	National health and nutrition examination survey
NHLBI	Instituts nationaux pour le cœur, poumon et sang	National heart, lung, and blood institute
NO	Oxyde nitrique	Nitric oxide
NWO	Individus obèses de poids normal	Normal weight obese
OMS / WHO	Organisation mondiale de la santé	World health organization
PAI-1	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1	Plasminogen activator inhibitor-1
PCOS	Syndrome des ovaires polykystiques	Polycystic ovary syndrome
TNF- $\alpha$	Facteur de nécrose tumorale alpha	Tumor necrosis factor-alpha
tPA	Activateur tissulaire du plasminogène	Tissue plasminogen activator
VLDL	Lipoprotéine de très basse densité	Very low-density lipoprotein
WAVE	Étude angiographique des femmes avec vitamines et œstrogènes	Women's angiographic vitamin and estrogen study

## Remerciements

Résilience : Aptitude à faire face avec succès à une situation représentant un stress intense en raison de sa nocivité ou du risque qu'elle représente, ainsi qu'à se ressaisir, à s'adapter et à réussir à vivre et à se développer positivement en dépit de ces circonstances défavorables.

*Le grand dictionnaire terminologique, Office québécois de la langue française*

On a déjà dit de moi que je possédais cette aptitude et on m'a même citée comme un exemple de résilience. Si j'accepte le compliment, je dois reconnaître que j'ai eu la chance qu'on me laisse utiliser cette aptitude. Dr. Péronnet, vous m'avez donné la chance de me sortir d'une situation délicate, vous m'avez dirigée, aidée, encadrée. Je retiens votre sens des valeurs, votre éthique de travail, votre optimisme. Je vous remercie sincèrement pour m'avoir permis de travailler avec vous et pour votre implication dans tout ce que nous avons entrepris.

Je sais que je n'ai pas développé cette aptitude à la résilience toute seule, elle est là depuis déjà plusieurs années et on m'a donné un très bon exemple. Papa et maman, vous m'avez toujours appris à aller de l'avant, à utiliser ce qu'il a de positif dans une situation pour atteindre mon objectif. Vous m'avez encouragée à m'accrocher, à être combative dans les épreuves et aussi à savourer les réussites ! Vous avez vécu chacune de mes étapes comme si vous étiez avec moi alors que 6000 km nous séparaient. Je vous dois la chance d'être venue étudier à Montréal et toutes les réalisations que j'y ai faites. Je vous aime très fort et je vous serais éternellement reconnaissante de votre soutien et de votre amour. Je ne vais pas oublier ma petite sœur. Corine, tu es tout près de moi, toujours de mon côté, confidente de la plupart de mes aventures. Rien n'est à la hauteur de la complicité entre sœur, c'est une de mes plus grandes certitudes ...

Et il y aussi toutes les autres personnes qui m'ont permis de m'adapter, de rebondir, de continuer. Marie-Ève, Marie-Andrée, Marc-André et Pierre-Alexandre, vous m'avez toujours accueillie les bras immensément ouverts, vous m'avez offert réconfort, motivation mais aussi partage de beaux moments, vous m'avez suivie tout au long de mon travail et vous y avez même participé ! Vous êtes courageux et dangereusement armés d'humour ! Merci ! Et Julie, Barbara, Hugo: amitiés sincères, bonne humeur, humour contagieux, bonne coupe, bon prix, bonne réputation ! Je vous adore, merci.

Maxime, je me souviens encore de ce jour où tu nous avais parlé d'une de tes idées, une cohorte qu'on pourrait établir sur le campus de l'Université de Montréal, un projet longitudinal ... qui est devenu mon projet de doctorat. Quelle opportunité nous avons eue ! Tu as cru en moi au point de me convaincre et tu m'as fait voir que ce que je pensais impossible pouvait toujours arriver ! Tu es mon fidèle compagnon et j'espère pouvoir rester encore longtemps en contact avec ton esprit créatif. Je garde aussi une pensée pour Éric, sans qui je serais maintenant en Suisse, en train de skier sur la nouvelle neige des Alpes !

Je voudrais encore remercier tendrement Marc, mon amoureux : il paraît que les conjoints de doctorants devraient eux aussi recevoir un diplôme, tu mérites le tien. Grâce à tes nombreuses facettes, tu m'as changé les idées, tu as chassé mes angoisses nocturnes, partagé mes coups de gueules et encore bien plus que ça ... tout devrait se calmer maintenant. Je suis prête pour le moment où ça va être ton tour ! dtum.

Finalement, je veux faire une petite dédicace spéciale à Bouille qui a été fidèlement présent pendant la conception de cette thèse et tout au long de mon doctorat.

## Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV), dont fait partie l'athérosclérose, sont la première cause de mortalité dans les pays occidentalisés [51]. Les facteurs et les marqueurs de risque de l'athérosclérose sont particulièrement étudiés afin de comprendre le développement de la pathologie. Le regroupement de plusieurs de ces facteurs comme par exemple les dyslipidémies, l'obésité, la résistance à l'insuline, et l'hypertension artérielle a été désigné sous le nom de syndrome métabolique, car on observe leur présence chez le même individu de façon plus fréquente que la probabilité due au hasard. Bien que l'existence d'une seule cause sous-jacente à ce regroupement de dérèglements métaboliques soit discutée, le concept du syndrome métabolique est de grande utilité en terme de prévention. En effet, le diagnostic d'un des critères du syndrome métabolique incite le clinicien à investiguer la présence d'autres facteurs de risque de l'athérosclérose chez le même individu. Une prise en charge précoce des signes caractéristiques du syndrome métabolique, qui sont, de ce fait, les facteurs de risque de l'athérosclérose, permet de minimiser les complications cardiovasculaires futures [35, 113]. Toutefois, quelques précisions sont nécessaires quant au critère de l'obésité qui représente, pour un clinicien, une des premières raisons de chercher la présence de facteurs de risque. L'absence d'obésité laisserait penser qu'il n'y a pas lieu de rechercher la présence de dérèglements métaboliques. Ruderman et al. [285, 287], et d'autres par la suite (par exemple [53, 73, 172, 227, 234, 313]), ont néanmoins identifié un bon nombre de sujets de poids normal et présentant les facteurs de risque habituellement associés à l'obésité. Ces sujets ont été identifiés par le terme « métaboliquement obèses de poids normal » (MONW). Il a donc été suggéré que ces sujets seraient également à risque de développer de l'athérosclérose, malgré leur poids normal, d'où l'importance d'identifier chez eux les facteurs de risque cardiovasculaires et de surveiller leur évolution.



Cette thèse se compose d'une revue de la littérature et de quatre articles scientifiques. La revue de littérature porte, tout d'abord, sur la physiopathologie de l'athérosclérose, ses facteurs de risque et leur regroupement, soit le syndrome métabolique. Le chapitre suivant rassemble les informations publiées quant aux sujets MONW, leurs caractéristiques et l'évolution de celles-ci à travers les années. Une partie de ce chapitre a été publiée sous la forme d'un article de revue. Le projet de recherche a été réalisé afin de constituer une cohorte de jeunes femmes de poids normal au sein de laquelle nous voulions observer la prévalence du syndrome MONW (défini en fonction de l'IMC et de la sensibilité à l'insuline déterminée par le HOMA). De plus, les caractéristiques de ces sujets étaient analysées ainsi que les différences entre les sujets MONW et non-MONW. Un suivi de ces jeunes femmes pendant quatre ans a été prévu afin d'observer la stabilité du syndrome MONW, les modifications de profil des sujets MONW et non-MONW, les changements de classification des sujets au sein des deux catégories, et les différences d'évolution des facteurs de risque des MCV dans les deux groupes. Il faut préciser que la durée de quatre ans a été déterminée car elle correspond à la durée pendant laquelle ces jeunes femmes étaient présentes sur le campus de l'Université de Montréal, lieu du recrutement. Ce suivi n'a finalement été fait que sur un an (évaluation de départ et évaluation après un an), car l'unité de recherche a dû être fermée. L'objectif de la première publication était donc de déterminer la prévalence des sujets MONW au sein d'une cohorte de jeunes femmes de poids normal et d'identifier les phénotypes métaboliques, comportementaux et de style de vie des sujets MONW ainsi que ceux qui les différencient des sujets non-MONW. Consécutivement à la deuxième évaluation des sujets, l'objectif de la publication suivante était d'évaluer la fiabilité du critère d'identification des sujets MONW (l'index HOMA) et les changements de caractéristiques après un an sans intervention quant à leur style de vie. Entre temps, un nouveau critère d'identification a été proposé par De Lorenzo et al. [64] (pourcentage de tissu adipeux). Nous avons donc analysé les résultats de la cohorte établie

afin d'observer la présence ou non de dérèglements métaboliques selon ce critère et d'évaluer la stabilité de ce nouveau critère. Cette thèse se termine par un chapitre de discussion où les résultats quant aux caractéristiques des sujets MONW ainsi que leur évolution sont remis en contexte. Les limites et perspectives futures des études citées seront également abordées.

## **Recension des écrits**

### **- L'athérosclérose**

#### **1. Définition**

Le mot « athérome » provient du grec « athera » signifiant « bouillie de farine » et le mot « sclérose » est dérivé du grec « sklêrôsis » signifiant durcissement [276]. L'athérosclérose désigne la sclérose artérielle par l'accumulation de dépôts lipidiques, jaunâtres, grumeleux, qui se forment sur la paroi interne des artères et qui peut se calcifier ou s'ulcérer [45]. L'athérosclérose est une cause majeure d'invalidité et la première cause de mortalité dans les pays occidentalisés comme c'est le cas au Canada. La prévalence de l'athérosclérose est difficile à évaluer précisément, car il y a assez peu de dépistage et, en général, sa présence est observée soit par l'évaluation de l'épaisseur intima-média et sa distensibilité soit lors de la survenue d'événements cardiovasculaires. Quatre pourcent des Canadiens interrogés lors de l'étude nationale sur la santé de la population de 1996/1997 rapportent avoir reçu un diagnostic de maladie cardiaque. Ce pourcentage augmente jusqu'à 22 % chez les hommes et les femmes de plus de 75 ans. De plus, 36 % des décès au Canada en 1997 étaient dus aux MCV, dont 20 % étaient causés par des cardiopathies ischémiques [51]. L'athérosclérose tend à se développer particulièrement dans certaines régions. L'athérosclérose touche de façon préférentielle les points de branchement des artères, les bifurcations et les régions de flux sanguins turbulents [170]. L'athérosclérose touche donc plusieurs régions de la circulation et mène à différentes manifestations cliniques selon la localisation de la lésion. Par exemple, l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde peuvent être causés par l'athérosclérose des artères coronaires; l'ischémie cérébrale transitoire et les accidents vasculaires cérébraux peuvent être provoqués par l'athérosclérose des artères du système nerveux central. Finalement, dans la circulation périphérique, l'athérosclérose peut causer de

la claudication ou, dans la circulation splanchnique, une ischémie mésentérique [170].

## **2. Physiopathologie**

Les mécanismes de développement de l'athérosclérose ainsi que sa physiopathologie sont décrits dans un grand nombre de livres de référence et d'articles de revue. Cette section se base sur certains d'entre eux [2, 86, 170]. Le développement de l'athérosclérose se déroule sur plusieurs années et semble se produire de façon discontinue et non linéaire. Différentes étapes (figure 1, p.6) se succèdent. En voici les grandes lignes :

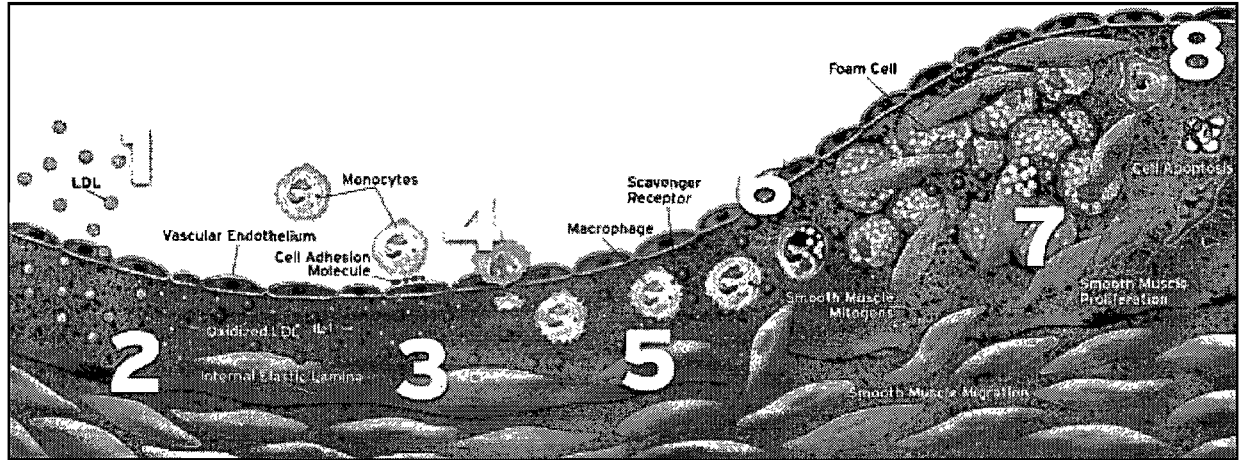
### 2.1 Formation de stries lipidiques (« fatty streak »)

Dans un premier temps, on observe une augmentation localisée du contenu en lipoprotéines dans la région de l'intima. Les lipoprotéines y sont retenues à la suite de leur liaison avec les protéoglycans de la matrice extracellulaire. Ces lipoprotéines, particulièrement les lipoprotéines de basse densité (LDL), sont sujettes à des modifications chimiques telles que la glycation non-enzymatique et l'oxydation et sont séquestrées dans l'intima. Cette séquestration est d'autant plus problématique étant donné que les antioxydants du plasma n'ont pas d'effet une fois les lipoprotéines infiltrées dans l'intima. On note donc le développement de lésions cellulaires et la formation de stries lipidiques.

### 2.2 Recrutement des leucocytes

Les lipoprotéines modifiées et infiltrées dans l'intima déclenchent une réponse inflammatoire locale. Les constituants des LDL oxydés participent à l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion aux leucocytes ainsi que de l'expression de cytokines, telles que les interleukines ou le facteur de nécrose tumoral alpha (TNF- $\alpha$ ), relâchés des cellules de la paroi vasculaire. Ces différents événements induisent donc le recrutement des

Figure 1 : Développement de la plaque athéromateuse



Tiré de [86]

leucocytes une fois que ceux-ci ont adhéré à la surface de l'endothélium, ils migrent et se logent dans l'intima.

### 2.3 Formation de cellules spumeuses (« foam cell »)

Une fois à l'intérieur de l'intima, les leucocytes se différencient en macrophages et se chargent de lipides (provenant des LDL et VLDL) par endocytose via des récepteurs aux LDL et des récepteurs éboueurs (scavenger). Il s'agit alors de cellules spumeuses. Le développement de l'athérome progresse au fur et à mesure que la quantité de lipides entrants augmente. La mort de cellules spumeuses, soit par apoptose soit par nécrose, forme un noyau nécrotique.

### 2.4 Prolifération des cellules musculaires lisses

Les macrophages chargés de lipoprotéines oxydées libèrent des cytokines (telles que les interleukines, le facteur de croissance plaquettaire ou le TNF- $\alpha$ ) qui stimulent la production de collagène et la prolifération des cellules musculaires lisses de la média vers l'intima. De plus, la paroi vasculaire concernée par la lésion ainsi que les macrophages produisent d'autres molécules qui peuvent moduler le développement de l'athérome. C'est le cas par exemple des espèces réactives de l'oxygène qui modulent la croissance des cellules musculaires lisses et inhibent les radicaux d'oxyde nitrique (NO) et de l'inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1 (PAI-1), un inhibiteur de la fibrinolyse. Ces différents facteurs régulent l'évolution de la plaque athéromateuse. L'épaississement de la plaque est ensuite associée à des ulcérations de l'intima ou encore à de la calcification.

## **3. Facteurs de risque**

Bien que l'on connaisse les étapes de son développement, la cause de l'athérosclérose n'est pas connue. C'est pourquoi il est nécessaire de s'intéresser aux marqueurs et facteurs de risque de cette pathologie. Les résultats des études épidémiologiques permettent en général d'observer le

pouvoir prédictif d'un facteur quant au développement de la maladie, mais ne garantissent pas un lien causal et mécanistique entre le facteur et l'athérosclérose. À l'inverse, un facteur pour lequel un lien mécanistique a été montré dans la pathologie ne possède pas toujours un pouvoir prédictif. Actuellement, plusieurs facteurs de risque de l'athérosclérose ont été identifiés lors d'études expérimentales, cliniques, ou épidémiologiques. Les critères qui nous permettent de croire qu'on est en présence d'un facteur de risque sont : 1) la présence d'un pouvoir prédictif d'athérosclérose, tel que montré dans de larges études épidémiologiques; 2) des évidences montrant que la modification du facteur est reliée à une modification de la mortalité liée à l'athérosclérose; 3) une preuve d'un rôle pathogène direct sur le développement de l'athérosclérose et des ses complications. Ces critères aident à distinguer un facteur de risque d'un marqueur de risque, qui, lui, est également caractérisé par la présence d'un pouvoir de pronostic, mais sans évidence d'une implication pathogène directe sur le développement de l'athérosclérose [272].

Les facteurs de risque de l'athérosclérose (et des MCV en général) ont été classés de différentes façons : traditionnels/émergents, modifiables/non modifiables, etc. [265]. Le tableau I (p.9) présente une classification des facteurs de risque et des marqueurs selon ce que les résultats des études actuelles nous permettent de conclure quant à la distinction facteur/marqueur ainsi que selon d'autres classifications proposées.

Dans cette section, un certain nombre de facteurs de risque (et quelques marqueurs) de l'athérosclérose vont être présentés. Il faut toutefois préciser que certains facteurs de risque n'ont pas satisfait au critère de pouvoir prédictif dans le cadre d'études épidémiologies, mais semblent être clairement plus que des marqueurs en raison de leurs liens causals dans la pathophysiologie de l'athérosclérose. Avant d'aborder les liens entre chaque facteur de risque et l'athérosclérose, il faut préciser que le travail présenté

**Tableau I: Classifications des facteurs/marqueurs de risque de l'athérosclérose**

	<i>Facteur de risque</i>	<i>Marqueur de risque</i>	<i>Modifiable</i>	<i>Traditionnel / Émergent</i>
Hypercholestérolémie	X		oui	T
LDL élevés	X		oui	T
HDL bas	X		oui	T
Hypertriglycéridémie	X		oui	T
Apolipoprotéines	X		non	T
Obésité	X		oui	T
AGL		X	oui	E
Leptine		X	oui	E
Adiponectine		X	oui	E
Résistine		X	oui	E
PAI-1		X	oui	E
CRP		X	oui	E
TNF- $\alpha$		X	oui	E
IL		X	oui	E
Diabète de type 2	X		oui	T
HTA	X		oui	T
Sédentarité	X		oui	T
Facteurs nutritionnels	X		oui	T
Tabac	X		oui	T
Âge	X		non	T
Sexe	X		non	T
Ethnie	X		non	T
Hérédité	X		non	T

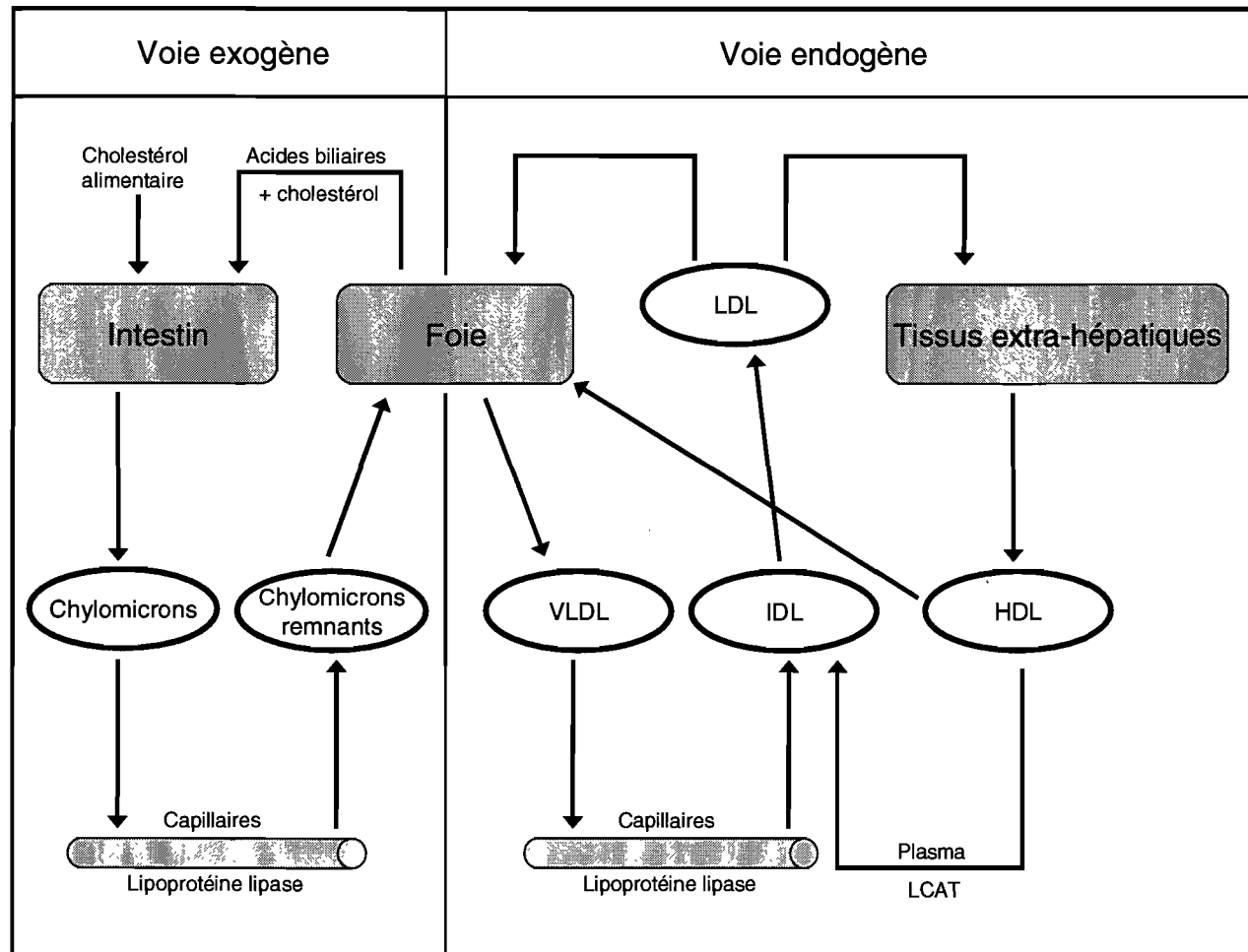


dans cette section n'aborde pas les mécanismes de physiologie cellulaire et ce, même si plusieurs articles abordent ce point. Dans cette section, les informations portant sur les relations biologiques ont été privilégiées. De plus, plusieurs facteurs de risque de l'athérosclérose ont tendance à être présents ensemble chez le même individu, et ceci de façon plus fréquente que la probabilité due au hasard [90]. Ce regroupement est maintenant connu sous le nom de syndrome métabolique et est développé dans la section 4.

### 3.1 Dyslipidémies

Le terme « dyslipidémie » est le nom générique des maladies du métabolisme des lipides se caractérisant par des taux de lipides circulants anormaux. Plusieurs types peuvent être distingués en fonction de la fraction lipidique altérée [45]. Le métabolisme normal des fractions lipidiques se déroule comme suit (figure 2, p.11) [108]. Les triglycérides d'origine alimentaire (exogènes) sont absorbés par l'intestin puis ils sont intégrés aux chylomicrons pour être envoyés dans la circulation sanguine via la lymphe. Les chylomicrons sont alors progressivement dépourvus de leur contenu par l'action de la lipoprotéine lipase qui, à la surface de l'endothélium des capillaires, hydrolyse les triglycérides pour faire entrer les acides gras libres principalement dans les cellules adipeuses. Les chylomicrons dont les triglycérides ont été retirés sont des résidus de chylomicrons, qui sont dirigés vers le foie. Afin de transporter des triglycérides d'origine endogène, des VLDL sont formés dans le foie. Le contenu des VLDL en triglycérides diminue progressivement sous l'action de la lipoprotéine lipase, au fur et à mesure de leur passage dans les capillaires. Ils deviennent alors des lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) qui se départissent à leur tour des phospholipides et, sous l'effet de l'enzyme lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT), récupèrent les esters de cholestérol provenant des lipoprotéines de haute densité (HDL). Une partie des IDL est ensuite captées par le foie. L'autre partie est encore dépourvue de son contenu en triglycérides et les IDL deviennent des LDL. Ces LDL apportent le cholestérol dans les tissus

**Figure 2 : Métabolisme des lipoprotéines**



Adapté à partir de [108]

extra-hépatiques et retournent au foie pour y être dégradés. Finalement, les tissus extra-hépatiques se départissent d'une partie de leur cholestérol en le transférant dans les HDL. Ces lipoprotéines sont synthétisées dans l'intestin et le foie et, une fois chargées, transfèrent le cholestérol au foie qui l'excrète dans la bile. La taille et la composition des différentes lipoprotéines sont présentées dans le tableau II (p.13) [108].

Les troubles du métabolisme des lipides sont relativement répandus et, au Québec, Scarsella et al. [295] ont rapporté en 2003 que 31,4 % des personnes interrogées présentaient un problème de dyslipidémie ou étaient traitées pour ce problème. Plusieurs signes différents peuvent être observés et classés dans les dyslipidémies. Voici les principaux :

### 3.1.1 Hypercholestérolémie

« L'étude des sept pays » est une des premières études portant sur ce sujet. Elle a débuté dans les années 50, principalement afin de comprendre l'augmentation de la prévalence des MCV et leurs causes. Il s'agit d'une des premières études prospectives à mettre en évidence le rôle des concentrations de cholestérol dans la mortalité due aux MCV [229]. Dans les années qui ont suivi, les résultats d'autres études ont élargi le champ de connaissances relatives à l'hypercholestérolémie. Par exemple, Stamler et al. [315] ont montré que chez 356 222 hommes en bonne santé âgés de 35 à 57 ans, le risque de décès par MCV sur six ans était relié au niveau sérique de cholestérol et que 46 % des décès étaient attribuables à des niveaux sériques de cholestérol supérieurs à 4.65 mmol/l. L'étude Framingham a débuté aux États-Unis en 1948 afin d'identifier les facteurs et caractéristiques qui contribuent aux MCV. En 1965, Kannel et al. [168], grâce à cette étude, attestent de l'importance du cholestérol sanguin comme facteur de risque des MCV. Depuis ces années, le rôle des concentrations plasmatiques de cholestérol dans l'augmentation du risque d'athérosclérose a été bien établi. Tsao et al. [339] se sont penchés sur un des mécanismes liant l'hypercholestérolémie à l'athérosclérose. Ils ont revu en détail les

**Tableau II : Caractéristiques des différentes lipoprotéines**

Lipoprotéines	Apolipoprotéines	Origine	Taille (nm)	Composition (%)				
				Protéines	Cholestérol libre	Esters de cholestérol	Triglycérides	Phospholipides
<b>Chylomicrons</b>	E, C, B-48	Intestin	75-1000	2	2	3	90	3
<b>Résidus de chylomicrons</b>	E, B-48	Capillaires	30-80	...	...	...	...	...
<b>VLDL</b>	E, C, B-100	Foie et intestin	30-80	8	4	16	55	17
<b>IDL</b>	E, B-100	VLDL	25-40	10	5	25	40	20
<b>LDL</b>	B-100	IDL	20	20	7	46	6	21
<b>HDL</b>	A-I, A-II	Foie et intestin	7.5-10	50	4	16	5	25

Adapté à partir de [108]

implications de la diminution de l'activité du NO dans les cas d'hypercholestérolémie. Une augmentation de la production de radicaux libres, des altérations de la synthèse du NO, et l'accumulation des inhibiteurs de cette dernière augmenterait l'adhésion des monocytes, l'activation des plaquettes et la prolifération des cellules musculaires lisses [339]. On constate des dysfonctions vasodilatatrices ainsi qu'une rigidité de la paroi des vaisseaux chez les patients avec une hypercholestérolémie [364].

Dans les dernières années, les analyses des relations entre le cholestérol circulant et l'athérosclérose se sont affinées et il semble maintenant clair que ces relations sont fortement conditionnées par les différents types de lipoprotéines transportant le cholestérol.

### 3.1.2 Taux élevé de LDL

De par leur rôle dans l'étiologie de l'athérosclérose, les LDL ont rapidement été ciblées comme un facteur de risque plus précis que le cholestérol total. Une concentration plasmatique élevée de LDL, et donc la possibilité de leur oxydation, rétention et séquestration dans l'intima, font du taux de LDL un important facteur de risque [170]. Jeppesen et al. [159] ont observé, chez 2493 hommes et femmes âgés de 41 à 72 ans, 233 événements cardiovasculaires après 10 ans (maladie cardiaque ischémique, accident vasculaire cérébral ou décès par MCV). Dans cette cohorte, le risque relatif d'un événement cardiovasculaire était de 1.5 fois plus important chez les sujets avec des concentrations plasmatiques de LDL au-dessus des valeurs normales. De plus, Rizzo et Berneis [278, 279] ont récemment revu l'importance de la taille des LDL et le rôle athérogénique des LDL denses et de petite taille. Ces auteurs précisent que les plus petites molécules sont soupçonnées de profiter d'un transport plus important à travers l'endothélium. Les LDL denses et de petite taille semblent donc plus facilement absorbées par l'endothélium et celles-ci paraissent présenter une plus faible affinité pour les récepteurs aux LDL et de plus importantes liaisons avec les protéoglycans. Il a également été montré que la susceptibilité à l'oxydation

augmente lorsque la taille des LDL est plus petite, ce qui les rend plus athérogéniques [41, 278, 279]. La prédominance de LDL petites et denses a été associée à une augmentation d'environ trois fois du risque de maladie coronarienne [278, 290].

Avant de clore sur les LDL, il faut souligner l'existence d'une lipoprotéine semblable aux LDL, mais possédant une apolipoprotéine supplémentaire et spécifique, la glycoprotéine apo(a). Cette lipoprotéine se nomme la lipoprotéine(a) [Lp(a)], elle est de type LDL et l'apo B-100 et liée à une apo(a) par un pont disulfure. La Lp(a) est composée de plusieurs domaines peptidiques en boucles qui forment des kringles. L'association entre les niveaux de Lp(a) et l'athérosclérose semblent controversée lors des études in vivo [28, 143], mais les expériences in vitro semblent montrer que la Lp(a) contribue à la transformation des cellules spumeuses en lésions sclérotiques et que la compétition avec le plasminogène mène à la prolifération des cellules du muscle lisse dans la paroi vasculaire [28, 143].

### 3.1.3 Faible taux de HDL

Une faible concentration plasmatique de HDL est un fort prédicteur d'événements cardiovasculaires [16]. Il a été montré grâce aux études épidémiologiques que la concentration de HDL est fortement et inversement associée aux MCV [8, 120, 302]. Gordon et al. [119] ont analysé les résultats de quatre études épidémiologiques et sont arrivés à la conclusion que chaque diminution de 0.03 mmol/l de la concentration de HDL est associée à une augmentation de deux à trois pourcent du risque de MCV. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'atténuation de la formation ou de la progression des lésions athéromateuses par un taux élevé de HDL et donc expliquer pourquoi un faible taux de HDL contribue au développement de ces lésions. Les HDL ont un rôle protecteur grâce au transport inverse du cholestérol qu'ils effectuent, ceci en captant le cholestérol de la périphérie et l'amenant au foie où il est converti en acides biliaires puis sécrété dans l'intestin (figure 2, p.11) [187, 282, 306]. Les HDL limitent l'oxydation des LDL

en agissant comme antioxydant contre les espèces réactives de l'oxygène [246, 282, 306] et finalement, ils améliorent les fonctions endothéliales en stimulant la relâche de prostacycline et de NO par les cellules de l'endothélium [95, 282], en inhibant le facteur d'activation plaquettaire [322] et, entre autres, en améliorant la biodisponibilité du NO [246].

Les HDL sont divisés en deux sous-fractions : HDL<sub>2</sub> et HDL<sub>3</sub>. Les HDL<sub>2</sub> sont de grande taille (20.6 à 22 nm), riches en cholestérol et phospholipides et peu denses comparativement aux HDL<sub>3</sub> qui sont de plus petite taille (entre 10.0 et 20.5 nm) et plus denses [236, 269]. Les HDL<sub>3</sub> sont formés à partir de l'apolipoprotéine A-I (apo A-I) et des esters de cholestérol qui lui sont transférés à l'aide de la LCAT depuis les tissus extra-hépatiques. Les particules HDL<sub>2</sub> sont ensuite générées à partir des HDL<sub>3</sub> avec l'ajout d'esters de cholestérol par la LCAT et de phospholipides par la protéine de transfert des phospholipides (réaction réversible par la protéine de transfert des esters de cholestérol). Le rôle principal des HDL<sub>2</sub> est d'être le récepteur final du cholestérol dans son transport inverse des tissus périphériques jusqu'au foie. Il est donc souhaitable que les concentrations de ces derniers soient élevées. Les concentrations de HDL<sub>2</sub> peuvent diminuer jusqu'à 50 % chez les sujets obèses [269], ce qui représente une forte diminution du rôle protecteur des HDL. Finalement, les HDL<sub>3</sub> étant plus denses, ils ont un rôle protecteur moins fort que les HDL<sub>2</sub> dans le développement de la plaque athéromateuse [236].

#### 3.1.4 Hypertriglycéridémie

La corrélation entre les niveaux plasmatiques de triglycérides et les cardiopathies ischémiques semble claire, car dans la plupart des études épidémiologiques, les individus avec un niveau de triglycérides élevé présentaient un risque plus important pour cette complication [9, 122, 160, 189]. Toutefois, d'un point de vue statistique, les niveaux plasmatiques de triglycérides ne sont pas systématiquement prédicteurs des MCV. En effet, la forte relation inverse existant entre les triglycérides et les HDL pourraient

laisser penser que les niveaux plasmatiques de triglycérides seraient liés aux cardiopathies ischémiques via leurs relations avec les autres lipoprotéines plasmatiques [9, 122, 160, 189]. Si les résultats épidémiologiques ne permettent pas de déterminer si les niveaux plasmatiques de triglycérides sont un facteur de risque causal pour l'athérosclérose, les études des phénomènes biologiques le permettent. Kawakami et al. [175] ont récemment revu le rôle des lipoprotéines riches en triglycérides et plus spécifiquement des résidus de chylomicrons et des VLDL / LDL. Il semble maintenant clair que ces lipoprotéines traversent le mur artériel, car elles ont été trouvées dans les plaques athéromateuses au sein desquelles elles pénètrent dans les macrophages et induisent la formation de cellules spumeuses. Elles augmentent l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales, induisent l'expression de molécules d'adhésion et stimulent la prolifération des cellules musculaires lisses indépendamment du stress oxydatif [175].

Les lipoprotéines riches en triglycérides ne possèdent pas toutes le même pouvoir athérogénique. Les dépôts intra-abdominaux de lipides hautement lipolytiques mettent en circulation des acides gras libres directement vers le foie, fournissant un surplus de substrat pour la synthèse des triglycérides envoyés ensuite en circulation dans les VLDL [23]. Ceux-ci, convertis en IDL, sont considérés comme athérogéniques. En effet, lorsque leurs niveaux augmentent, on observe une augmentation consécutive de l'entrée de lipides dans les macrophages menant à la formation des cellules spumeuse [123, 161, 224, 317].

### 3.1.5 Les acides gras libres

L'augmentation des acides gras libres en circulation cause des dysfonctions endothéliales fort probablement par l'intermédiaire de son effet sur le NO [75, 319]. En effet, l'acide oléique, par exemple, réduit l'activité de la synthase de l'oxyde nitrique [58]. De plus, Lloyd et al. [206] ont montré les effets des acides gras libres sur le développement de l'athérosclérose en augmentant la



formation des cellules spumeuses et en altérant les fonctions des macrophages. Les niveaux plasmatiques d'acides gras libres sont étroitement régulés par l'insuline, autant dans les situations physiologiques que pathologiques, et il semble donc que les dérèglements du métabolisme des acides gras libres soient fortement athérogéniques par leur association avec l'obésité et le diabète [206]. Le tissu adipeux viscéral, étant hautement lipolytique, des acides gras libres dans la veine porte, contribuant à l'augmentation de l'accumulation de lipides dans le foie [23]. Il faut noter encore que l'infusion d'une dose d'acides gras libres cause une augmentation de la pression artérielle moyenne et il a été suggéré que les acides gras libres augmentent la sensibilité des vaisseaux aux agents vasopresseurs [319].

### 3.1.6 Les apolipoprotéines

Les apolipoprotéines aident à stabiliser et solubiliser les lipoprotéines dans le sang, à maintenir leur intégrité structurale et à agir comme cofacteurs dans les réactions enzymatiques et comme ligands pour les récepteurs aux lipoprotéines [76]. Les principales apolipoprotéines impliquées avec les lipoprotéines vues précédemment sont présentées dans le tableau II (p.13).

#### Apolipoprotéine A-I et A-II (apo A-I et apo A-II)

L'apo A-I est la protéine principale des HDL. La relation inverse liant l'apo A-I et l'athérosclérose est connue et le mécanisme par lequel l'apo A-I fournit une protection contre l'athérosclérose est principalement associé aux fonctions des HDL [352] : le processus du transport inverse du cholestérol par les HDL permet de capter le cholestérol libre par l'intermédiaire de l'apo A-I pour ensuite le rapporter vers le foie. La plupart des effets antioxydants, anti-inflammatoires et anti-thrombotiques des HDL sont attribués à l'action de l'apo A-I [101, 213, 306, 351, 352]. Juonala et al. [163] ont observé que chez 879 enfants âgés de trois à 18 ans, les niveaux d'apo A-I étaient inversement reliés à l'épaisseur intima-média et directement reliés à la dilatation des

artères due au flux sanguin, tous deux mesurés à l'âge adulte (21 ans plus tard). Ces auteurs concluent que les faibles niveaux d'apo A-I reflètent un profil des lipoprotéines prédisposant au développement de l'athérosclérose.

Il faut noter que les HDL peuvent également contenir l'apo A-II. Il a d'abord été suggéré que l'apo A-II puisse être pro-athérogénique [101], mais des données plus récentes supportent clairement le rôle protecteur de l'apo A-II. Par exemple, Winkler et al. [368] ont suivi 3261 patients pendant huit ans et rapportent une forte association négative entre l'apo A-II et les MCV et la mortalité cardiaque.

#### Apolipoprotéines B (apo B)

Les apo B sont synthétisées, assemblées et sécrétées par le foie et sont présentes sur la surface des lipoprotéines produites par celui-ci comme les VLDL, LDL et IDL ainsi que sur les chylomicrons et les résidus de chylomicrons [129, 248]. Les apo B existent principalement sous deux formes : apo B-48 et apo B-100. L'apo B-48 est exprimée dans l'intestin et est présente sur les chylomicrons et leurs résidus [248, 351]. L'apo B-100 est exprimée dans le foie et est présente sur les VLDL, IDL et LDL. Elle permet la liaison des VLDL et des LDL aux récepteurs LDL et induit le catabolisme de ces particules [311, 351]. De plus, l'interaction entre les LDL et les protéoglycans de la matrice extracellulaire implique l'apo B-100 (le même site de liaison que pour les récepteurs aux LDL) et promeut ainsi la rétention de LDL sous l'endothélium [248]. Les mutations génétiques des apolipoprotéines permettent de mieux comprendre les conséquences d'un dérèglement de celles-ci. Tous les défauts des apo B-100 mènent à une diminution de liaison avec le récepteur aux LDL et augmentent donc les niveaux plasmatiques de LDL, accroissant le risque d'athérosclérose [311]. À l'instar des résultats présentés pour l'apo A-I, Juonala et al. [163] ont également observé que chez les 879 jeunes étudiés, l'apo B était directement reliée à l'épaisseur intima-média et inversement reliée à la dilatation des artères due au flux sanguin à l'âge adulte.

### Apolipoprotéine C-III (apo C-III)

L'apo C-III est présente dans le plasma, dans les lipoprotéines contenant de l'apo B et dans celles ne contenant pas d'apo B. L'apo C-III inhibe la lipolyse des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL) et diminue la liaison des particules contenant de l'apo B au récepteur LDL [114]. L'apo C-III est donc relié à un profil lipidique athérogénique [134, 289]. Sheffer et al. [296] ont montré que les concentrations d'apo C-III (ajustée selon l'âge et le sexe) sont significativement associées avec la mortalité cardiovasculaire à 15 ans et ceci de façon indépendante des autres facteurs de risque cardiovasculaires. De plus, l'apo C-III semble être augmentée dans les lipoprotéines avec apo B chez les patients diabétiques et est associée aux MCV chez ces sujets [1, 200].

### Apolipoprotéine E (apo E)

L'apo E est le constituant protéique de plusieurs lipoprotéines dont les chylomicrons, les VLDL, IDL et certains HDL. Un défaut de l'apo E est caractérisé par une élévation des niveaux de cholestérol et de triglycérides et une aggravation du développement de la plaque athéromateuse principalement localisée dans les artères périphériques. Le défaut de liaison de l'apo E au récepteur LDL mène à l'accumulation consécutive de VLDL et de résidus de chylomicrons qui sont ensuite captés par les macrophages dans les tissus en périphérie et convertis en cellules spumeuses.[76, 248, 289, 311]

### 3.2 Obésité

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse dans les tissus adipeux, pouvant engendrer des problèmes de santé [46]. Le tissu adipeux est essentiellement composé d'adipocytes, mais d'autres cellules en font partie de façon normale. Il s'agit entre autres des pré-adipocytes, des cellules

endothéliales, des fibroblastes, des leucocytes et des macrophages (les plus importants) [261, 333]. En 2004, la prévalence de l'obésité au Canada était estimée à 23 % [212]. L'obésité est reconnue comme un facteur de risque indépendant de l'athérosclérose et est reliée autant à des taux élevés d'événements cardiovasculaires qu'à ceux de mortalité [344]. Le rôle du tissu adipeux dans le développement de l'athérosclérose est reconnu d'une part parce qu'il libère des acides gras libres potentiellement athérogéniques, et d'autre part, parce qu'il est maintenant connu pour sécréter différentes protéines bioactives appelées adipokines qui contribuent à établir un état majoritairement inflammatoire et pro-coagulant [31, 83, 214, 261, 335]. Le tissu adipeux viscéral (et abdominal) est plus particulièrement associé à l'athérosclérose de par sa production d'adipokines pro-inflammatoires et pro-thrombotiques [103, 104, 192, 261, 265, 312]. La revue de Freedland et al. [103] résume bien la participation du tissu adipeux abdominal et particulièrement viscéral dans le développement de plusieurs facteurs de risque de l'athérosclérose. Un recensement exhaustif des adipokines et marqueurs de l'inflammation qui participeraient à la pathophysiologie de l'athérosclérose sort du cadre de cette thèse. Bien que la majorité des ces adipokines et marqueurs de l'inflammation s'influencent entre eux et que beaucoup de leur relations restent encore inconnues [261], Tedgui et Mallat ont produit une revue très complète sur le sujet [331]. Les principales adipokines reliant le tissu adipeux à l'athérosclérose sont les suivantes :

### 3.2.1 La leptine

La leptine est principalement exprimée par les adipocytes du tissu adipeux sous-cutané et ses rôles principaux sont de promouvoir la satiété et un équilibre énergétique en activant ses récepteurs centraux. Les niveaux plasmatiques de leptine reflètent la quantité de masse adipeuse et sont donc augmentés avec l'obésité. L'hyperleptinémie est souvent conjointe à la résistance à la leptine souvent présente dans l'obésité [56]. Plusieurs études ont porté sur les effets de la leptine sur les vaisseaux et l'athérosclérose et

alors que d'importantes concentrations de leptine pourraient avoir des effets vasodilatateurs par stimulation de la relâche de NO, les réels effets de la leptine sur les fonctions vasculaires in vivo sont controversés [56, 185]. Des récepteurs de la leptine ont été identifiés sur l'endothélium, les macrophages, les cellules spumeuses et les vaisseaux des cellules musculaires lisses. La leptine semble stimuler la calcification des lésions, l'inflammation des vaisseaux, l'augmentation du stress oxydatif et l'augmentation de la pression artérielle, la reliant ainsi au développement de la plaque athéromateuse [56, 185, 261]. Elle a des actions prolifératives, pro-inflammatoires, pro-thrombotiques et pro-oxydantes [56, 261, 373]. Des défauts de l'action de la leptine (résistance à la leptine) provoquent l'accumulation de triglycérides dans des tissus non-adipeux et promeuvent une lipotoxicité menant à la résistance à l'insuline [56]. Il faut encore noter que les concentrations de leptine sont augmentées avec l'obésité, les dyslipidémies, l'hypertension et le diabète de type 2, quatre facteurs de risque de l'athérosclérose [56, 84, 116, 220, 358, 373].

### 3.2.2 L'adiponectine

L'adiponectine, quant à elle, est presque autant exprimée par les cellules adipeuses sous-cutanées que viscérales [375], mais il a été suggéré qu'elle puisse également être exprimée dans les cellules hépatiques, dans le muscle squelettique et dans les ostéoblastes [360]. On peut retrouver ses récepteurs sur les cellules endothéliales aortiques, mais également dans le système nerveux central, dans le muscle, le cœur, le pancréas, le foie et les os [185, 360]. L'adiponectine est reconnue pour ses propriétés anti-inflammatoires, car elle inhibe l'expression des molécules d'adhésion et diminue donc l'adhérence des monocytes sur les cellules endothéliales. Elle diminue également l'expression de certaines classes de récepteurs « scavenger » responsables de l'entrée des LDL oxydés dans les macrophages et diminue de près de 50 % leur contenu en cholestérol ester puis leur transformation en cellules spumeuses [185, 261]. L'adiponectine de haut poids moléculaire

(adiponectine HMW), comparativement à celle de faible poids moléculaire, fournit une protection vasculaire plus importante, car elle est plus active et possède une demi vie plus longue [360]. Outre son rôle anti-inflammatoire, l'adiponectine est positivement reliée avec la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose, et est négativement reliée aux dyslipidémies et à l'hypertension [84, 222, 360, 371]. Les niveaux circulants d'adiponectine sont diminués avec l'obésité et la résistance à l'insuline, ce qui contribue à l'accélération de la progression de l'athérosclérose dans ces conditions [84, 221, 245, 288, 360].

### 3.2.3 La résistine

La résistine est une hormone produite par les adipocytes matures, surtout ceux du tissu adipeux viscéral, et est impliquée dans la régulation de la sensibilité à l'insuline [185, 320]. Son rôle sur les fonctions endothéliales semble être médiée par l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion et par l'augmentation de l'inflammation (augmentation du TNF- $\alpha$  et de l'interleukine [IL] 6) [171, 185, 333]. La résistine semble donc contribuer à l'initiation et au développement de l'athérosclérose. Toutefois, l'expression de la résistine par les adipocytes est assez faible et son rôle dans le développement de MCV est encore incertain [83, 171, 185, 333]. Elle est néanmoins augmentée avec l'obésité et la résistance à l'insuline et peut être abaissée par la prise de certains antidiabétiques oraux [84, 320].

### 3.2.4 L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1)

Le PAI-1 est un régulateur de la fibrinolyse. Il est exprimé par les adipocytes et l'augmentation de ses concentrations promeut le développement de thrombus et retarde l'élimination des caillots [261]. Une forte expression du PAI-1 par le tissu adipeux a été observée chez les sujets obèses et plus particulièrement par la masse grasse centrale [104, 304]. La synthèse du PAI-1 serait stimulée par l'insuline et de hauts niveaux de PAI-1 ont été associés avec des concentrations élevées d'insuline et une faible sensibilité à

l'insuline [94]. Il serait donc considéré comme un des liens existant entre la résistance à l'insuline et l'athérosclérose.

Plusieurs marqueurs sériques de l'inflammation (pas toujours exprimés par les adipocytes) sont élevés chez les patients atteints de maladies artérielles. Ils sont souvent étudiés conjointement aux adipokines, car l'obésité est associée à leur augmentation [86]. L'obésité peut donc être considérée par certains auteurs comme un léger état inflammatoire qui contribue à la progression de l'athérosclérose [272]. Ces marqueurs sont entre autres :

### 3.2.5 La protéine C réactive (CRP)

La CRP est une protéine inflammatoire de la phase aiguë. Elle est synthétisée principalement par les hépatocytes et est régulée par L'IL-1, l'IL-6 (voir plus bas) et d'autres cytokines. Les fonctions exactes de la CRP ne sont pas encore toutes claires, mais elle déclenche, entre autres, les processus de coagulation et agit comme médiateur pour la captation des LDL par les macrophages avant que ces derniers ne deviennent des cellules spumeuses [61, 272]. La CRP peut également être libérée par le tissu adipeux et les cellules des tissus présentant de l'athérosclérose [61, 272]. Elle diminue la survie, les fonctions et la différenciation des précurseurs des cellules endothéliales [345], elle induit le recrutement et l'adhésion des monocytes [61] et elle se lie aux LDL, augmentant leur oxydation et leur captation par les macrophages [272]. La CRP induit également l'expression du PAI-1, des molécules d'adhésion et d'autres cytokines inflammatoires [272]. La concentration de CRP augmente avec l'âge et est associée à d'autres conditions liées à l'athérosclérose telles que l'hypertension, la résistance à l'insuline et l'obésité [61, 93, 272].

### 3.2.6 Le facteur de nécrose tumoral- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

Le TNF- $\alpha$  est une cytokine libérée par les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses et les macrophages et il est également exprimé par les

adipocytes. Le TNF-  $\alpha$  est impliqué dans la régulation chronique de l'inflammation contribuant à l'athérosclérose [261, 346]. Il réduit la vasodilatation et diminue la relaxation de l'endothélium dépendante du NO [346]. Il promeut plusieurs dysfonctions endothéliales par l'intermédiaire de l'expression des molécules d'adhésion. Il est important de noter encore que le TNF-  $\alpha$  est augmenté avec l'obésité et interfère directement avec la signalisation de l'insuline, contribuant éventuellement à la résistance à l'insuline [171, 261].

### 3.2.7 Les interleukines

L'interleukine 1 (IL-1) est une cytokine pro-inflammatoire. Elle est sécrétée par une variété de cellules dont les cellules endothéliales, les hépatocytes et les macrophages [150, 186, 333]. L'IL-1 est constituée de deux molécules, IL-1 $\alpha$  et IL-1 $\beta$ , qui exercent des fonctions biologiques relativement comparables [150]. L'IL-1 semble jouer un rôle particulièrement important dans les cas où des infections bactériennes seraient liées à l'athérosclérose (voir section 3.9). L'IL-1 libérée en réponse à l'infection est connue pour avoir des propriétés pro-athérogéniques : augmentation de l'adhésion et de la perméabilité vasculaire, activation des macrophages, prolifération des cellules musculaires lisses [142]. De façon générale, l'IL-1 stimule les molécules d'adhésion et les facteurs de croissance et de prolifération cellulaire et elle promeut un état inflammatoire en augmentant la sécrétion d'autres cytokines [92, 150]. L'activité de l'IL-1 est régulée par son inhibiteur, l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1 Ra). L'IL-1 et l'IL-1 Ra sont tous deux exprimés dans la paroi artérielle et leur équilibre module la progression de l'athérosclérose [150, 186].

L'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine inflammatoire de la phase aiguë. Approximativement 30 % de la concentration circulante d'IL-6 provient du tissu adipeux, particulièrement du tissu adipeux viscéral, et ceci autant des adipocytes que des macrophages [261]. Elle est également produite par les lymphocytes, et les cellules endothéliales des lésions athérosclérotiques.



L'expression de l'IL-6 est principalement induite par l'IL-1 et le TNF- $\alpha$  [272]. L'augmentation des niveaux circulants de IL-6 semble responsable de l'augmentation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, comme la CRP qui induirait, entre autres, le recrutement et l'adhésion des monocytes [92, 261]. De plus, elle augmente la production et l'agrégation des plaquettes ainsi que l'expression des molécules d'adhésion [272]. L'interleukine 6 est donc pro-inflammatoire et pro-coagulante. De plus, l'IL-6 promeut la prolifération des cellules musculaires lisses [92, 272]. On observe une augmentation de ses concentrations avec l'âge, l'hypertension artérielle, l'obésité et la résistance à l'insuline [272].

L'interleukine 10 (IL-10) est une cytokine produite par différentes cellules du système immunitaire dont font partie les macrophages [330]. Elle limite la réponse inflammatoire dans la paroi vasculaire en inhibant certaines fonctions des macrophages et en diminuant la production d'autres cytokines comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 [330]. De plus, l'IL-10 agit sur l'endothélium en réduisant l'expression des molécules d'adhésion, la synthèse de collagène, l'interaction entre les leucocytes et l'endothélium et l'infiltration des macrophages, réduisant donc le processus d'athérosclérose [92, 330, 331]. Elle joue donc un rôle protecteur pour l'endothélium.

En plus des liens directs qui existent entre l'obésité et l'athérosclérose, l'obésité est associée à d'autres pathologies, elles-mêmes facteurs de risque de l'athérosclérose. C'est le cas par exemple de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2. Les dyslipidémies, l'hypertension artérielle, des défauts de coagulation ainsi qu'un état inflammatoire sont également des conditions concomitantes à l'obésité et qui avorisent le développement de l'athérosclérose [31, 83, 312, 344] (voir sections 3.1, 3.3 et 3.4).

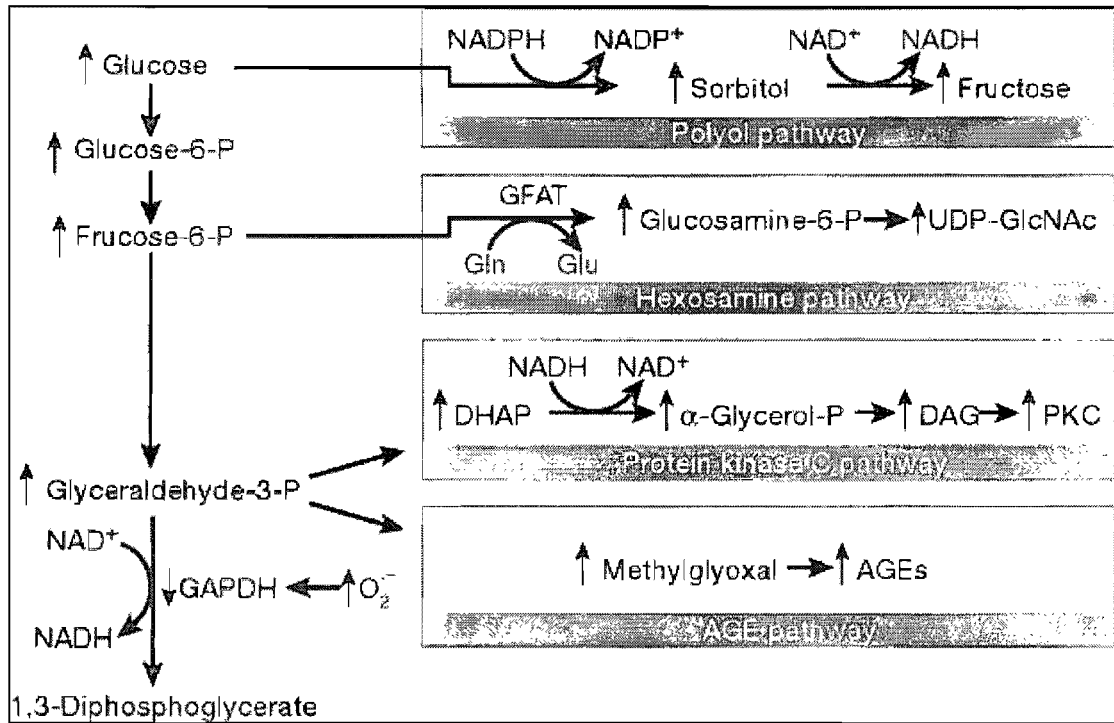
### 3.3 Diabète de type 2

Le diabète est un regroupement de dérèglements métaboliques se manifestant par une hyperglycémie chronique. Le diabète de type 2 représente approximativement 90 % des cas de diabète et est caractérisé par une résistance à l'insuline de différents tissus comme le tissu adipeux, le foie et le muscle squelettique, ainsi que par une détérioration des fonctions des cellules  $\beta$  du pancréas [281]. Selon Santé Canada, 4,8 % de la population canadienne de plus de 20 ans est diabétique [48]. La pathogénèse de l'athérosclérose est la même chez les patients atteints ou non de diabète, mais cette condition accélère le développement de l'athérosclérose [275].

#### Hyperglycémie

Plusieurs voies ont été étudiées afin de comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires liant le diabète et l'athérosclérose. Certaines hypothèses ont été développées concernant l'implication de l'hyperglycémie dans le développement de l'athérosclérose. Robertson et al. [281] et Reusch et al. [275] ont récemment revu les implications cardiovasculaires de l'hyperglycémie. Quatre voies (figure 3, p.28) peu utilisées habituellement telles que la voie des polyols, la voie des hexosamines, la production des produits de glycation avancée et l'activation de certains isoformes de la protéine kinase C voient leur flux augmenter en raison de l'hyperglycémie. Les conséquences sont multiples : inhibition de la régénération de glutathion rendant la cellule vulnérable aux espèces réactives de l'oxygène, augmentation de la création des produits finaux de glycation, augmentation des niveaux intracellulaires de glutamine impliquée dans l'accumulation de lipides et dans l'activation de voies pro-inflammatoires, augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène, augmentation de l'expression de récepteurs aux LDL oxydés sur les macrophages et augmentation de l'expression de molécules d'adhésion [34, 275, 281]. De plus, par la réaction

**Figure 3 : Voies sollicitées en cas d'hyperglycémie**



Tiré de [34]

de Maillard, l'hyperglycémie provoque une augmentation directe des produits finaux et intermédiaires de glycation, qui induisent la production intracellulaire d'espèces réactives de l'oxygène et qui endommagent les macrophages, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses [275, 281]. Tous ces mécanismes induisent des réactions pathogènes, promouvant le développement de lésions vasculaires.

### Résistance à l'insuline

Le diabète est un état de résistance à l'insuline, qui est elle-même définie par la nécessité d'une plus importante quantité d'insuline afin d'obtenir une réponse biologique normale [14]. La résistance à l'insuline peut provenir d'altérations soit de l'insuline avant sa liaison avec le récepteur, soit du récepteur à l'insuline lui-même, ou encore de la cascade de signalisation. Dans tous les cas, l'action de l'insuline est diminuée [14]. La résistance à l'insuline a des effets directs sur l'endothélium et également sur les cellules inflammatoires. Dans le premier cas, la diminution de la production de NO mène à un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique par une augmentation de l'expression endothéliale des molécules d'adhésion et une augmentation de l'agrégation plaquettaire [275, 307]. Dans le deuxième cas, le défaut de signalisation de l'insuline sur les macrophages est impliqué dans la formation des cellules spumeuses, dans l'apoptose des macrophages et le recrutement d'autres monocytes par les cytokines alors relâchées. Finalement, alors que l'impact de l'hyperglycémie sur les fonctions, la prolifération et la migration de cellules musculaires lisses semble controversé [14, 275], l'hyperinsulinémie compensatoire à la résistance à l'insuline contribue à la migration et la prolifération des cellules du muscle lisses via entre autres le NO [14, 15, 275, 307, 318] et augmente l'athérosclérose par une hypercoagulabilité et une diminution de la fibrinolyse [94].

### Complications connexes

Bien que le diabète soit considéré comme une maladie touchant d'abord le métabolisme des glucides, il est souvent accompagné de modifications du métabolisme des lipides : niveaux élevés de cholestérol total, LDL, triglycérides, et niveaux bas de HDL, ce qui influence directement la progression de l'athérosclérose. Les sujets résistants à l'insuline sont également résistants à l'effet anti-lipolytique de l'insuline et présentent donc souvent un niveau d'acides gras libres élevé, augmentant ainsi les risques de MCV [255, 319]. Au-delà du métabolisme des glucides et des lipides, le diabète est une pathologie où l'obésité et l'hypertension artérielle sont présentes de façon concomitante et depuis plusieurs années, accélérant le processus d'athérosclérose [14, 124, 243, 275]. Ainsi, dans le contexte du diabète, l'endothélium est endommagé par l'hyperglycémie, les dyslipidémies, l'hypertension et l'inflammation, d'où une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion et du recrutement et de la séquestration des leucocytes et donc un développement accru de la plaque athéromateuse [124, 184, 275].

### 3.4 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) essentielle est définie comme une pression artérielle systolique égale ou supérieure à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique égale ou supérieure à 90 mmHg et ceci, sans cause identifiable [49, 170]. Au Canada, trois à sept pourcent de la population de poids normal et obèse étaient déjà touchés par l'hypertension artérielle au début des années 90 [215]. Les conséquences habituelles de l'HTA comprennent des événements cardiovasculaires potentiellement morbides avec des dommages créés par l'hypertension elle-même comme, par exemple, une cardiomégalie, une rétinopathie, des accidents cérébrovasculaires, une insuffisance rénale ou une insuffisance cardiaque congestive [170]. L'HTA accélère le processus d'athérosclérose. Les mécanismes liés au développement de la plaque athéromateuse en présence d'hypertension artérielle impliquent une altération des fonctions

endothéliales et une diminution de la biodisponibilité du NO. La biodisponibilité du NO semble être diminuée par plusieurs mécanismes affectant la synthèse et la dégradation de celui-ci, et est responsable en partie de la diminution de la vasodilatation de l'endothélium [162]. L'athérosclérose se développe préférentiellement aux points de branchement des artères, aux bifurcations et dans les autres régions de flux sanguins turbulents [170]. Ces sites présentent souvent une diminution de la production de NO et une augmentation de l'expression de molécules d'adhésion [170] et l'hypertension amplifie ces processus [39].

Une augmentation de la production d'agents vasoconstricteurs comme l'angiotensine II (qui provoque une rétention d'eau et de sodium, une vasoconstriction des artérioles et augmente donc la pression artérielle) crée un environnement favorable au développement de l'athérosclérose [86]. L'angiotensine II promeut un état pro-thrombotique, pro-inflammatoire et des dysfonctions endothéliales. Elle joue un rôle dans la régulation de la réponse inflammatoire vasculaire en activant le recrutement des cellules de l'inflammation dans les artères et en régulant l'expression de molécules d'adhésion, de cytokines et de facteurs de croissance qui participent à l'inflammation en cause dans l'athérosclérose [92]. La suractivité du système rénine-angiotensine-aldostérone est associée au développement de l'hypertension et de l'athérosclérose. Ce système joue un rôle important dans l'initiation et le maintien de la réponse inflammatoire vasculaire dans l'athérosclérose [92]. En plus d'agir directement sur les vaisseaux, l'angiotensine II a des effets sur le développement de la plaque athéromateuse via le tissu adipeux. L'hypertension est ainsi liée à l'obésité et à la résistance à l'insuline. En effet, les adipocytes possèdent les composantes du système rénine-angiotensine et des récepteurs à l'angiotensine II y ont été identifiés. Leur activité est augmentée en cas d'obésité et leur expression est plus importante chez les sujets résistants à l'insuline [301]. L'angiotensine II agit en diminuant la différenciation et la croissance du tissu adipeux [301]. Bien que ce mécanisme semble bénéfique,

l'incapacité à développer du tissu adipeux est accompagné d'une augmentation des acides gras en circulation et des dépôts adipeux au niveau musculaire et viscéral (particulièrement dans le foie), deux éléments responsables du développement de l'athérosclérose et de la résistance à l'insuline [299, 301]. L'hypertension est donc associée à la résistance à l'insuline et/ou à l'hyperinsulinémie. Ces deux éléments induisent une rétention rénale de sodium et une hypertrophie du muscle lisse, accélérant autant le développement de l'athérosclérose que celui de l'hypertension artérielle [170]. De plus, un état de résistance à l'insuline limite la vasodilatation de l'endothélium causée par une relâche de NO à la suite de l'action de l'insuline [15, 318]. Finalement, on observe souvent un état inflammatoire présent avec l'hypertension artérielle, augmentant le développement de la plaque athéromateuse dans ces conditions [203]. Les dyslipidémies sont également des facteurs aggravant la pathologie de l'HTA et de l'athérosclérose, comme le sont également l'âge, le sexe, la consommation de tabac et d'alcool [170].

### 3.5 Sédentarité

La sédentarité est considérée comme un facteur de risque des MCV [78, 329, 359]. Premièrement, l'absence d'activité physique aggrave le développement de la plaque athéromateuse ainsi que celui d'autres facteurs de risque. Ce phénomène est essentiellement étudié par des protocoles d'immobilisation de courte ou longue durée. Deuxièmement, la sédentarité est un facteur de risque indirect dans la mesure où elle prive l'individu des effets protecteurs de l'activité physique sur le développement de l'athérosclérose et sur certains de ses facteurs de risque. Ces deux aspects sont respectivement décrits ci-dessous.

### 3.5.1 Effets néfastes de la sédentarité

Un certain nombre d'études épidémiologiques et de méta-analyses ont mis en évidence la relation inverse qu'il existe entre le niveau d'activités physiques de loisir et le risque de MCV et de mortalité due aux MCV, chez les hommes et chez les femmes [197, 233, 284, 354]. Par exemple, Leon et al. [202] ont analysé les données de 12 138 sujets à risque de MCV classés selon leur niveau d'activités physiques de loisir. Après un suivi de 16 ans, les sujets les plus sédentaires avaient un taux de mortalité de MCV de 29 % plus élevé que les sujets moyennement ou très actifs. Hamer et al. [132] ont effectué une méta-analyse de 18 études prospectives et ont constaté une plus forte proportion d'événements cardiovasculaires (angine de poitrine, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, nécessité de revascularisation des coronaires, accident vasculaire cérébral) chez les sujets marchant le moins.

Certaines études se sont penchées sur les adaptations métaboliques qui surviennent avec un retour à une vie sédentaire, simulé par des protocoles d'immobilisation. Par exemple, Smorawinski et al. [309] ont examiné 11 sujets sédentaires, huit coureurs de longue distance et 10 athlètes s'entraînant en force, avant et après avoir été alités pendant trois jours. La réponse de l'insuline à une charge de 75g de glucose était augmentée après les trois jours d'inactivité, illustrant une diminution de la sensibilité à l'insuline. Toutefois, l'inactivité physique de trois jours ne semblait pas influencer la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Il faut souligner que les sujets n'ont pas tous subi les mêmes conséquences de la période d'alitement : alors que les sujets sédentaires voyaient leur glycémie augmenter, les sujets entraînés avaient une meilleure adaptation glycémique à l'inactivité physique. Hamburg et al. [131] ont observé sensiblement les mêmes résultats sur 20 sujets sains après une période d'inactivité physique de cinq jours. Une diminution de 67 % de la sensibilité à l'insuline a été observée, accompagnée d'une augmentation des concentrations plasmatiques de cholestérol total et



de triglycérides. De plus, une diminution significative de l'hyperhémie réactive a été observée dans l'avant-bras et le mollet, indiquant une diminution des fonctions micro-vasculaires. L'alitement a causé un rétrécissement du diamètre de l'artère brachiale et une augmentation de la pression artérielle systolique. Arciero et al. [6] ont eux aussi observé une diminution de la tolérance au glucose après sept à 10 jours d'inactivité physique, montrant que même une inactivité physique de court terme peut se traduire par des conséquences métaboliques et vasculaires néfastes [131].

### 3.5.2 Effets protecteurs de l'activité physique

Outre ses effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire, l'activité physique influence directement le développement de la plaque athéromateuse. Les premiers signes d'athérosclérose peuvent être examinés par l'intermédiaire des changements de la paroi artérielle et, plus particulièrement, par une diminution de la vasodilatation dépendante de l'endothélium et un épaississement intima-média [291]. Les relations entre ces deux paramètres et l'activité physique ont été assez peu étudiées même si les résultats semblent suggérer que l'entraînement en endurance est efficace pour améliorer ces deux signes.

**Les effets de l'exercice sur la vasodilatation dépendante de l'endothélium.** La diminution de cette vasodilatation est causée en grande partie par une incapacité de l'endothélium à répondre positivement au NO ainsi que par une diminution de la production de NO [205, 291]. Bien que les effets de l'exercice sur ce phénomène ont été étudiés, les résultats publiés traitent de différents types d'exercices et de sujets et sont donc difficiles à généraliser [291]. Par exemple, Goto et al. [121] ont évalué les effets de trois différentes intensités d'exercices (faible 25 %  $VO_{2max}$ , modérée 50 %  $VO_{2max}$  et élevée 75 %  $VO_{2max}$ ) sur la vasodilatation de l'endothélium de 26 sujets sains après 12 semaines d'entraînement de cinq à sept séances par semaine. Seul l'exercice à intensité modérée semblait augmenter la

vasodilatation par une augmentation de la production de NO, alors que l'exercice à intensité élevée augmenterait le stress oxydatif, ce qui expliquerait les résultats négatifs. De plus, les données transversales montrent que la vasodilatation de l'endothélium, normalement altérée avec l'âge, est conservée chez les individus âgés mais entraînés [106, 291]. Vona et al. [349] ont, quant à eux, montré une augmentation de la vasodilatation de l'endothélium après un programme d'activité physique de trois mois chez 28 sujets se remettant d'un infarctus du myocarde sans complication, comparés à 24 sujets témoins également touchés par un infarctus du myocarde. Les bénéfices du programme d'entraînement ont toutefois disparu un mois après l'arrêt de celui-ci. Hambrecht et al. [130] ont mesuré la constriction des vaisseaux coronaires épicaux en réponse à l'acétylcholine dans un groupe de 10 sujets ayant suivi un programme d'entraînement sur ergocycle pendant quatre semaines et dans un groupe de neuf sujets témoins. Les patients entraînés présentaient une diminution de 54 % de la vasoconstriction en réponse à l'acétylcholine, alors qu'aucun changement n'était observé chez les sujets témoins. Chez les patients atteints d'athérosclérose, l'entraînement permet donc de restaurer la production de NO et d'améliorer la mobilité de plusieurs parois vasculaires [205]. Cette conclusion est également obtenue par De Filippis et al. [62] et Walsh et al. [353]. Finalement, Green et al. [125] et Moyna et al. [238] ont publié en 2004 des articles de revue concernant les effets de l'activité physique sur les fonctions endothéliales et y ont présenté les résultats d'études transversales et longitudinales avec différents protocoles d'entraînement. Ils en concluent que, quelque soit les différents protocoles utilisés, l'entraînement permet une amélioration de la vasodilatation de l'endothélium, permettant une amélioration des fonctions de l'endothélium.

**Les effets de l'exercice sur l'épaisseur intima-média.** Quelques études semblent avoir mesuré l'épaisseur intima-média dans un protocole de recherche avec un programme d'entraînement. Bien que des

commentaires aient été émis quant à la méthodologie [88, 169], Rauramaa et al. [273] ont montré que la progression de l'épaisseur intima-média sur six ans était de 40 % moindre dans le groupe de 64 sujets ayant suivi un entraînement pendant cette période, comparativement aux 61 sujets témoins. Dinunno et al. [70] ont eux aussi mesuré l'épaisseur intima-média chez 22 sujets avant et après trois mois d'entraînement en endurance. L'épaisseur intima-média a diminué de 14 % après la période d'entraînement. Comme peu d'études ont été menées sur ce point et que l'âge semble influencer les effets de l'exercice sur l'épaisseur intima-média, il est encore tôt pour tirer une conclusion sur les potentiels bénéfiques de l'entraînement en endurance pour aider à rétablir l'intégrité de la paroi artérielle en présence d'athérosclérose [291].

#### **Effets de l'exercice sur les facteurs de risque de l'athérosclérose.**

Un bon nombre de facteurs ou marqueurs de risque de l'athérosclérose ont été présentés dans les sections précédentes. L'entraînement en endurance permet l'amélioration d'une partie de ceux-ci, retardant ainsi le développement de l'athérosclérose. Voici les mécanismes par lesquels l'activité physique influence ces facteurs de risque.

- **Dyslipidémies :** Une première méta-analyse de Kelley et al. [179] comprend 10 études englobant 1260 sujets et montre une augmentation de neuf pourcent des concentrations plasmatiques de HDL et une diminution de 11 % de celles des triglycérides après un programme d'entraînement en endurance pendant quatre semaines ou plus. De plus, la pratique d'activité physique est associée à une plus grande concentration de la sous-fraction des HDL<sub>2</sub> [13, 21]. Une deuxième méta-analyse effectuée par Kelley et al. [177], comportant 19 études randomisées avec un programme d'exercice en endurance de huit semaines ou plus, montre une augmentation significative de 11 % des concentrations plasmatiques de HDL<sub>2</sub> et ceci, indépendamment des modifications de composition corporelle. Les concentrations

plasmatiques de LDL et de triglycérides diminuent également après un programme d'activité physique [13, 136], permettant de diminuer la progression de l'athérosclérose. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans l'amélioration du profil lipidique par l'activité physique. Premièrement, l'entraînement augmente l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), suggérant que l'amélioration de la clairance des triglycérides est, en partie, responsable de la diminution des concentrations plasmatiques de triglycérides due à l'exercice [133, 293, 332]. Deuxièmement, l'activité physique influence le transport et la disposition des lipides par l'intermédiaire des HDL et des lipoprotéines riches en triglycérides [136]. Ordinairement, les particules HDL naissantes sont converties en particules matures sphériques par le transfert de matériel de résidus des lipoprotéines riches en triglycérides [108]. Cela permet, entre autres, la formation de HDL<sub>2</sub>, stable et riche en ester de cholestérol. Le taux de formation des HDL<sub>2</sub> est donc lié positivement au taux de dégradation des VLDL. Le taux de dégradation des lipoprotéines riches en triglycérides détermine les opportunités d'échange de matériel des lipoprotéines riches en triglycérides avec les HDL. Lorsque le temps de résidence des lipoprotéines riches en triglycérides est court, il y a peu d'opportunité pour l'échange de ce matériel et le contenu des HDL en cholestérol est préservé, maintenant un bon niveau de transport inverse du cholestérol. L'activité physique régulière, en augmentant la dépense énergétique, augmente le taux de circulation des lipides, ce qui accroît la capacité d'utilisation des triglycérides, diminue leur concentration plasmatique (à jeun et postprandial) et augmente le transport du cholestérol par les HDL. Des concentrations élevées de HDL chez les personnes actives peuvent donc être une conséquence des effets de l'exercice sur la disponibilité des lipoprotéines riches en triglycérides [136].

- Obésité : Dans le cas de l'obésité, l'activité physique permet d'augmenter la dépense énergétique afin de créer une balance énergétique négative, induire une perte de poids et donc limiter les effets négatifs de

l'obésité sur le développement de l'athérosclérose [155, 178, 283]. Les meilleurs résultats obtenus semblent provenir des interventions jumelant une diminution des apports alimentaires et une augmentation de la dépense énergétique par l'activité physique [31, 47].

La revue de Ross et al. en 2001 [283] illustre bien que les programmes augmentant la pratique d'activité physique réduisent la quantité de tissu adipeux totale de façon dose dépendante. De plus, dans la revue de Janiszewski et al. [157] faisant suite à ce travail, on observe également que l'activité physique est une stratégie efficace pour réduire le tissu adipeux abdominal, viscéral et sous-cutané, et qu'une réponse dose dépendante est vraie aussi pour ces tissus.

Il a été observé que l'augmentation de l'activité physique journalière d'environ 60 minutes est associée à une diminution respective de 20 et 30 % du tissu adipeux sous-cutané et viscéral [157], deux tissus fortement impliqués dans le développement de l'athérosclérose. Il faut préciser encore qu'une diminution du tissu adipeux abdominal peut être observée sans une modification du poids [199]. Finalement, Watts et al. [357] ont étudié les effets d'un circuit d'entraînement (force et endurance) d'une heure par semaine pendant huit semaines chez 19 adolescents obèses et 20 sujets minces. Non seulement la quantité de tissu adipeux abdominal avait significativement diminué chez les sujets obèses, mais la dilatation de l'artère brachiale, qui était moindre chez les sujets obèses avant le programme, a été restaurée au niveau des sujets minces. Ces résultats sont particulièrement probants quant à l'efficacité de la diminution de certains signes d'athérosclérose grâce à l'activité physique.

Parallèlement, l'amélioration de la composition corporelle par l'activité physique entraîne une amélioration d'autres facteurs de risque de l'athérosclérose, comme la résistance à l'insuline [231], les dyslipidémies, la pression artérielle [262] ainsi que l'inflammation [17].

- Diabète de type 2 : On note deux types d'effets bénéfiques de l'activité physique sur le diabète : les adaptations aiguës et les adaptations chroniques à l'exercice. Les adaptations aiguës à l'exercice se déroulent pendant l'exercice et peu après celui-ci. Dans le muscle en contraction, l'augmentation des besoins en énergie est, entre autres, satisfaite par l'augmentation de l'entrée et de l'utilisation de glucose. L'exercice augmente l'entrée du glucose dans le muscle squelettique par l'augmentation de la translocation des transporteurs de glucose, les GLUT 4, à la membrane plasmique [117]. Deux principaux phénomènes entraînent une augmentation des GLUT 4 à la membrane. D'une part, l'augmentation de la concentration d'insuline au muscle stimule la cascade de signalisation de l'insuline qui agit sur la translocation des GLUT 4 [44, 183, 336]. D'autre part, la contraction musculaire stimulerait l'activation de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), qui mènerait une augmentation de la translocation des GLUT 4 à la membrane [162b, 336]. Les mécanismes moléculaires augmentant l'entrée de glucose dans le muscle sont donc différents selon s'ils sont stimulés par l'insuline ou par la contraction musculaire, ce qui est bénéfique dans le cas du diabète où le muscle est (partiellement) résistant à l'insuline. Une session unique d'exercice augmente l'utilisation du glucose et améliore la sensibilité à l'insuline chez des sujets diabétiques, résultant en un meilleur contrôle de la glycémie. Ces effets peuvent durer plusieurs heures ayant ainsi des implications positives pour le contrôle métabolique et la régulation de l'homéostasie du glucose [118].

Les adaptations chroniques de l'entraînement semblent avoir des effets de plus longue durée chez les individus diabétiques et amèneraient une augmentation de la sensibilité des tissus à l'insuline [3, 118, 137, 292]. Les mécanismes responsables des adaptations chroniques à l'entraînement ne sont pas encore tous connus, mais l'on sait que l'entraînement augmente l'expression des GLUT 4 dans le muscle squelettique [43], les niveaux d'ARN messager du récepteur à l'insuline [42, 181, 210], et l'expression et l'activité de protéines de signalisation impliquées dans la régulation de l'entrée de

glucose [137]. De plus, avec l'entraînement, on observe des changements morphologiques du muscle, amenant une augmentation de la densité capillaire (avec une augmentation du flux sanguin et une diminution de la résistance vasculaire) qui est associée avec le contrôle de l'insulinémie à jeun et la tolérance au glucose [152]. Toutefois, une partie des effets de l'entraînement sur la sensibilité à l'insuline peuvent provenir des effets de plusieurs sessions d'exercice cumulées. C'est pourquoi certaines études comparent des sujets entraînés et sédentaires plusieurs jours après la dernière session d'exercice [118]. Même dans ce cas, l'augmentation de l'utilisation du glucose stimulée par l'insuline chez des sujets entraînés est toutefois plus importante avec l'entraînement qu'après une seule session d'exercice [118]. L'amélioration de la sensibilité à l'insuline avec l'entraînement est provisoire et disparaît après environ sept à 10 jours si l'entraînement n'est pas maintenu [118, 138, 182].

- Hypertension artérielle : Les pressions artérielles systolique et diastolique sont significativement diminuées à la suite d'un programme d'entraînement en endurance allant de quatre semaines à sept mois [26, 149, 343, 366].

La pression artérielle est le produit du débit cardiaque et de la résistance périphérique [32]. Hagberg et al. [127] ont mesuré les modifications hémodynamiques après un programme d'entraînement de six mois chez des adolescents en bonne santé, mais avec une pression artérielle au-dessus du 95<sup>ème</sup> percentile pour leur âge et leur sexe. Les pressions artérielles systolique et diastolique ont significativement diminué avec l'entraînement, excepté pour les sujets avec un débit cardiaque élevé avant l'entraînement. Aucune modification du débit cardiaque ou de la résistance vasculaire ne permettait d'expliquer la diminution de pression artérielle. Il faut souligner toutefois que trois mois après la cessation du programme, la pression artérielle systolique était au même niveau qu'avant le programme d'entraînement. La méta-analyse effectuée par Fagard [80] sur les effets de

programmes d'entraînement en endurance de plus de quatre semaines montre une diminution significative de la pression artérielle de repos et journalière, ceci en partie par l'intermédiaire d'une diminution de la résistance vasculaire dans laquelle le système nerveux sympathique et le système rénine-angiotensine semblaient impliqués. Izdebska et al. [153] ont également observé une diminution des pressions artérielles systolique et diastolique après trois mois d'entraînement en endurance, accompagnées d'une diminution significative de la résistance périphérique.

D'autre part, une stimulation plus importante des chémorécepteurs artériels a été observée chez des sujets présentant une hypertension modérée [338]. Trois mois d'entraînement semble permettre de réduire la réponse à la stimulation des chémorécepteurs artériels chez des sujets présentant une hypertension légère et de diminuer consécutivement les pressions artérielles systolique et diastolique [128, 154]. Ces résultats vont de pair avec ceux sur la vasodilatation dépendante de l'endothélium, dans laquelle le NO joue un rôle important, illustrant les effets bénéfiques de l'entraînement sur le contrôle de la pression artérielle.

Finalement, il a été observé qu'une pression artérielle élevée chez des sujets avec un faible  $VO_{2peak}$  est associée à la présence de marqueurs de l'athérosclérose, comme les concentrations plasmatiques d'IL-6, de molécules d'adhésion, et de PAI-1 par exemple [348]. Comme discuté précédemment, il a été suggéré que ces paramètres pro-inflammatoires constitueraient un des liens (via le NO) entre l'hypertension artérielle et l'athérosclérose [203].

- Inflammation et facteurs thrombotiques : L'activité physique semble modifier le statut inflammatoire de deux façons différentes si l'on considère ses effets aigus (à court terme) ou chroniques (entraînement).

À court terme, une session d'exercice intense semble induire une réaction inflammatoire qui est caractérisée par l'augmentation des concentrations circulantes de protéines de la phase aiguë dont la CRP [223, 258]. Il se



pourrait que ces protéines soient ainsi relâchées afin de stimuler une réponse anti-inflammatoire [252]. Une session d'exercice induit une augmentation des niveaux circulants de cytokines, comme par exemple l'IL-6, IL-1Ra et IL-10, dont le muscle squelettique a été identifié, pour certaines d'entre elles, comme leur site de production [244, 259]. D'un point de vue chronologique, l'augmentation des niveaux d'IL-6 semble apparaître en premier puis est suivie de l'augmentation de ceux de l'IL-1Ra et de l'IL-10 [87, 244, 258, 259]. L'IL-6, produite à l'intérieur du muscle squelettique qui se contracte, puis qui est libérée en circulation, augmente de plus de 100 fois pendant l'exercice et diminue après l'effort [87, 258, 259]. Cette augmentation est relative à l'intensité de l'exercice, à sa durée, à la masse des muscles sollicités et à niveau d'entraînement de la personne [244]. La première hypothèse émise était que l'IL-6 soit produite par les cellules du système immunitaire à l'intérieur du muscle à la suite de dommages locaux de celui-ci. Toutefois, Hiscock et al. [141] ont montré en 2004 que l'IL-6 est produite par les myocytes eux-mêmes avant d'être envoyée en circulation. Le muscle squelettique peut produire l'IL-6 sans autres marqueurs de l'inflammation, et l'expression de celle-ci est augmentée lorsque le contenu du muscle en glycogène est altéré [87]. Bien que les actions biologiques de l'IL-6 relâchée par le muscle pendant l'exercice ne soient pas encore totalement connues, l'IL-6 semble induire la lipolyse et l'oxydation des acides gras, intervenir dans l'homéostasie du glucose pendant l'exercice et moduler d'autres cytokines [87, 258]. Par exemple, l'IL-6 d'origine musculaire stimule la production de cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-1Ra et IL-10, et diminue la production de TNF- $\alpha$  [87, 244, 258, 259].

Le fait que les cytokines pro-inflammatoires classiques, tel que le TNF- $\alpha$  et l'IL-1, n'augmentent pas lors de l'exercice indique que la cascade des cytokines induite par l'exercice diffère de celle induite par les infections [258, 259].

À long terme, des hauts niveaux d'activité physique semblent associés à un état anti-inflammatoire [96, 258, 264]. Les effets à long terme de l'exercice

pourraient être dus, en partie, à la réponse anti-inflammatoire créée par une session d'exercice, qui est médiée par l'IL-6 produite par le muscle [259]. Toutefois, l'entraînement semble diminuer également les concentrations plasmatiques de TNF- $\alpha$  par des voies différentes de celles de l'IL-6 [258]. De plus, Mattusch et al. [223] ont montré une diminution des concentrations plasmatiques de CRP après neuf mois d'entraînement en endurance. Même si des résultats moins probants ont été rapportés [82, 223], ces résultats concordent avec les conclusions de la revue de Plaisance et al. [264] en 2006 montrant que l'entraînement diminue les niveaux de CRP de façon dose dépendante.

Quant aux facteurs thrombotiques, Killewich et al. [180] ont montré qu'un programme d'entraînement de six mois chez des sujets atteints de maladies artérielles périphériques permettait d'améliorer leur activité fibrinolytique en diminuant de 23 % l'activité du PAI-1 et en augmentant de 28 % l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA). De plus, Panagiotakos et al. [252], rapportent l'existence d'une relation inverse existant entre les concentrations plasmatiques de fibrinogène et le temps consacré aux activités physiques de loisir. Les effets de différentes modalités d'activité physique sur la thrombogénèse ont été revus en détail par Lee et al. [198] en 2003.

### 3.6 Nutrition

Les paramètres nutritionnels intervenant dans le développement de l'athérosclérose sont multiples : certains sont protecteurs, et d'autres néfastes. Un grand nombre influence directement les mécanismes de la physiopathologie de l'athérosclérose. C'est le cas pour l'oxydation des lipoprotéines en circulation, la formation et la calcification de la plaque ou les fonctions endothéliales. D'autre part, comme pour l'activité physique, certains paramètres nutritionnels agissent également sur les facteurs de risques de l'athérosclérose, comme les dyslipidémies, l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle et l'inflammation. Ces deux aspects sont traités ici. Le

deuxième se réfère principalement à des articles de revue, car dans la majorité des cas, des recommandations officielles ont été émises à ce sujet et font déjà l'objet de travaux de synthèse.

### 3.6.1 Effets nutritionnels sur la physiopathologie de l'athérosclérose

Comme décrit plus haut, la captation et l'oxydation de lipoprotéines dans l'intima sont des étapes majeures dans le développement de la plaque athéromateuse. Après un repas riche en lipides, on note une augmentation des molécules d'adhésion ainsi que de certains facteurs de coagulation [59]. De plus, bien que les modifications des concentrations de PAI-1 après un tel repas ne soient pas systématiques, on semble observer une diminution du tPA [144, 240]. Ces événements promeuvent donc une augmentation du développement de la plaque athéromateuse. À l'inverse, dans le cadre de l'étude sur les risques d'athérosclérose dans les communautés (Atherosclerosis Risk in Communities study : ARIC), une association négative a été observée entre l'apport en acides gras oméga-3 et les niveaux plasmatiques de fibrinogène [300]. De plus, Djoussé et al. [71] ont montré une association inverse entre la consommation d'acides linoléique et l'épaisseur intima-média chez 1 585 sujets. Toutefois, même s'il a été suggéré que les acides gras oméga-3 inhibent l'agrégation plaquettaire et améliorent les fonctions endothéliales [69, 297], les études d'intervention avec une supplémentation en oméga-3 ne semblent pas encore donner de résultats concluants en ce qui a trait à l'amélioration des fonctions endothéliales, des facteurs de coagulation et de l'activité fibrinolytique [144, 198]. Il a été proposé qu'une augmentation de la consommation d'acides gras oméga-3 doit être combinée à une diminution des apports en lipides et à un changement intensif de style de vie pour induire une diminution du potentiel thrombotique chez des sujets à risque [240]. Une alimentation riche en acides gras mono-insaturés semble permettre une diminution de l'oxydation des LDL, mais les mécanismes responsables de cet effet doivent encore être éclaircis [40, 194]. Bien que des apports élevés en acides gras polyinsaturés

aient été associés à un faible risque de MCV, les résultats diffèrent quant à leurs effets sur l'oxydation des LDL selon la position des doubles liaisons. En effet, la présence de plusieurs doubles liaisons les rend plus susceptibles aux dommages des radicaux libres et il a été clairement identifié que les oméga-6 promouvaient l'oxydation des LDL alors que les effets des oméga-3 sont encore difficiles à déterminer [40, 194].

La majorité des études portant sur la diminution de l'oxydation des lipoprotéines se penchent sur les antioxydants présents dans l'alimentation. Aviram et al. [10] soutiennent, dans leur revue publiée en 2005, que les études qu'ils ont analysées fournissent assez d'informations pour conclure que l'inhibition de l'oxydation des LDL et l'inhibition de la peroxydation des lipides cellulaires sont partiellement possibles grâce à la consommation d'antioxydants tels que la vitamine E, les caroténoïdes et les flavonoïdes, et ceux-ci seraient alors associés à une diminution du développement de la plaque athéromateuse. Toutefois, Ignarro et al. [148], dans leur plus récente revue de 2007, soulignent que les effets protecteurs des antioxydants tels que la vitamine E, la vitamine C, le  $\beta$ -carotène, le lycopène ou l'arginine (voir plus bas) peuvent éventuellement avoir des effets à long terme sur la progression de l'athérosclérose, mais les études d'intervention ne permettent pas de conclure sur leur rôle potentiellement positif. Kaliora et al. [167], Lapointe et al. [194] et Van Horn et al. [344] en 2008 arrivent à la même conclusion : les études épidémiologiques rapportent des corrélations suffisantes entre la consommation d'antioxydants et le risque de MCV pour établir de fortes hypothèses, mais les résultats des études d'intervention sur la vitamine E, C, les flavonoïdes et les caroténoïdes sont encore controversées. Un bon nombre d'études cliniques ont été réalisées afin d'évaluer quelles interventions nutritionnelles peuvent être faites pour améliorer les fonctions endothéliales souvent altérées avec l'athérosclérose; la consommation d'antioxydants fait partie de la plupart de ces études. Même si plusieurs études épidémiologiques observent une relation inverse entre la

consommation de polyphénols (flavonoïdes, tanins, etc.) et le développement de la plaque athéromateuse, il est encore incertain que leur rôle antioxydant soit suffisant pour se traduire par une amélioration des fonctions endothéliales [59, 167]. Il en va de même pour la vitamine C et la vitamine E [59, 148, 167] même si cette dernière est supposée pouvoir protéger les LDL de la peroxydation et diminuer la production de molécules d'adhésion et de cytokines [140]. Pour beaucoup de ces antioxydants, leur carence est certainement plus néfaste pour le développement de l'athérosclérose, que la supplémentation est bénéfique dans des conditions normales. La combinaison de la plupart de ces antioxydants permettrait éventuellement d'obtenir les meilleurs effets contre le développement de l'athérosclérose [194].

Il faut encore souligner que les apports en fibres ont été inversement associés à l'incidence de MCV [239, 370]. En effet, les fibres affecteraient la fibrinolyse et la coagulation et une alimentation riche en fibres et grains entiers a été inversement associée à l'épaisseur intima-média dans d'importantes études [228].

Les résultats montrant une diminution du risque des MCV avec une consommation modérée d'alcool (30 g ou deux consommations par jour) sont, quant à eux, probants. Un grand nombre d'études longitudinales rapportent une amélioration du profil fibrinolytique et de coagulation avec un apport modéré en alcool et ces résultats semblent en partie expliqués par une diminution des niveaux de fibrinogène, de la viscosité du plasma et de l'activité des plaquettes, permettant une diminution de l'agrégation [148, 198, 323, 344]. Il faut toutefois noter que les effets de l'alcool sur certains paramètres tels que le PAI-1 et le tPA ne sont pas encore totalement connus [198, 323]. L'alcool semble toutefois diminuer l'oxydation des LDL.

Finalement, la calcification de la plaque athéromateuse peut, elle aussi, être influencée par certains paramètres nutritionnels. C'est le cas par exemple pour les apports et le statut en vitamine K. La revue de Berkner et al. [19] publiée en 2004 décrit les fonctions des protéines dépendantes de la

vitamine K et leurs rôles sur l'athérosclérose. L'implication de ces protéines dans la calcification des artères a été observée dans plusieurs études et est fortement influencée par les apports nutritionnels en vitamine K [19].

### 3.6.2 Effets nutritionnels sur les facteurs de risque de l'athérosclérose

#### - Dyslipidémies :

Dans les dernières décennies, beaucoup d'études ont été réalisées afin de mieux comprendre les effets de l'alimentation sur les dyslipidémies. Les différents acides gras présents dans l'alimentation ont des effets distincts sur les lipoprotéines en circulation. Une consommation élevée d'acides gras saturés augmente les concentrations plasmatiques de cholestérol total et de LDL [305, 344]. Les acides gras mono-insaturés et les acides gras polyinsaturés, lorsqu'ils sont substitués à des acides gras saturés dans une alimentation iso-calorique, diminuent les concentrations plasmatiques de cholestérol total [305, 344] et de LDL [344] alors qu'une faible consommation de ces acides gras augmente les concentrations plasmatiques de LDL [40, 112, 146]. Les acides gras trans augmentent les concentrations plasmatiques de cholestérol total, de LDL et de triglycérides et diminuent celle de HDL [146, 305, 344]. Les acides gras omega-3 semblent efficaces pour réduire les concentrations plasmatiques de triglycérides et augmenter celles de HDL [40, 69, 72, 112, 305, 344]. La supplémentation en oméga-3 diminuerait la sécrétion hépatique de VLDL et augmenterait la conversion de VLDL en LDL. De plus, ils permettent la formation de LDL de grande taille moins denses et moins athérogéniques [52, 297, 344, 356].

Une forte consommation de cholestérol alimentaire peut augmenter les concentrations plasmatiques de cholestérol total [305] et de LDL [344, 356]. Les phytostérols sont supposés être des inhibiteurs de l'absorption du cholestérol par le déplacement de la position du cholestérol dans les micelles induisant une diminution de la solubilité du cholestérol dans l'intestin. Toutefois, leurs résultats quant à une potentielle diminution des concentrations plasmatiques de cholestérol total et de LDL sont encore

mitigés [112, 144, 344]. Les fibres semblent pouvoir affecter les niveaux de lipides sanguins et diminuer l'hypertriglycémie induite par les glucides [4, 148]. On note une relation inverse entre la consommation de fibres et le ratio cholestérol total / HDL [370]. Les fibres solubles semblent avoir un potentiel plus important que les fibres insolubles quant à la diminution des concentrations plasmatiques de LDL et ceci par l'augmentation de la production d'acides biliaires qu'elles pourraient induire [344]. Finalement, une consommation modérée d'alcool semble avoir un effet positif sur le risque de MCV, en partie grâce à l'augmentation des concentrations plasmatiques de HDL qu'il peut induire et ceci, quel que soit l'alcool consommé [112, 148, 344]. Toutefois, une forte consommation d'alcool augmente les concentrations plasmatiques de triglycérides [305, 344].

- Obésité :

L'obésité peut être contrée par l'augmentation de la dépense énergétique, par la diminution des apports énergétiques, ou encore les deux ensembles, afin d'induire une perte de poids. Les protocoles de restriction calorique qui induisent une perte de poids, même modeste, et de tissu adipeux améliorent les fonctions vasculaires et l'épaisseur intima-media et sont associés à une réduction des concentrations plasmatiques de triglycérides et de LDL, ceci par une réduction de leur sécrétion hépatique et une augmentation du catabolisme des LDL [60]. Une perte de poids à la suite des modifications des apports nutritionnels et une augmentation de l'activité physique réduit également le PAI-1 et les antigènes au tPA. Une perte de poids protège ainsi les vaisseaux des effets néfastes de l'obésité sur le développement de la plaque athéromateuse et peut même induire une régression des lésions artérielles [31].

La consommation d'un grand nombre de nutriments est associée à une augmentation du risque d'obésité. C'est le cas pour les lipides, les acides gras saturés, une faible consommation de fibres par exemple. Une

intervention nutritionnelle promouvant une meilleure qualité nutritionnelle semble améliorer avant tout certains facteurs de risque de l'athérosclérose comme l'hypertension ou les dyslipidémies, et même si le risque d'obésité est diminué, un changement nutritionnel uniquement qualitatif donne encore des résultats controversés quant à une perte de poids [237, 356].

Notons encore qu'une perte de poids permet une amélioration de l'athérosclérose, mais permet avant tout une amélioration des autres facteurs de risque : dyslipidémies, diabète de type 2, hypertension et inflammation [17, 198, 214, 312, 356].

- Diabète de type 2 :

Les recommandations nutritionnelles en cas de diabète de type 2 visent à obtenir un bon contrôle glycémique et à retarder la venue de complications qui sont athérogéniques. De façon générale, les recommandations nutritionnelles sont les mêmes que pour la population générale, toutefois, certaines particularités sont soulignées par l'Association canadienne du diabète [369]. Tout d'abord, l'apport de fructose ou de saccharose ne doit pas dépasser 10 % de l'apport énergétique total, car cela pourrait augmenter les concentrations de triglycérides et/ou de LDL chez les sujets sensibles [102]. De plus, l'apport en fibres, solubles et insolubles, semble important pour améliorer le contrôle glycémique [369]. Dans l'étude IRAS, les apports en grains entiers étaient positivement associés à la sensibilité à l'insuline [316]. L'administration d'une diète riche en grains entiers résulte en une diminution des concentrations plasmatiques d'insuline et de glucose à jeun ainsi qu'en une amélioration de la sensibilité à l'insuline [156, 204, 257]. Chez les sujets résistants à l'insuline, la consommation de fibres est également associée à d'autres bénéfices, comme la diminution de la pression artérielle diastolique, l'augmentation des concentrations de HDL [257] et une diminution de l'épaisseur intima-média [156]. Une consommation modérée d'alcool semble avoir des effets bénéfiques en réduisant la résistance à l'insuline [323], mais une trop grande consommation peut créer autant des hypoglycémies que des



hyperglycémies [369]. Les sujets diabétiques ont une plus faible capacité antioxydante et cela augmente le risque de glycation des protéines, accroissant le potentiel athérogénique des LDL et altérant les fonctions endothéliales [115]. Chez les sujets diabétiques, la supplémentation en antioxydants semble permettre une amélioration aiguë de la capacité antioxydante du plasma [369], mais les effets globaux sur la diminution du développement de l'athérosclérose ne sont pas clairs [207]. Certains micronutriments pourraient avoir une importance particulière pour les sujets atteints de diabète. C'est le cas du magnésium et du chrome [369]. Des carences en magnésium sont corrélées avec un mauvais contrôle glycémique et une résistance à l'insuline [334]. Bien que très rare, une déficience en chrome peut provoquer une diminution de la tolérance au glucose [235]. Dans les deux cas, il n'y a pas assez d'évidences permettant de croire qu'une supplémentation en magnésium ou en chrome améliorerait le contrôle glycémique [369].

- Hypertension artérielle :

Le plus important facteur environnemental influençant l'hypertension est l'alimentation, principalement par le biais du sodium et du potassium. Les apports en sodium sont positivement reliés à l'hypertension artérielle alors que ceux en potassium sont inversement reliés à l'hypertension [247, 305]. En effets, un excès de sodium et une déplétion de potassium peuvent résulter en une contraction des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire et en une diminution de la vasodilatation en limitant la production de NO par la synthase endothéliale de NO (eNOS) [112]. Toutefois, il y a une grande variabilité dans la réponse individuelle à une consommation excessive de sodium, résultant à la désignation de sujets sensibles ou non au sel (dans le traitement par exemple) [112, 305]. De plus, la consommation d'acides gras oméga-3 semble diminuer la pression artérielle de façon dose dépendante chez les sujets hypertendus [112]. Ce phénomène serait dû au fait que les acides gras oméga-3 peuvent intervenir dans la composition des membranes

cellulaires en acides gras et donc influencer la fluidité des membranes, l'activité des canaux ioniques, et ainsi, améliorer les fonction endothéliales [69, 144, 297, 372]. Finalement, la consommation de fibres semble associée à une réduction de la pression artérielle [37, 201, 297] et une forte consommation d'alcool pourrait provoquer une augmentation de la pression sanguine [247, 305]. Ces effets seraient principalement dus à leurs rôles respectifs sur les fonctions endothéliales et sur les autres facteurs de risques associés.

- Inflammation :

Les effets de facteurs nutritionnels sur le changement de statut inflammatoire ont été revus par Basu et al. [17] en se basant principalement sur les études d'interventions menées entre 1995 et 2005. Une association positive semble exister entre une consommation élevée de lipides, particulièrement d'acides gras saturés et d'acides gras trans, et l'inflammation. Les études d'intervention semblent montrer que des apports en lipides supérieurs aux recommandations (39 % à la place de 30 à 35 %) avec des acides gras trans augmentent les concentrations de CRP, IL-6, IL-18 et TNF- $\alpha$  et diminuent les concentrations d'adiponectine. Les études faites sur les effets protecteurs des acides gras mono-insaturés et particulièrement ceux de l'acide oléique, ne semblent pas montrer systématiquement une diminution de l'inflammation et des niveaux circulants de cytokines malgré quelques résultats positifs [17]. D'autre part, la relation inverse entre la consommation d'acides gras oméga-3 (par exemple l' $\alpha$ -linoléique) et l'inflammation a, quant à elle, été bien étudiée et semble claire [17]. Les acides gras oméga-3 ont des effets protecteurs sur les vaisseaux en partie grâce à la diminution d'expression d'interleukines, du TNF- $\alpha$  et de CRP et à l'atténuation de la production d'espèces réactives de l'oxygène qu'ils induisent [17, 40, 52]. Il faut toutefois noter que le ratio de oméga-6 / oméga-3 est également important et, s'il est élevé, pourrait favoriser un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique [60, 69, 140, 148, 297]. Le rôle d'une alimentation riche en fibres et glucides complexes dans la

réduction des paramètres de l'inflammation semblent positifs, mais les résultats des études d'intervention ne sont pas encore concluants [17]. La consommation de un à deux verres par jour de boissons contenant de l'alcool, particulièrement le vin rouge, est associée à une diminution des niveaux de CRP, autant grâce aux effets de l'alcool qu'à ceux des composantes du raisin (composés polyphénoliques par exemple) [17, 148]. Une consommation modérée d'alcool semble avoir un double effet anti-inflammatoire : une augmentation des niveaux d'IL-10 et une diminution de la production de TNF- $\alpha$  et de IL-1 [17, 323].

Les données sont encore insuffisantes quant aux effets anti-inflammatoires de certains micronutriments, minéraux et vitamines ou à la capacité antioxydante totale d'une diète [112, 241]. Toutefois, les données sur l'arginine sont plus nombreuses. L'arginine est le substrat de la NO synthase et la diminution de son activité peut être renversée par l'administration d'arginine, mais sa supplémentation est complexe, car elle peut être accompagnée également d'une augmentation du stress oxydatif [17]. L'arginine semble diminuer l'inflammation, mais il est encore impossible de conclure que les diètes riches en protéines de soya diminuent l'inflammation [216].

### 3.7 Tabac

Le tabac est un facteur de risque indépendant des MCV et une cause de dommages structuraux et fonctionnels du système cardiovasculaire [215, 267, 374]. La majorité des études sur le tabac ont cherché à comprendre les effets de la nicotine et du monoxyde de carbone, mais il ne s'agit là que de deux substances parmi plus de 4000 présentes dans les cigarettes [267]. Les effets néfastes du tabac sur le développement de l'athérosclérose sont médiés entre autres par son effet direct sur les fonctions endothéliales, le tonus vasculaire, le profil lipidique et les paramètres inflammatoires [31, 60]. Une coagulabilité plus importante est observée chez les fumeurs, et ce phénomène serait attribuable à une augmentation des niveaux plasmatiques de fibrinogènes, une augmentation de l'activité du PAI-1 et une diminution de

cette du tPA [198]. On note encore une augmentation de l'inflammation chez les fumeurs [374].

La nicotine possède des récepteurs sur l'endothélium et, lorsqu'ils sont stimulés, ces récepteurs déclenchent des voies angiogéniques contribuant à la progression de la plaque athéromateuse [55].

Le monoxyde de carbone réduit la capacité de transport de l'oxygène dans les artères en augmentant les niveaux de carboxyhémoglobine. De plus, il inhibe directement la phosphorylation oxydative en réduisant la quantité d'oxygène disponible aux mitochondries [374]. L'inhalation de monoxyde de carbone accélère les dommages mitochondriaux, induit une perte du potentiel de la membrane mitochondriale et provoque la mort cellulaire par apoptose et nécrose [374]. L'inhalation de monoxyde de carbone cause donc des lésions et des dysfonctions endothéliales, induit une perte de l'élasticité vasculaire, augmente l'épaisseur de la paroi vasculaire, augmente la production d'endothéline (ayant un effet vasoconstricteur puissant sur les cellules musculaires lisses) et induit une vasoconstriction, réduit la relaxation maximum de l'endothélium et finalement, accélère le développement des lésions d'athérosclérose [267, 374]. La fumée augmente considérablement le stress oxydatif et on note une augmentation de la production d'espèces réactives et des anions de superoxide par les mitochondries. Parallèlement, elle réduit la production et la biodisponibilité du NO [267, 374]. La fumée passive a également des effets délétères sur le système cardiovasculaire, bien qu'ils soient plus modérés [267]. Même si le lien entre le tabac et le développement de la plaque athéromateuse est évident, un grand nombre de mécanismes doivent encore être élucidés.

### 3.8 Facteurs de risque non modifiables

Il existe un certain nombre de paramètres non modifiables dont les caractéristiques viennent augmenter ou diminuer le risque d'athérosclérose et qui peuvent donc moduler le poids des autres facteurs de risque. Il s'agit par exemple de l'âge, du sexe, de l'ethnie et du bagage héréditaire [111, 265].

### 3.8.1 Âge

On note une augmentation du risque d'athérosclérose et de ses facteurs de risque avec l'âge [100, 215, 295, 308]. Indépendamment de la condition physique, l'épaisseur intima-média, la résistance à la vasodilatation dépendante de l'endothélium et l'indisponibilité du NO sont plus importants chez les personnes âgées, ceci en partie à cause des changements structuraux et fonctionnels qui surviennent et du stress oxydatif qui augmente avec l'âge [215]. Selon la théorie du vieillissement par les radicaux libres, le stress oxydatif est un des mécanismes majeurs dans le vieillissement et dans les maladies qui lui sont reliées (comme l'athérosclérose) [105, 365]. Toutefois, il ne semble pas qu'une supplémentation en antioxydants puisse limiter le développement attendu de l'athérosclérose avec l'âge [105, 365].

La prévalence des facteurs de risque de l'athérosclérose augmente également avec l'âge. Par exemple, la tolérance aux lipides diminue et on note des changements de la lipémie et de l'activité de la lipoprotéine lipase avec le vieillissement, menant à des concentrations plasmatiques de lipoprotéines plus élevées chez les individus plus âgés [208]. Les risques de développement du diabète de type 2, d'hypertension, d'inflammation et d'obésité sont également plus importants en raison des changements hormonaux, de composition corporelle, de condition physique, etc, qui surviennent avec le vieillissement [195, 215, 295, 308].

### 3.8.2 Sexe

Bien que les hommes et les femmes partagent la plupart de l'information génétique, ils possèdent des sensibilités différentes à certaines pathologies. Les différences de sexe dans la morbidité et la mortalité des MCV peuvent être médiées en partie par des facteurs génétiques et des réponses différentes à l'environnement [249]. De façon générale, la prévalence de l'athérosclérose et de ses facteurs de risque est plus importante chez les hommes que chez les femmes [86, 215, 230, 308, 350]. L'épidémiologie, les

symptômes et la progression des MCV sont différents entre les hommes et les femmes. Ces dernières développent des MCV surtout après la ménopause, soit environ 10 ans plus tard que les hommes [347].

Bien que les mécanismes ne soient pas tous connus, il semble que les hormones sexuelles des hommes et des femmes ont des effets différents quant au stress oxydatif agissant sur les parois vasculaires. En effet, les niveaux d'espèces réactives de l'oxygène semblent plus bas chez les femmes que chez les hommes et ceci pourrait s'expliquer par le fait que les œstrogènes amenuisent le stress oxydatif vasculaire en modulant les enzymes anti-oxydantes [230]. De plus, chez les femmes, la lipémie est généralement plus basse que chez l'homme. Ceci est dû au fait que les œstrogènes ont des effets sur les récepteurs aux LDL stimulant l'entrée du cholestérol dans les tissus périphériques [208]. La distribution du tissu adipeux diffère entre les hommes et les femmes. Les hommes ont une plus forte prévalence d'obésité androïde qui est associée aux autres facteurs de risque tels que les dyslipidémies, le diabète de type 2 et l'hypertension artérielle alors que la distribution gynoïde du tissu adipeux chez les femmes est moins délétère pour le développement de ces pathologies [347]. L'hypertension artérielle est plus fréquente chez les jeunes hommes que chez les femmes, mais cette tendance est inversée à l'âge de 60 ans. Les hormones ovariennes, qui induisent une vasodilatation et une augmentation de l'activité sympathique, mais qui disparaissent avec la ménopause, explique ce phénomène. De plus, la ménopause est accompagnée d'une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et d'une augmentation de la sensibilité au sel. Finalement, il faut ajouter à cela que la distribution gynoïde du tissu adipeux des femmes peut changer avec la ménopause et prendre la forme androïde des hommes. Ces modifications rendent les femmes post-ménopausées (sans hormonothérapie) aussi vulnérables que les hommes face au développement de l'hypertension artérielle et de l'athérosclérose [347].

### 3.8.3 Ethnie

Le développement de l'athérosclérose ainsi que ses facteurs de risque varient en fonction de l'origine ethnique des individus. Les trois ethnies les plus souvent identifiées comme étant à risque dans cette problématique sont, dans l'ordre croissant, les Afro-américains, les Hispaniques et les Blancs non-hispaniques. Bien que l'on retrouve des différences également avec les Amérindiens, les natifs d'Alaska ou du grand nord et les insulaires de l'Asie ou du Pacifique, les résultats des études de ces populations ne sont pas toujours concluants, car ces classifications regroupent des personnes de différentes régions, avec des caractéristiques génétiques distinctes (par exemple, les Japonais et les Hawaïens) [195, 294].

Les Afro-américains ont des taux de MCV plus importants que les Hispaniques qui ont eux-mêmes des taux plus importants que les Blancs non-hispaniques (respectivement 31 %, 26 % et 14 % ), ce qui s'accompagne d'un risque accru de complications et de décès par MCV [5, 294]. Le taux de mortalité prématurée (avant 65 ans) due aux MCV est plus élevé dans tous les groupes ethniques que chez les Blancs non-hispaniques [195]. Les MCV et l'athérosclérose sont plus prévalents dans certains groupes ethniques en grande partie à cause de la proportion qu'occupent les facteurs de risque qui y sont reliés.

Au chapitre des dyslipidémies, la prévalence des concentrations plasmatiques trop élevées de LDL est généralement similaire (43 %) chez les Afro-américains, les Hispaniques et les Blancs non-hispaniques. La prévalence de concentrations plasmatiques de HDL trop basses est plus importante chez les Hispaniques et les Blancs non-hispaniques que chez les Afro-américains (environ 40 % et 24 % par exemple pour les hommes). La prévalence d'hypertriglycéridémie est plus importante chez les Hispaniques et les Blancs non-hispaniques (environ 38 % par exemple pour les hommes) que chez les Afro-américains (21 %) [195]. La prévalence du diabète de type 2 chez les Afro-américains (environ 18 %) et 1.5 à 2.5 fois plus élevée que chez les Blancs non-hispaniques (environ 11 %). Chez les Hispaniques, la

prévalence du diabète de type 2 (environ 22 %) est deux à trois fois plus importante que chez les non-hispaniques, mais reste proche de celle des Afro-américains. Il est important de préciser que chez les d'Amérindiens, la prévalence du diabète de type 2 monte à environ 53 % et les taux de décès causés par le diabète dans cette population sont trois fois supérieur à celui de la population générale des Etats-Unis, et plus haut que dans n'importe quelle ethnie. La pression artérielle moyenne est plus élevée chez les Afro-américains (37 %), suivi des Hispaniques et des Blancs non-hispaniques (22 % dans les deux groupes). Les Afro-américains ont une très forte prévalence de l'hypertension artérielle, développent cette pathologie plus tôt dans la vie et ont une pression artérielle moyenne plus élevée que les Blancs, ce qui se traduit par des taux importants de crise cardiaque, de MCV et d'insuffisance rénale. Finalement, l'obésité, bien qu'elle soit liée à ces facteurs de risque dans toutes les ethnies, semble plus prévalente chez les Afro-américains avec 39 % de la population touchée contre 23 % et 28 % pour, respectivement, les hispaniques et les blancs [195].

Il est encore important de préciser que, en plus du bagage génétique, certains facteurs comportementaux (comme l'activité physique, le tabac et la diète) et d'autres facteurs environnementaux (comme les paramètres culturels et socio-économiques) diffèrent entre les ethnies et sont des exemples de ce qui peut expliquer une partie des disparités entre les groupes.

#### 3.8.4 Hérité

Une histoire familiale positive d'athérosclérose est reconnue comme un des plus importants facteurs de risque d'athérosclérose et de MCV [79, 242, 298]. Dans certaines études, jusqu'à 50 % du risque d'athérosclérose serait attribuable à une prédisposition génétique familiale. Comme l'athérosclérose est une maladie multifactorielle, un nombre important de gènes contribuent à la susceptibilité individuelle à développer de l'athérosclérose. La majorité de ces gènes participent à l'expression de différents traits intermédiaires comme



l'épaisseur intima-média, les facteurs hémostatiques, les dyslipidémies par exemple [198]. Indépendamment des autres facteurs de risque, on observe qu'une histoire familiale de MCV prématurées est associée à la présence de calcification des artères coronaires. De plus, cette association avec la présence de calcification est plus forte chez les sujets ayant un parent et un frère/sœur avec une MCV que chez ceux ayant juste un parent atteint de MCV et ceux qui sont sans histoire familiale de MCV [242].

Les traits héréditaires peuvent également moduler la survenue et le développement des facteurs de risque de l'athérosclérose et on observe que les individus avec une histoire familiale d'athérosclérose semblent présenter un risque quatre fois plus élevé de développer un ou plusieurs dérèglement(s) métabolique(s) [298]. En effet, une histoire familiale positive augmente le risque de survenue de dyslipidémies, de diabète, d'hypertension, et d'obésité [79, 91, 298]. On recense un grand nombre de polymorphismes de gènes modifiant les apolipoprotéines, les protéines de transports des lipides ou des récepteurs impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines. Les mêmes polymorphismes se retrouvent au sein des familles et leurs manifestations sont connues sous le nom de dyslipidémies familiales [208]. Une histoire familiale du diabète de type 2 est associée avec un risque accru de développement de diabète, une plus forte proportion d'obésité et des concentrations plasmatiques de cholestérol et triglycérides plus élevées [367]. Les individus ayant deux parents avec une histoire positive de diabète de type 2 semblent présenter un poids et un indice de masse corporelle (IMC) plus important et ont tendance à avoir une pression artérielle plus élevée. Les individus avec un seul parent diabétique sont moins à risque et ressemblent plus aux sujets sans prédisposition de diabète [266]. Il en va de même pour l'hypertension artérielle pour laquelle le trait familial de l'hypertension semble coexister avec des défauts du métabolisme des glucides et des lipides qui peuvent être détectés avant le développement d'hypertension artérielle. En effet, les jeunes individus normotensifs et apparemment en bonne santé, mais avec un parent présentant de l'hypertension artérielle ont tendance à

présenter une détérioration de la sensibilité à l'insuline, une hyperinsulinémie et des dyslipidémies [91].

### 3.9. Agents pathogènes

Plusieurs agents infectieux viraux ou microbiens ont été considérés comme stimuli de l'athérosclérose. Kalayogul et al. [166] rapportent la présence de *Chlamydia pneumoniae* à l'intérieur de la plaque et ceci semble associé à l'athérosclérose autant dans les études épidémiologiques que histopathologiques. Ce germe semble stimuler la progression de l'athérosclérose et l'activation de la plaque [135, 166]. Les virus de la famille de l'herpes peuvent également contribuer au développement de la plaque athéromateuse, et des cytomégalovirus ont été détectés dans des lésions et peuvent moduler l'action des cellules du système immunitaire et des cellules vasculaires [135]. Il a été rapporté que des patients avec de l'athérosclérose peuvent présenter des niveaux d'anticorps élevés contre la chlamydia, l'*helicobacter pylori*, le virus de l'herpes, et les cytomégalovirus [85, 86], confirmant l'hypothèse que certains cas d'athérosclérose peuvent être causés ou aggravés par ces agents.

### 3.10 Autres paramètres impliqués dans le développement de l'athérosclérose

D'autres paramètres, qui ne seront pas abordés ici, pourraient être impliqués dans le développement de l'athérosclérose. Certains sont encore mal connus et d'autres ne semblent pas posséder de lien direct avec la physiopathologie de l'athérosclérose. C'est par exemple le cas de l'homocystéine pour laquelle aucun résultat clair ne permet de la situer comme une cause du développement de la plaque athéromateuse, il s'agirait plutôt d'un marqueur observé dans différentes études épidémiologiques dont les niveaux peuvent être élevés en présence d'athérosclérose [81]. D'autres éléments biologiques ou environnementaux semblent également être des marqueurs du développement de l'athérosclérose, mais leurs implications sont souvent

modulées par d'autres mécanismes relatifs à l'athérosclérose. C'est, par exemple, le cas du stress, du sommeil, du poids de naissance, etc. [22, 85, 188, 225, 260, 342].

#### **4. Syndrome métabolique**

Certains facteurs de risque de l'athérosclérose, soit les dyslipidémies, l'obésité, le diabète de type 2 et l'hypertension, ont souvent été observés ensemble chez la même personne. Leur regroupement a été désigné sous le nom de syndrome métabolique. Un « syndrome » est « un ensemble de symptômes et signes qui constituent une entité et qui définissent cliniquement un état morbide déterminé. Il est souvent difficile et arbitraire de faire une distinction sémantique entre syndrome et maladie. » [45]. Le terme « syndrome métabolique » fait référence au regroupement de facteurs de risque des MCV (ou du diabète de type 2) qui ont tendance à être présents ensemble chez le même individu plus souvent que juste par hasard [74, 90].

Les relations mises en évidence entre les différents facteurs de risque de l'athérosclérose sont compatibles avec les mécanismes physiopathologiques discutés précédemment. Toutefois, bien que plusieurs facteurs de risque des MCV peuvent être présents ensemble chez certaines personnes, la présence d'une physiopathologie unique sous-jacente au syndrome n'est pas claire et ces liens ne prouvent pas l'existence d'une cause unique soutenant le syndrome métabolique. Kahn et al. [164] dans leur revue de 2005 revoient en détail les différentes faiblesses du concept du syndrome métabolique. Ces auteurs nous rappellent qu'il est incertain que le syndrome métabolique soit un marqueur de risque des MCV au-delà du risque associé à chaque critère individuellement. Un syndrome peut être défini sur la base de sa capacité à prédire la survenue d'événements délétères. Une telle définition implique que le risque associé au syndrome est supérieur à celui associé à la somme (ou à

la multiplication) de ces parties et donc que les facteurs inclus ont un pouvoir prédictif supérieur à d'autres combinaisons [164]. Plusieurs études ayant testé cette hypothèse ont été revues par Kahn et al. [164] et ils concluent que le syndrome ne fournit pas plus d'informations que la somme des ces composantes. Arden et al. [7] arrivent aux mêmes résultats en 2007. Il faut encore souligner que si les différentes définitions du syndrome métabolique comprennent des critères reconnus comme étant des facteurs de risque des MCV, d'autres critères également reconnus comme tels n'ont pas été inclus (la sédentarité, le sexe, l'âge par exemple). Nous manquons donc d'informations sur la manière dont les définitions ont été construites et il n'est pas connu si l'ajout d'autres critères améliorerait le pouvoir prédictif du syndrome. Il n'est pas clair non plus si le poids des différents critères est le même au sein du syndrome dans un objectif de prédiction de MCV [164]. En effet, comme dans d'autres algorithmes de prédictions de risque où des coefficients de régression sont attribués aux facteurs de risque, il est possible d'imaginer que certains facteurs de risque jouent un rôle plus important dans le développement des MCV.

Ainsi, quel que soit l'angle sous lequel on regarde le syndrome métabolique (terminologique, présence d'une physiopathologie sous-jacente, caractéristiques incluses ou non, valeur prédictive du diagnostic, traitement) il mérite d'être mieux étudié avant de porter le nom de « syndrome ». Toutefois, malgré cette controverse, le syndrome métabolique est largement utilisé pour l'évaluation des risques de MCV et le diagnostic d'un critère chez un individu pousse le clinicien à chercher la présence d'autres facteurs de risque afin d'établir un traitement le plus efficace et ciblé possible.

#### 4.1 Différentes définitions

Le concept de syndrome métabolique existe depuis près de 80 ans. Une association de caractéristiques métaboliques a été présentée pour la première fois dans les années 20 par Kylin [90]. Il parlait alors d'un regroupement d'hypertension, d'hyperglycémie et de goutte [74]. Le concept

a ensuite évolué jusqu'à la publication de Reaven en 1988 [274] où il propose qu'une série de variables interreliées se retrouvent chez les mêmes individus et peuvent jouer un rôle important dans la genèse des MCV. Il regroupe alors ces variables sous le nom de syndrome X et suggère que la résistance à l'insuline est l'élément central de ce syndrome et que l'intolérance au glucose, l'hyperinsulinémie, l'hypertriglycémie, les faibles niveaux de HDL et l'hypertension se regroupent autour. Bien que le concept soit maintenant accepté, ce n'est qu'en 1999 que la première définition opérationnelle a été proposée. Cette définition a été émise par l'OMS afin de fournir une base de travail aux cliniciens et chercheurs [362] (tableau III, p.63). Elle a été suivie, dans la même année, par la définition proposée par le groupe européen pour la recherche sur la résistance à l'insuline (European Group for the Study of Insulin Resistance : EGIR) [11]. En 2001, le syndrome métabolique est reconnu comme une entité clinique avec son propre code international de maladie (International Code of Disease : ICD-9 277.7). Ensuite, en 2002, le programme national d'éducation sur le cholestérol aux États-Unis (National Cholesterol Education Program' Adult Treatment Panel III : NCEP ATP III) [49] propose à son tour une série de critères. Ces définitions s'accordent sur les composantes principales du syndrome métabolique : résistance à l'insuline, obésité, hypertension et dyslipidémies. Toutefois, elles diffèrent quant aux valeurs de référence à utiliser et dans la façon d'agencer les critères (tableau III, p.63). Ainsi, les définitions de l'OMS et de l'EGIR considèrent que l'altération de la sensibilité à l'insuline est la composante première du syndrome métabolique et placent la résistance à l'insuline comme élément essentiel au diagnostic (la définition de l'EGIR s'applique uniquement aux personnes non diabétiques). Dans la définition de l'NCEP ATP III, on ne retrouve que la glycémie à jeun pour représenter les anomalies du métabolisme du glucose. De plus, ce paramètre équivaut en importance aux autres paramètres de la définition. Bien que les deux premières définitions soient plus strictes et correspondent mieux au domaine de la

**Tableau III :Critères du syndrome métabolique selon diverses organisations**

	Métabolisme du glucose	Obésité	Dyslipidémies	Pression artérielle	Autres critères	Diagnostique positif si :
OMS, 1999 [362]	Diabète, IFG, IGT ou résistance à l'insuline (captation de glucose < quartile inférieur de la population de référence)	Ratio taille/hanches ♂>0.9 et ♀>0.85 ou IMC > 30	TG > 1,7 mmol/l ou HDL ♂<0.9 et ♀<1.0 mmol/l	PA > 140/90 mmHg	Taux d'excrétion urinaire d'albumine > 20 µg/min ou rapport albumine/créatinine > 30 mg/g	Dérèglement du métabolisme du glucose + 2 critères ou plus
EGIR, 1999 [11]	Résistance à l'insuline ou hyperinsulinémie (insuline à jeun >quartile supérieur de la population de référence non diabétique) ou glucose plasmatique à jeun > 6.1 mmol/l	Circonférence de la taille ♂>94 cm et ♀>80 cm	TG > 2.0 mmol/l ou HDL < 1.0 mmol/l	PA > 140/90 mmHg ou contrôlée par médication		Dérèglement du métabolisme du glucose + 2 critères ou plus
NCEP ATP III, 2002 [49]	Glucose plasmatique à jeun > 6.1 mmol/l	Circonférence de la taille ♂>102 cm et ♀>88 cm	TG > 1.7 mmol/l ou HDL ♂<1.0 et ♀<1.3 mmol/l	PA > 130/85 mmHg ou contrôlée par médication		Présence de 3 critères ou plus
AACE et ACE, 2003 [77]	Glucose plasmatique à jeun 6.1-6.9 mmol/l ou 7.8-11.1 mmol/l 2h post-charge		TG > 1.7 mmol/l ou HDL ♂<1.0 et ♀<1.3 mmol/l	PA > 130/85 mmHg ou contrôlée par médication		Présence d'un des critères ou d'un facteur de risque des MCV <sup>1</sup>

IDF, 2005 [50]	Glucose plasmatique à jeun > 5,6 mmol/l ou diagnostique de diabète de type 2	circonférence de la taille ♂>94 cm et ♀> 80 cm chez les caucasiens + des valeurs spécifiques selon l'ethnie	TG > 1.7 mmol/l ou ♂<1.03 et ♀<1.29 mmol/l ou contrôlé par médication	PA > 130/85 mmHg ou contrôlée par médication	Présence d'obésité abdominale + 2 autres critères
AHA & NHLBI, 2005 [126]	Glucose plasmatique à jeun > 5,6 mmol/l ou diagnostique de diabète de type 2	Circonférence de la taille ♂>102 cm et ♀>88 cm	TG > 1.7 mmol/l ou ♂<1.03 et ♀<1.29 mmol/l ou contrôlé par médication	PA > 130/85 mmHg ou contrôlée par médication	Présence de 3 critères ou plus

<sup>1</sup> MCV diagnostiquée, ethnie non-caucasienne, sédentarité, IMC>25, âge>40 ans, histoire familiale de diabète de type 2, syndrome des ovaires polykystiques

recherche, la définition de l'NCEP ATP III semble plus pratique pour l'évaluation clinique et certaines études épidémiologiques. Une année plus tard, en 2003, l'association américaine des endocrinologues cliniques et le collège américain d'endocrinologie (AACE et ACE) proposent une définition proche de celle de l'NCEP ATP III mais avec un critère se basant sur un test d'hyperglycémie provoquée pour déceler les anomalies du métabolisme du glucose [77]. En avril 2005, la Fédération Internationale du Diabète (International Diabetes Federation : IDF), de concert avec les organisations qui ont généré les définitions précédentes, a publié un consensus sur la définition du syndrome métabolique [50]. Cette définition essaie de combler les besoins relatifs à la recherche et à la clinique. L'obésité centrale a été choisie comme critère déterminant, et des valeurs adaptées aux différentes ethnies sont proposées pour ce paramètre. De plus, les seuils cliniques des différents facteurs ont été mis à jour. Finalement, quelques mois plus tard, l'association américaine pour le cœur et les instituts nationaux pour le cœur, poumon et sang (American Heart Association & National Heart, Lung, and Blood Institute : AHA & NHLBI) [126] ont présenté un rapport conjoint soutenant globalement la définition de l'NCEP ATP III tout en abaissant le critère pour la glycémie à jeun à 5.6 mmol/l. Bien que cette définition ne tienne pas compte de l'ethnicité pour le critère de tour de taille, il est suggéré que celui-ci soit plus bas pour les individus d'origine asiatique ou avec une prédisposition génétique à la résistance à l'insuline. La définition de AHA & NHLBI est finalement très proche de la définition proposée par l'IDF avec des critères semblables pour l'hypertension, les dyslipidémies et l'hyperglycémie à jeun.

#### 4.2 Prévalence

La prévalence du syndrome métabolique peut varier en fonction de la définition choisie et des caractéristiques de la population étudiée. En utilisant la définition de l'OMS, Marques-Vidal et al. [218] ont observé en France une prévalence de 23 % chez des hommes et 12 % chez des femmes de 34 à 64



ans. Balkau et al. [12] en 2002 ont effectué un recensement des différentes études menées en Europe afin de comparer les résultats de prévalence en fonction de la définition de l'OMS ou du EGIR. Lorsque l'on observe les hommes entre 22 et 81 ans, la prévalence du syndrome métabolique est de 28.8 % avec la définition de l'OMS et de 14.3 % avec la définition du EGIR. Cette prévalence est respectivement de 17.3 % et 10.6 % chez les femmes du même âge. La prévalence obtenue avec la définition du EGIR semble plus faible pour une population donnée et ceci même lorsqu'on applique la définition de l'OMS uniquement aux sujets non diabétiques. Ford et al. [99] en 2002, rapportaient une prévalence du syndrome métabolique de 22 % aux États-Unis selon la définition de l'NCEP ATP III. Également aux États-Unis, Park et al. [254] rapportent une prévalence du syndrome métabolique, selon la même définition, de 22.8 % chez les hommes et 22.6 % chez les femmes, âgés de plus de vingt ans. Ces données sont le résultat de la troisième étude nationale sur la santé et la nutrition (NHANES III, 1988 à 1994). Ces chiffres concordent avec ceux de McNeill et al. [226] extraits de l'étude ARIC. Les critères de l'NCEP ATP III avaient alors également été utilisés et la prévalence était de 23 % chez les hommes et 24 % chez les femmes, entre 45 et 64 ans, sans diabète ou MCV. En Europe, et avec la même définition, Bo et al. [27] ont étudié une population italienne et constatent une prévalence de 24.1 % chez les hommes et 22.2 % chez les femmes, entre 45 et 65 ans. Les définitions de l'OMS et de l'NCEP ATP III ont été énormément utilisées dans les études épidémiologiques et lorsque ces deux définitions sont appliquées aux mêmes individus, entre 80 à 85 % des sujets obtiennent le même diagnostic [98].

Puisque la définition de l'IDF est relativement récente, le nombre d'études s'y référant est moindre. Il est toutefois possible de trouver un nombre grandissant de publications qui décrivent la prévalence du syndrome métabolique selon ses critères. En 2008, Benetos et al. [18] publiait les résultats de l'analyse de 84 730 hommes et femmes de 40 ans et plus à travers la France; 21.6 % d'entre eux présentaient le syndrome métabolique

tel que défini par l'IDF. Gao et al. [109] ont observé une prévalence, selon la définition de l'IDF, de 41.2 % chez les hommes et 37.9 % chez les femmes parmi 15 521 sujets entre 47 et 71 ans à travers l'Europe. Plusieurs études ont également comparé les résultats obtenus avec la définition de l'IDF et d'autres définitions. Par exemple, Martinez et al. [219] ont appliqué la définition de l'NCEP ATP III et de l'IDF à 1 344 sujets entre 31 et 70 ans, la prévalence était respectivement de 24.6 % et 30.9 % avec un taux de concordance de 91.5 %. Brown et al. [33] ont effectué le même exercice chez 372 femmes post-ménopausées de l'étude Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE) : la prévalence était de 70 % selon la définition de l'NCEP ATP III et de 74 % selon celle de l'IDF, avec 68 % des sujets qui répondaient aux critères des deux définitions. Henneman et al. [139] et Hu et al. [145] ont respectivement observé 3 000 et 1 375 sujets en Hollande et en Finlande. Le premier a rapporté une prévalence de 26.7 % chez les hommes et 22.8 % chez les femmes avec les critères de l'NCEP ATP III et de 36.8 % chez les hommes et 31.0 % chez les femmes avec ceux de l'IDF. Hu et al. [145] ont observé une prévalence de 52.6 % chez les hommes et 39.1 % chez les femmes selon les critères de l'NCEP ATP III et de 55.6 % chez les hommes et 45.3 % chez les femmes selon ceux de l'IDF. Finalement, Moebus et al. [232] en 2005 ont évalué, en Allemagne, 35 869 sujets âgés de 18 à 99 ans. Les critères de l'NCEP ATP III résultent en une prévalence de 22.7 % chez les hommes et 18 % chez les femmes, ceux de l'IDF 40.3 % chez les hommes et 28 % chez les femmes et ceux de l'AHA & NHLBI de 34.8 % chez les hommes et 24.8 % chez les femmes.

Comme on peut l'observer, les chiffres reflétant la prévalence du syndrome métabolique diffèrent selon les critères utilisés. De plus, la prévalence varie, entre autres, en fonction de l'âge, du sexe, du niveau socio-économique, du style de vie, et de l'ethnie (par exemple : [20, 74, 232]). En effet, on retrouve une plus forte prévalence du syndrome métabolique chez les hommes (voir plus haut pour les références), et Ford et al. [99] rapportent la prévalence du

syndrome métabolique en fonction de l'âge et l'on observe qu'elle passe de 6.7 % chez les sujets entre 20 et 29 ans à 43.5 % chez les sujets de 60 à 69 ans.

#### 4.3 Pouvoir prédictif du syndrome métabolique

L'utilité du concept du syndrome métabolique réside dans sa capacité à prévoir des complications cardiovasculaires. Ford & Gilles [98] ont évalué, sur la base des données de NHANES III, que l'incidence d'infarctus du myocarde auto rapportées était de 4.5 % chez les sujets avec le syndrome métabolique défini par l'NCEP ATP III et de 2.9 % chez les sujets sans syndrome métabolique. Ces valeurs étaient respectivement de 5.1 % et 2.6 % avec la définition de l'OMS. La prévalence d'infarctus est donc semblable pour les deux définitions et le risque de survenue d'infarctus est 1.59 (NCEP ATP III) à 2.03 (OMS) fois plus élevé chez les personnes avec le syndrome métabolique. Les chiffres concernant les accidents vasculaires cérébraux suivent la même tendance : 3.0 % (NCEP ATP III) et 2.8 % (OMS) des sujets concernés par le syndrome métabolique sont atteints par des accidents vasculaires cérébraux contre 1.3 % pour les sujets sans syndrome métabolique (NCEP ATP III et OMS). De plus, pour ce qui a trait à l'insuffisance cardiaque, 3.1 % (NCEP ATP III) à 3.6 % (OMS) des sujets avec syndrome métabolique rapportent être atteints contre 1.8 % (NCEP ATP III) et 1.5 % (OMS) sans syndrome métabolique [98]. Dans le même ordre d'idée, McNeill et al. [226] ont observé 879 (31 %) incidents cardiovasculaires et 216 (8 %) accidents vasculaires cérébraux sur 2 841 sujets avec le syndrome métabolique tel que défini par l'NCEP ATP III. Il faut souligner que ces chiffres sont obtenus après un suivi de 11 ans. Cela représente donc respectivement une incidence estimée de 2.8 % et 0.7 %. Il ressort de cette étude que les personnes présentant le syndrome métabolique sont 1.36 à 2.55 fois plus à risque de développer des MCV. Il est important de souligner que, dans ces deux études, les risques de survenues d'incidents cardiovasculaires sont ajustés pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le

tabagisme et les concentrations de cholestérol non HDL. En 2005, Ford et al. [97] ont effectué une méta-analyse afin de déterminer le risque relatif de MCV et de diabète de type 2 dans des études longitudinales. Le risque relatif était de 1.65 pour les MCV et de 2.99 pour le diabète de type 2 chez les individus présentant le syndrome métabolique tel que défini par l’NCEP ATP III (1.93 et 2.60 selon la définition de l’OMS). Ils concluent que même si la capacité du syndrome métabolique à prédire la survenue de diabète de type 2 est relativement bonne, sa capacité à prédire les MCV est limitée. De plus, il faut noter que l’association entre le syndrome métabolique et la morbidité est fortement influencée par le sexe, l’ethnie, l’âge et la définition utilisée [7].

Arden et al. [7], dans leur revue de 2007, ont analysé l’association entre le diagnostic du syndrome métabolique d’une part, et, d’autre part, la morbidité et la mortalité. Ils concluent que le syndrome métabolique ne prédit pas un risque de morbidité d’une façon plus importante que le fait l’addition des critères qui compose le syndrome métabolique.

Alors que la prévalence du syndrome métabolique augmente avec le score d’IMC [254], on associe couramment l’obésité, le syndrome métabolique et la survenue d’athérosclérose. Si la prévalence atteint approximativement 60 % chez les personnes avec un indice de masse corporelle de 35, six pourcent des adultes de poids normal rencontrent quand même les critères du syndrome métabolique [254]. On observe que la prévalence du syndrome métabolique oscille entre 0.9 et 3.0 % pour un IMC allant jusqu’à 20.9 et entre 9.6 et 22.5 % pour un IMC allant jusqu’à 26.9 [313]. À l’inverse, 40 % des personnes obèses ne remplissent pas les critères du syndrome métabolique et possèdent un profil métabolique qui ne semble pas délétère [254]. Ces deux sous-groupes de personnes sont respectivement définis dans la littérature par les abréviations suivantes : **MONW** : « Metabolically Obese Normal Weight », individus de poids normal et métaboliquement obèse; **MHO** : « Metabolically Heathy Obese », individus obèses et métaboliquement

en santé. Les informations concernant les individus MONW vont être revues dans la section qui va suivre.

## **- Le « syndrome » MONW**

### **1. Introduction**

Le concept des individus MONW a été proposé par Ruderman et al. [285, 287] dans le début des années 80. Il suggérait alors l'existence d'individus de poids normal qui présentaient des caractéristiques métaboliques associées habituellement à l'obésité. Ces personnes ont été identifiées comme étant métaboliquement obèses et de poids normal (MONW). L'élément central du concept, tel que proposé par Ruderman et al. [285, 287], était la présence d'hyperinsulinémie et/ou de résistance à l'insuline. Ces auteurs proposaient que, à l'instar des personnes obèses, les individus MONW présenteraient le syndrome métabolique et ceci, malgré l'absence de surpoids.

Aux États-Unis, 4.6 % des hommes et 6.2 % des femmes de poids normal ont trois critères ou plus du syndrome métabolique [254]. Entre 10 à 20 % de sujets atteints de diabète de type 2 sont de poids normal [57, 277, 310]. Lors de l'enquête sociale et de santé du Québec en 1990, 1 844 sujets représentatifs de la population ont été évalués afin de quantifier la prévalence des altérations métaboliques prédictives des MCV. De cette étude, Scarsella et al. [295] rapportent en 2003 que seulement 31 % des sujets ont un poids normal et un profil métabolique en santé (pas de diabète, d'hypertension artérielle ou de dyslipidémie). Deux ans plus tard, au Québec toujours, St-Pierre et al. [314] rapportent les résultats de 1 825 hommes suivis pendant 13 ans. Dans cette cohorte, 719 sujets avaient un IMC < que 25 kg/m<sup>2</sup> à leur entrée dans l'étude et 163 (23 %) présentaient trois ou quatre critères du syndrome métabolique (définition de l'NCEP ATP III modifiée : triglycérides, HDL, LDL de petites taille, apoB, insuline, HTA, CRP) et 44 (6 %) sujets présentaient cinq à sept critères. Le risque relatif de maladies cardiaques ischémiques était de 2.18 pour les sujets présentant deux critères du

syndrome métabolique, un groupe de sujets dont un tiers était composé d'hommes de poids normal. Le risque relatif de maladies cardiaques ischémiques pour les sujets de poids normal passe de 1.00 avec la présence d'aucun à deux critères (catégorie de référence), à 1.39 avec la présence de trois à quatre critères et à 3.01 avec cinq à sept critères. Les auteurs concluent que présenter quatre critères du syndrome métabolique ou plus est associé avec une augmentation de trois fois du risque de MCV chez les hommes de poids normal. Ils ajoutent que, bien que les hommes obèses sont plus susceptibles de développer les critères du syndrome métabolique, le risque de maladies cardiaques ischémiques dépend principalement de la présence ou non de ces critères et que l'IMC joue un moindre rôle. L'absence d'obésité (telle qu'évaluée par l'IMC ou le tour de taille) ne peut pas exclure la présence d'anomalies métaboliques et ne peut donc pas garantir l'absence de risque de MCV et de mortalité [174, 209].

La revue des articles traitant directement des caractéristiques des sujets MONW a fait l'objet d'un article de revue en janvier 2007. Il faut noter que le premier article de cette thèse, publié en 2004 avait également été abordé dans cette revue même s'il sera présenté plus tard dans cette thèse.

**2. Article 1 : Characteristics of metabolically obese normal weight (MONW) subjects**

Conus F, Rabasa-Lhoret R, Péronnet F.

Appl Physiol Nutr Metab. 2007 Feb;32(1):4-12. Review.

Note : cet article a fait l'objet d'une publication en français dans la revue Sang, Thrombose, Vaisseaux, volume 18, 425-432, octobre 2006

**Characteristics of metabolically obese normal-weight subjects (MONW)**

Florence Conus, Rémi Rabasa-Lhoret, François Péronnet

Florence Conus, département de kinésiologie, Université de Montréal, C.P.  
6128 succursale centre-ville, Montréal (Québec), H3C 3J7,  
[REDACTED]

Rémi Rabasa-Lhoret, département de nutrition, faculté de médecine,  
Université de Montréal, C.P. 6128 succursale centre-ville, Montréal (Québec),  
H3C 3J7, [REDACTED]

François Péronnet, département de kinésiologie, Université de Montréal, C.P.  
6128 succursale centre-ville, Montréal (Québec), H3C 3J7,  
[REDACTED]

**Address for correspondence :**

François Péronnet, PhD  
Département de kinésiologie  
Université de Montréal  
2100 boul. Édouard-Monpetit  
Montréal, Qc, H3T 1J4  
[REDACTED]



**Abstract**

The existence of a subgroup of normal-weight individuals displaying obesity related phenotypic characteristics was first proposed in 1981 by Ruderman et al. These individuals were identified as Metabolically Obese but Normal Weight (MONW). It was hypothesized that these individuals might be characterized by hyperinsulinemia and/or insulin resistance as well as hypertriglyceridemia and high blood pressure despite having a body mass index (BMI)  $< 25 \text{ kg/m}^2$ . Such characteristics could confer MONW subjects a higher cardiovascular risk, however scientific data on MONW are scarce since only nine publications are directly related to this topic. Despite differences in the criteria for identifying MONW subjects and the small number of subjects involved in most of these studies, their consistent results indicate that : 1) the prevalence of the MONW syndrome range between 5 to 45 %, depending on the criteria used, age, BMI and ethnicity; 2) when compared to control subjects, MONW subjects display an altered insulin sensitivity, a higher abdominal and visceral adiposity, a more atherogenic lipid profile, a higher blood pressure and a lower physical activity energy expenditure; and 3) MONW subjects are at higher risks for type 2 diabetes and cardiovascular diseases.

**Key words** : MONW, metabolic syndrome, insulin sensitivity, adipose tissue distribution, dyslipidemia, physical activity

## Résumé

L'existence d'individus de poids normal mais présentant des caractéristiques métaboliques associées habituellement à l'obésité a été proposée pour la première fois par Ruderman et al. en 1981, qui les ont nommés « sujets métaboliquement obèses de poids normal » (MONW). Ces individus pourraient être caractérisés par une hyperinsulinémie et/ou résistance à l'insuline, ainsi que par une hypertriglycémie et une augmentation de la pression artérielle malgré un IMC  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , ce qui pourrait rendre les sujets MONW plus à risque de développer des maladies cardiovasculaires. Toutefois, peu de données sont disponibles sur ce groupe de sujets car seulement neuf études ont été publiées sur cette question. Malgré les différences de critères utilisés pour identifier les sujets MONW et le petit nombre de sujets généralement impliqués dans ces études, les résultats indiquent que : 1) la prévalence du syndrome MONW se situe entre trois à 45 %, selon les critères utilisés, l'âge, l'IMC et l'origine ethnique; 2) les sujets MONW présentent une sensibilité à l'insuline altérée, une plus importante quantité de tissu adipeux abdominal et viscéral, un profil lipidique plus athérogénique, une pression artérielle plus élevée et une dépense énergétique liée à l'activité physique plus faible; 3) le risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires sont plus élevés chez les sujets MONW.

**Mots clés :** MONW, syndrome métabolique, sensibilité à l'insuline, distribution du tissu adipeux, dyslipidémies, activité physique

## **Introduction**

The existence of a subgroup of individuals with normal weight but with metabolic disturbances usually associated with obesity was first suggested in 1981 by Ruderman et al. (1981, 1982). These authors suggested that the Metabolically Obese Normal Weight (MONW) subjects, despite having a body mass index (BMI)  $< 25 \text{ kg/m}^2$ , present hyperinsulinemia and/or insulin resistance as well as hypertriglyceridemia and hypertension. Since these characteristics are risk factors for the development of atherosclerosis (Homma 2004; Malloy and Kane 2001; Shinozaki et al. 2004; Steinberg and Baron 2002; Stout 1996; Yang et al. 2005), Ruderman et al. (1982) hypothesized that MONW subjects were at high risk for cardiovascular diseases. However, since they are not overweight or obese, they may escape detection and may not benefit from adequate prevention programs. In 1998, based on an extensive review of the factors contributing to insulin resistance in normal-weight individuals, Ruderman et al. (1998) suggested a scoring system based on 22 characteristics in order to identify MONW subjects (Table 1). Though this first definition has not been validated and disseminated in the medical community, the MONW syndrome has attracted some attention.

## **Studies of MONW subjects**

A large number of studies have shown that normal-weight individuals can present a low insulin sensitivity (for example Diamond et al. 1995; Hollenbeck and Reaven 1987; Landin et al. 1990; Richelsen and Pedersen 1995; Zavaroni et al. 1989), as well as dyslipidemia and hypertension (Haffner et al. 2000; Landin et al. 1989; Richelsen and Pedersen 1995; Zavaroni et al. 1989), which are risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular diseases. However, only eight cross-sectional studies (Conus et al. 2004; Dvorak et al. 1999; Katsuki et al. 2003a; 2003b; 2004; 2005;

Molero-Conejo et al. 2003; St-Onge et al. 2004) and only one longitudinal study (Meigs et al. 2006) are currently available in the literature concerning the characteristics and risks of subjects identified as MONW. In addition, since there is currently no consensus on the definition of the MONW syndrome except for the presence of a normal weight (BMI < 25 (Conus et al. 2004; Dvorak et al. 1999; Katsuki et al. 2003a; 2003b; 2004; 2005; Molero-Conejo et al. 2003) or 27 (St-Onge et al. 2004)), the method used to identify MONW subjects were different (Table 2). St-Onge et al. (2004) studied a large cohort of 7,602 men and women aged from 18 to > 80 years old (Third National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES III) including ~1 to 23 % of MONW subjects depending on BMI, gender and ethnicity (Figure 1). The other cross-sectional studies of MONW subjects were conducted on much smaller samples (12 to 27 MONW and 15 to 76 control subjects) and younger subjects (15 - 35 years), with two studies including only women (Conus et al. 2004; Dvorak et al. 1999). However, despite the differences in the methods used to distinguish between MONW and control subjects, and the small number of subjects studied (169 MONW and 298 control subjects), we observe some recurrent characteristics in MONW subjects. Finally, in a recent study, Meigs et al. (2006) observed the incidence of type 2 diabetes and cardiovascular disease events over a period of seven to 11 years, on a cohort of 2,902 subjects (Framingham Offspring Study), including 75 to 78 subjects identified as MONW (depending on the criteria used : see table 1).

### **Prevalence of the MONW syndrome**

The prevalence of the MONW syndrome cannot be evaluated in the reports by Katsuki et al. (Katsuki et al. 2003a; 2003b; 2004; 2005) because no data are available concerning the total number of subjects screened to enroll the 16 to 27 MONW subjects studied. On the large cohort of subjects derived from NHANES III, Park et al. (2003) showed that 4.6 % of normal-weight men and 6.2 % of normal-weight women (i.e., BMI < 27) met the

metabolic syndrome diagnostic criteria according to ATP III. St-Onge et al. (2004) showed that, depending on ethnicity, when the BMI increases from 18.5 to 27, these figures increase from ~2 to ~18 % in men and ~1 to ~23 % in women (Figure 1). Similar figures were reported by Meigs et al. (2006) in a cohort of 2,902 subjects, with 7.1 or 7.7 % being identified as MONW, depending on the criteria used : metabolic syndrome (ATPIII) or fourth quartile of HOMA, respectively. The much higher prevalence (45 %) observed by Molero-Conejo et al. (2003) in adolescents in Venezuela could be due both to the choice of a low cut off point for fasting serum insulin concentration ( $> 84$  pmol/L) (Monzillo and Hamdy 2003), and to the ethnicity of the subjects since metabolic disturbances are more likely found in American Indians and Mexican Americans than in non-Hispanic whites and African Americans (Reynolds and He 2005; Ruderman et al. 1998). In the reports by Dvorak et al. (1999) and Conus et al. (2004), a much higher prevalence of subjects with the MONW syndrome was observed (18 and 12 %, respectively) than in the study by Park et al. (2003), St-Onge et al. (2004) and Meigs et al. (2006), although the subjects were much younger than in the NHANES III cohort (28.5 years, 23.0 years vs 43.3 years, respectively).

Taken together the figures reported in these different studies confirm that among subjects with a BMI  $< 25$ , a significant percentage can be characterized as MONW, although this percentage obviously varies with the method and/or the criteria used. In this respect, it is worth mentioning that among 608 middle-aged men and women with a BMI  $< 25$  (European Group for the Study of Insulin Resistance), Ferrannini et al. (1997) reported that 10 % were resistant to insulin (glucose infusion rate  $< 6$  mg·(kg FFM·min<sup>-1</sup>) during a hyperinsulinemic clamp). This percentage is well in line with the prevalence reported by Dvorak et al. (1999) using the same method, taking into account the slightly higher cut off used (18 % with 8 mg·(kg FFM·min<sup>-1</sup>)). Similarly, Goodpaster et al. (2003) have observed that in a study conducted on 2,964 subjects (70 to 79 years old : Health ABC cohort), 14 % of men and 22 % of

women with a BMI < 25 had an impaired glucose tolerance (> 8.2mmol/l 2 hours following ingestion of 75 g of glucose).

### **Insulin sensitivity and adipose tissue**

Excess adipose tissue plays a major role in the development of insulin resistance (Freedland 2004; Kelley et al. 2000). Despite a BMI < 25 and a body weight identical to control subjects, MONW subjects present an increased adiposity particularly in the abdominal and visceral areas. As shown in table 3, this phenomenon is associated with impaired insulin sensitivity. On one hand, subjects identified as MONW based on a reduced insulin sensitivity (Conus et al. 2004; Dvorak et al. 1999) or a high fasting serum insulin (Molero-Conejo et al. 2003) have a higher BMI (although < 25) and waist circumference (Molero-Conejo et al. 2003), total adipose tissue, truncal fat mass (Conus et al. 2004; Dvorak et al. 1999), visceral adipose tissue (Dvorak et al. 1999) and lower fat-free mass (Conus et al. 2004) than their control counterparts. On the other hand, subjects identified as MONW based on the amount of visceral adipose tissue (Katsuki et al. 2003a, 2003b; 2004; 2005) have a higher fasting plasma insulin and HOMA, a lower Quantitative Insulin sensitivity Check Index (QUICKI), and a reduced insulin sensitivity (euglycemic hyperinsulinemic clamp or oral glucose tolerance test [OGTT]). Differences in insulin sensitivity and adiposity between control and MONW subjects are not surprising since insulin sensitivity is inversely related with adipose tissue accumulation, especially with abdominal and visceral adipose tissue (Freedland 2004). However, the average values observed on MONW subjects for insulin sensitivity (measured by euglycemic hyperinsulinemic clamp, OGTT, HOMA or QUICKI), and adiposity (measured by computed tomography, DXA or bioelectric impedance), although remaining in the upper limit of the normal range, are higher than in control subjects, (Table 3). It would thus be difficult, to classify a subject as MONW because of

slight abnormalities and techniques either not recommended or available for usual clinical practice.

### **Lipid profile and blood pressure**

Similarly, although the average differences observed between MONW and control subjects remain small and vary from one study to the other, lipid profile seems to be altered in some MONW subjects (Table 4). Dvorak et al (1999) and Conus et al. (2004) both reported a significantly higher total plasma cholesterol concentration in MONW than in control subjects, with average values in MONW in the vicinity of the upper limit of the normal range (5.2 mmol/l : Third Report of NCEP ATP III) : 5.3 and 5.1 in MONW vs 4.5 and 4.4 mmol/l in control subjects, respectively. However, in these studies, HDL-Chol and LDL-Chol concentrations, and the ratio of total cholesterol to HDL-Chol, were not different in MONW and control subjects. As for plasma triglyceride concentration, both Katsuki et al. (2003a) and Molero-Conejo et al. (2003) reported a higher concentration in MONW than in control subjects. In the study by Molero-Conejo (2003) the difference was small and the values remained below the upper limit of the normal range ( $< 1.7$  mmol/l (Third Report of NCEP ATP III)). In contrast, in the study by Katsuki et al. (2003a), the average plasma triglyceride concentration in MONW subjects was higher than 1.7 mmol/l. This could be due to the fact that MONW subjects were identified based on a visceral adipose tissue area higher than 100 cm<sup>2</sup> and that plasma triglyceride level increases with visceral adipose tissue accumulation (Freedland 2004). Finally the value reported for plasma triglyceride concentration in MONW subjects by Dvorak et al. (1999) was well above 1.7 mmol/l. However, the concentration was similar in control subjects. Taken together, although not fully consistent, these data are suggestive of a more atherogenic lipid profile in MONW subjects.

Blood pressure was reported in the four studies compiled in table 3 (Figure 2). Although the average values in MONW and control subjects were

low and within the normal range, a significant difference between the two groups was reported by Katsuki et al. (2003a) and Molero-Conejo et al. (2003). As mentioned above for plasma triglyceride concentration, the somewhat higher blood pressure values reported by Katsuki et al. (2003a) in MONW subjects could be related to the large accumulation of visceral adipose tissue (Hayashi et al. 2004).

### **Family history and birth weight**

The proportion of family history of obesity (Conus et al. 2004; Katsuki et al. 2003a), type 2 diabetes (Conus et al. 2004; Dvorak et al. 1999; Katsuki et al. 2003a; Molero-Conejo et al. 2003), hypertension (Conus et al. 2004), coronary heart disease (Conus et al. 2004; Molero-Conejo et al. 2003), and dyslipidemia (Conus et al. 2004) are not systematically higher in MONW subject than in control subjects (Table 5). Family history of cardiovascular diseases and dyslipidemia are reported by Conus et al. (2004) and these variables were not different between MONW and control subjects. However, despite the small number of subjects, positive family history of type 2 diabetes and obesity seems to be higher in MONW subjects than in control subjects (Conus et al. 2004; Dvorak et al. 1999; Katsuki et al. 2003a; Molero-Conejo et al. 2003). Finally, the proportion of positive family history of hypertension is significantly more important in MONW subjects ( $p < 0.025$ ). Studies on larger cohorts of MONW subjects are needed to confirm these preliminary findings.

Low birth weight could be linked to the development of the metabolic syndrome (Fagerberg et al. 2004; Phillips 2004) and Ruderman et al. (1998) included this factor in the scoring system proposed in 1998 (Table 1). However, this data is only available in the study by Conus et al. (2004) : birth weight was identical in MONW and control subjects (3.13 kg and 3.15 kg, respectively).

### **Energy balance**



Nutritional intakes in MONW subjects were analysed by Dvorak et al. (1999) with a three-day diary, by Conus et al. (2004) with a 24-h dietary recall, and by Molero-Conejo et al. (2003) with a seven-day diary. No difference was found between MONW and control subjects and nutritional intakes were close to the North America nutritional recommendations (Panel on dietary reference intakes for macronutrients). Alcohol intake was not included in these analyses but results from the food frequency questionnaire used by Conus et al. (2004) shows that no differences can be detected between the two groups.

The components of energy expenditure were measured by Dvorak et al. (1999) and Conus et al. (2004). In both studies, resting energy expenditure and respiratory exchange ratio were similar in MONW and control subjects (Table 6). Thermic effect of food and post-prandial respiratory exchange ratio after a 42 kJ/kg meal were also similar in the two groups (Conus et al. 2004). Dvorak et al. (1999) also estimated physical activity energy expenditure by subtracting resting energy expenditure from total energy expenditure measured with doubly labelled water. Physical activity energy expenditure was significantly lower in MONW than in control subjects (Table 6). In line with this observation, Conus et al. (2004) reported that MONW were less active than control subjects (leisure time physical activity questionnaire : 1335 vs 2141 kJ/day, respectively), and spent more time watching television or video than their control counterparts (9.3 vs 6.2 h/week). Molero-Conejo et al. (2003) also showed that the time spent doing physical activities was lower in MONW than control subjects (134 vs 198 min/week). Finally, Dvorak et al. (1999) found a similar aerobic capacity in both groups while Conus et al. (2004) found that MONW subject presented a lower aerobic capacity than their control counterparts (Table 6).

Taken together, these data suggest that differences in the MONW metabolic profile is more related to differences in physical activity levels than in differences in nutritional intakes.

### **Hormone from adipose tissue and GI tract, and oxidative stress**

There exists only scarce data concerning the hormone status and oxidative stress in MONW subjects. In spite of difference in adipose tissue accumulation and location generally observed between MONW and control subjects, no significant differences were found between the two groups for plasma adiponectin concentration (an hormone from adipose tissue which improves insulin sensitivity and protects the endothelium) by Katsuki et al. (2003b) (10.2 and 12.0  $\mu\text{g/ml}$ , respectively), and by Conus et al. (2004) (9.2 and 10.7  $\mu\text{g/ml}$ , respectively). Total fasting plasma ghrelin concentration (an hormone mainly derived from the stomach which is involved in appetite control), also appear similar in MONW and control subjects (664 vs 777  $\text{pg/mL}$ ) (Conus et al. 2004). In contrast, Katsuki et al. (2004) reported a higher level of oxidative stress in MONW than in control subjects, as indicated by the plasma concentration of free 8-epi-prostaglandin  $\text{F2}\alpha$  (40.4 vs 8.5  $\text{pg/mL}$ ), which was negatively correlated with the amount of glucose infused during an euglycemic hyperinsulinemic clamp.

### **MONW and risks for type 2 diabetes and cardiovascular diseases**

Only one longitudinal study of MONW is currently available in the literature (Meigs et al. 2006). Meigs et al. (2006) followed for seven to 11 years, a cohort of 2,902 subjects (Framingham Offspring Study) including 55 % women, aged 53 years-old at the beginning of the study, among which 1,056 had a  $\text{BMI} < 25$ . Based on the criteria for the metabolic syndrome (ATP III) 75 of these subjects were identified as MONW, or a prevalence of 7.1 %. Over the subsequent seven years, five of these subjects developed type 2 diabetes, i.e, a cumulative incidence of 6.7 %, which is slightly lower than those observed in overweight ( $25 < \text{BMI} < 29.9$  : 11.3 %) and obese subjects ( $\text{BMI} > 30$  : 16.7 %), but much higher than that observed in metabolically

healthy obese (MHO : 3 %) and control (BMI < 25 without the metabolic syndrome : 1.2 %). As for cardiovascular disease events, the cumulative incidence in MONW observed over 11 years was 21.3 %, which is higher than those observed in obese, overweight, MHO and control subjects (13.9, 13.8, 8.1 and 4.8 %, respectively). Although the figures observed are slightly different when the subjects were classified on the basis of insulin resistance (fourth quartile of HOMA : 7.7, 10.4, 16.0, 4.4 and 1.2 % for type 2 diabetes, 12.8, 14.6, 13.5, 8.9 and 5.1 % for cardiovascular disease events, respectively, for MONW, overweight, obese, MHO and control subjects), these data strongly indicate that in spite of a BMI < 25, MONW subjects are at higher risk for type 2 diabetes (relative risk ~4 - 5) and cardiovascular diseases (relative risk ~2 - 3), as suggested by Ruderman et al. (1981, 1982, 1998). In obese subjects with the metabolic syndrome, the relative risk for type 2 diabetes (Knowler et al. 2002; Tuomilehto et al. 2001) and cardiovascular diseases (Gill and Malkova 2006; Katzmarzyk et al. 2004) could be reduced through changes in diet and exercise. It remains to be established whether or not this is also the case in MONW subjects.

## **Conclusion**

Although still scarce, data published on MONW subjects confirm the suggestion by Ruderman et al. (1981, 1982) that (depending on age, sex and ethnicity, and on the variables and criteria used to identify metabolic disturbances) ~5 to 45 % of subjects with a BMI < 25 or 27 display an altered metabolic profile. This phenomenon is not surprising since metabolic disturbances and obesity, although statistically associated in the metabolic syndrome, are not necessarily mechanistically related (Kahn et al. 2005) : subjects with a low BMI (< 25) could satisfy the other criteria for the metabolic syndrome; conversely subjects with a BMI > 30 do not necessarily meet the other criteria for the metabolic syndrome (MHO or Metabolically Healthy Obese (Karelis et al. 2004; Sims 2001)).

Abnormalities in the metabolic profile of MONW subjects appear to be moderate and/or in the upper limit of the normal range (Conus et al. 2004; Dvorak et al. 1999; Katsuki et al. 2003a, 2003b, 2004, 2005; Molero-Conejo et al. 2003) but, their clustering in young subjects could have significant deleterious effects in the long term, as shown in the recent study by Meigs et al. (2006). Current data concerning MONW subjects summarized in this review suggest that the only variables which discriminate these subjects from their control counterparts, on the basis of clinical examination and routine laboratory tests are abdominal obesity, and high cholesterol, triglycerides and blood pressure. Abnormal values for these variables in a subject with a BMI < 25 - 27, could suggest the presence of MONW syndrome particularly if this associated with a family history of type 2 diabetes and/or hypertension. Changes or improvements in nutrition and exercise could then be suggested and the subject could be monitored more closely. Pharmacological interventions could also be implemented for correcting lipid profile and/or blood pressure if needed.

## Bibliography

- Conus F., Allison D.B., Rabasa-Lhoret R., St-Onge M., St-Pierre D.H., Tremblay-Lebeau A., et al. 2004. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **89**(10): 5013-5020.
- Diamond M.P., Thornton K., Connolly-Diamond M., Sherwin R.S. and DeFonzo R.A. 1995. Reciprocal variations in insulin-stimulated glucose uptake and pancreatic insulin secretion in women with normal glucose tolerance. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, **2**(5): 708-715.
- Dvorak R.V., DeNino W.F., Ades P.A. and Poehlman E.T. 1999. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes*, **48**: 2210-2214.
- Fagerberg B., Bondjers L. and Nilsson P. 2004. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study. *Journal of Internal Medicine*, **256**(3): 254-259.
- Ferrannini E., Natali A., Bell P., Cavallo-Perin P., Lalic N. and Mingrone G. 1997. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*. **100**(5): 1166-73.
- Freedland E.S. 2004. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome : implication for controlling dietary carbohydrates : a review. *Nutrition & Metabolism*, **1**(1): 1-24.
- Gill J.M. and Malkova D. 2006. Physical activity, fitness and cardiovascular disease risk in adults: interactions with insulin resistance and obesity. *Clin Sci (Lond)*. **110**(4): 409-25.
- Goodpaster B.H., Krishnaswami S., Resnick H., Kelley D.E., Haggerty C., Harris T.B., et al. 2003. Association between regional adipose tissue

- distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care*, **26**(2): 372-9.
- Haffner S.M., Mykkänen L., Festa A., Burke J.P. and Stern M.P. 2000. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. *Circulation*, **101**: 975-980.
- Hayashi T., Boyko E.J., Leonetti D.L., McNeely M.J., Newell-Morris L., Kahn S.E., et al. 2004. Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese Americans. *Annals of Internal Medicine*, **140**: 992–1000.
- Hollenbeck C. and Reaven G.M. 1987. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **64**(6): 1169-1173.
- Homma Y. 2004. Predictors of atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **11**(5): 265-270.
- Kahn R., Buse J., Ferrannini E. and Stern M. 2005. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, **28**(9): 2289-304.
- Karelis A.D., St-Pierre D.H., Conus F., Rabasa-Lhoret R. and Poehlman E.T. 2004. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity : What do we know ? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **89**(6): 2569-2575.
- Katsuki A., Sumida Y., Urakawa H., Gabazza E.C., Murashima S., Maruyama N., et al. 2003a. Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care*, **26**(8): 2341-2344.
- Katsuki A., Sumida Y., Urakawa H., Gabazza E.C., Murashima S., Matsumoto K., et al. 2003b. Plasma levels of adiponectin are associated with insulin resistance and serum levels of triglyceride in Japanese

- metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Care*, **26**(10): 2964-2965.
- Katsuki A., Sumida Y., Urakawa H., Gabazza E.C., Murashima S., Nakatani K., et al. 2004. Increased oxidative stress is associated with serum levels of triglyceride, insulin resistance, and hyperinsulinemia in Japanese metabolically obese, normal-weight men. *Diabetes Care*, **27**(2): 631-632.
- Katsuki A., Urakawa H., Gabazza E.C., Murashima S., Nakatani K., Togashi K., et al. 2005. Quantitative insulin sensitivity check index is a useful indicator of insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal-weight subjects with normal glucose tolerance. *Endocrine Journal*, **52**(2): 253-257.
- Katzmarzyk P.T., Church T.S. and Blair S.N. 2004. Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Arch Intern Med*. **164**(10): 1092-7.
- Kelley D.E., Thaete F.L., Troost F., Huwe T. and Goodpaster B.H. 2000. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **278**(5): E941-8.
- Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., et al. 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. **346**(6): 393-403.
- Landin K., Krotkiewski M. and Smith U. 1989. Importance of obesity for the metabolic abnormalities associated with an abdominal fat distribution. *Metabolism*, **38**(6): 572-6.
- Landin K., Lonroth P., Krotkiewski M., Holm G. and Smith U. 1990. Increased insulin resistance and fat cell lipolysis in obese but not lean women with a high waist/hip ratio. *Eur J Clin Invest*. **20**(5): 530-5.
- Malloy M.J. and Kane J.P. 2001. A risk factor for atherosclerosis: triglyceride-rich lipoproteins. *Advances in Internal Medicine*, **47**: 111-136.

- Meigs J.B., Wilson P.W., Fox C.S., Vasan R.S., Nathan D.M., Sullivan L.M., et al. 2006. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* **91**(8): 2906-12.
- Molero-Conejo E., Morales L.M., Fernandez V., Raleigh X., Gomez M.E., Semprun-Fereira M., et al. 2003. Lean adolescents with increased risk for metabolic syndrome. *Arch Latinoam Nutr.* **53**(1): 39-46.
- Monzillo L.U. and Hamdy O. 2003. Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research settings. *Nutr Rev.* **61**(12): 397-412.
- Panel on dietary reference intakes for macronutrients. Food and Nutrition Board. 2002. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. Washington, D.C., The National Academies Press. Institute of Medicine.
- Park Y.-W., Zhu S., Palaniappan L., Heshka S., Carnethon M.R. and Heymsfield S.B. 2003. The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of Internal Medicine*, **163**: 427-436.
- Phillips D.I. 2004. Fetal programming of the neuroendocrine response to stress: links between low birth weight and the metabolic syndrome. *Endocrine Research*, **30**(4): 819-826.
- Reynolds K. and He J. 2005. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Med Sci.* **330**(6): 273-9.
- Richelsen B. and Pedersen S.B. 1995. Associations between different anthropometric measurements of fatness and metabolic risk parameters in non-obese, healthy, middle-aged men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* **19**(3): 169-74.
- Ruderman N.B., Berchtold P. and Schneider S.H. 1982. Obesity-associated disorders in normal-weight individuals : some speculations. *International Journal of Obesity*, **6**(suppl. 1): 151-157.



- Ruderman N.B., Chrisholm D., Pi-Sunyer X. and Schneider S.H. 1998. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*, **47**: 699-713.
- Ruderman N.B., Schneider S.H. and Berchtold P. 1981. The "metabolically-obese", normal-weight individual. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **34**: 1617-1621.
- Shinozaki K., Kashiwagi A., Masada M. and Okamura T. 2004. Molecular mechanisms of impaired endothelial function associated with insulin resistance. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. **4**(1): 1-11.
- Sims E.A. 2001. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? *Metabolism*, **50**(12): 1499-504.
- St-Onge M.-P., Janssen I. and Heymsfield S.B. 2004. Metabolic syndrome in normal-weight Americans. New definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care*, **27**(9): 2222-2228.
- Steinberg H.O. and Baron A.D. 2002. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia*, **45**(5): 623-634.
- Stout R.W. 1996. Hyperinsulinemia and atherosclerosis. *Diabetes*, **45**(Suppl 3): S45-46.
- Taylor H.L., Jacobs D.R., Jr., Schucker B., Knudsen J., Leon A.S. and Debacker G. 1978. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis*. **31**(12): 741-55.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III). 2002. Final report, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, No NIH 02-5215.
- Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., et al. 2001. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. **344**(18): 1343-50.

Yang B., Li T.D., Wang J.S., Zhi G., Jin W.S. and Xu Y. 2005. Insulin resistance and carotid atherosclerosis in 221 patients with potential hyperglycemia. *Chin Med Sci J.* **20**(2): 108-111.

Zavaroni I., Bonora E., Pagliara M., Dall'Aglio E., Luchetti L., Buonanno G., et al. 1989. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *New England Journal of Medicine*, **320**(11): 702-706.

**Table 1 :** Proposed scoring method for identifying an MONW individual (Ruderman et al. 1998) : MONW individual equals a score of 7 points or greater (used with permission from Diabetes).

Proposed scoring method for identifying an MONW individual	
	Points
Presence of associated diseases or biochemical abnormalities	
Hyperglycemia	
Type 2 diabetes	4
Impaired glucose tolerance (IGT)	4
Gestational diabetes	3
Impaired fasting glucose (110–125 mg/dl)	2
Hypertriglyceridemia (fasting)	
Triglycerides >150 mg/dl/HDL cholesterol <35	3
Triglycerides >150 mg/dl	2
Triglycerides >100–150 mg/dl	1
Essential hypertension	
Blood pressure >140/90 mmHg	2
Blood pressure 125–140/85–90 mmHg	1
Polycystic ovaries	4
Premature coronary heart disease (under age 60 years)	3
Uric acid (>8 mg/dl)	2
Family history (first-degree relatives)	
Type 2 diabetes or impaired glucose tolerance	3
Essential hypertension (under age 60 years)	2
Hypertriglyceridemia	3
Premature coronary heart disease (under age 60 years)	2
Presence of predisposing factors	
Low birth weight (<2.5 kg)	2
Inactivity (<90 min aerobic exercise/week)	2
Evidence of mild obesity or central adiposity (maximum 4 points)	
Weight gain: >4, 8, or 12 kg after age 18 years (W), 21 years (M)	1–3
BMI: 23–25, 25–27 kg/m <sup>2</sup>	1, 2
Waist (inches)	
28–30, >30 (W)	1, 2
34–36, >36 (M)	1, 2
Ethnic group at high risk	1–3

**Table 2** : Criteria used to identify MONW subjects

References	Criteria
Dvorak et al. (1999)	BMI < 26.3 kg/m <sup>2</sup> Glucose < 8 mg·(kg FFM·min <sup>-1</sup> ) in euglycemic hyperinsulinemic clamp
Katsuki et al. (2003, 2004, 2005)	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> VAT > 100 cm <sup>2</sup> with computed tomography
Molero-Conejo et al. (2003)	BMI < 27 kg/m <sup>2</sup> Fasting insulin > 84 pmol/l
Conus et al. (2004)	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> HOMA > 1.69
St-Onge et al. (2004)	BMI < 27 kg/m <sup>2</sup> Metabolic syndrome (ATP III)
Meigs et al. (2006)	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup> Metabolic syndrome (ATP III) or insulin resistance (top quartile of HOMA)

BMI : body mass index ; FFM : fat-free mass ; VAT : visceral adipose tissue ; HOMA : « Homeostasis Model Assessment » ; ATP III : adult treatment program III.

**Table 3 : Body composition and insulin sensitivity in MONW and control subjects**

	Dvorak et al. (1999)		Katsuki et al. (2003a)		Conus et al. (2004)		Molero-Conejo et al. (2003)	
	MONW	Control	MONW	Control	MONW	Control	MONW	Control
n	13	58	20	20	12	84	63	76
Weight (kg)	60.1	58.4	--	--	60.2	59.2	--	--
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.5	21.5	23.5*	21.0	21.9	21.8	21.5*	20.4
Fat mass :							--	--
- kg	18.4*	15.3	17.1*	11.8	20.2	15.1	--	--
- %	31.8*	27.4	--	--	32.2*	25.0	--	--
- truncal (kg)	8.2*	6.5	--	--	7.9	5.2	--	--
- appendicular (kg)	8.9	8.0	--	--	11.6*	9.4	--	--
SCAT (cm <sup>2</sup> )	213*	160	158*	98	--	--	--	--
VAT (cm <sup>2</sup> )	44*	35	134*	58	--	--	--	--
Skinfolds (mm)	--	--	--	--	147.8	128.2	43.6*	38.6
Waist circumference (cm)	--	--	--	--	72.6	69.9	68.5*	66.3
Fasting glucose (mmol/l)	4.4	4.4	5.0	4.9	4.9	4.7	4.6	4.5
Fasting insulin (pmol/l)	60*	49	50*	26	70*	31	120.6*	63.6
HOMA	<b>1.69</b>	<b>1.38</b>	<b>1.59</b>	<b>0.83</b>	2.16*	0.91	2.1	4.1

QUICKI	<b>0.353</b>	<b>0.364</b>	<b>0.356</b>	<b>0.396</b>	0.339	0.390	<b>0.364</b>	<b>0.407</b>
Oral glucose tolerance (oral)								
- glucose AUC (mmol/l)	--	--	812.1	749.8	--	--	--	--
- insulin AUC (pmol/l)	--	--	46438*	33543	--	--	--	--
- 2h-glucose (mmol/l)	5.7*	4.6	--	--	--	--	--	--
- 2h-insulin (pmol/l)	481*	281	--	--	--	--	--	--
GIR clamp (mg·(kg FFM·min <sup>-1</sup> ))	<b>4.2</b>	<b>7.6</b>	8.2*	10.8	--	--	--	--

BMI : body masse index ; SCAT : subcutaneous adipose tissue ; VAT : visceral adipose tissue ; skinfolds : average of biceps, triceps, subscapula, iliac crest, pectoral, abdominal, axilla, front thigh, medial calf (Conus et al. 2004) biceps, triceps, subscapula (Molero-Conejo et al. 2003); HOMA : « Homeostasis Model Assessment » ; QUICKI : « quantitative insulin sensitivity check index » ; AUC : area under the curve ; GIR : glucose infusion rate ; FFM : fat-free mass

\* significantly different between MONW and control subjects (bold data were calculated from mean values published)

**Table 4** : Lipid blood profile in MONW and control subjects (mmol/l)

	Dvorak et al. (1999)		Katsuki et al. (2003a)		Conus et al. (2004)		Molero-Conejo et al. (2003)	
	MONW	Control	MONW	Control	MONW	Control	MONW	Control
n	13	58	20	20	12	84	63	76
Total cholesterol	5.3*	4.5	4.4	4.3	5.1*	4.4	3.6	3.6
HDL-Chol	1.7	1.5	1.2	1.3	1.7	1.7	1.2	1.2
LDL-Chol	3.1	2.7	--	--	3.0	2.3	2.0	2.0
Total-chol/HDL-Chol	3.3	3.3	<b>3.6</b>	<b>3.3</b>	3.3	2.7	3.0	3.0
Triglycerides	2.4	2.4	1.9*	1.1	0.9	0.8	0.9*	0.8

\* significantly different between MONW and control subjects (bold data were calculated from mean values published)

**Table 5** : Family history in MONW and control subjects ; between brackets : weighted percentages

	Dvorak et al. (1999)		Katsuki et al. (2003a)		Conus et al. (2004)		Molero-Conejo et al. (2003)		Total	
	MONW	Control	MONW	Control	MONW	Control	MONW	Control	MONW	Control
n	13	58	20	20	12	84	63	76		
Type 2 diabetes	4	19	5	3	5	20	31	33	45/108 (41.7%)	75/238 (31.9%)
Obesity	--	--	2	1	0	0	--	--	2/32 (6.3%)	1/104 (1%)
CHD	--	--	--	--	3	16	--	--	3/12 (25%)	16/84 (19%)
HTA	--	--	--	--	1	21	48	58	49/75 (65.3%)*	79/160 (49.4%)
Dyslipidemia	--	--	--	--	4	17	--	--	4/12 (33.3%)	17/84 (20.2%)

CHD : coronary heart disease, HTA : hypertension

\* significantly different between MONW and control subjects (Chi-square)



**Table 6** : Components of energy expenditure in MONW and control subjects

	Dvorak et al. (1999)		Conus et al. (2004)	
	MONW	Control	MONW	Control
n	13	58	12	84
Resting metabolic rate (kJ/24h)	NS	NS	5216	5100
Thermic effect of food (%)		10 <sup>1</sup>	4.8 <sup>2</sup>	5.5 <sup>2</sup>
PAEE (kJ/24h)	2660 <sup>3*</sup>	4390 <sup>3</sup>	1335 <sup>4*</sup>	2141 <sup>4</sup>
VO <sub>2</sub> max (ml. <sup>-1</sup> kg. <sup>-1</sup> min)	37.1	39.3	30.8*	38.4

Thermic effect of food <sup>1</sup>estimated or <sup>2</sup>measured during 3 hours after a 42kJ/kg meal, expressed in % of ingestion.

PAEE : physical activity energy expenditure measured <sup>3</sup>by doubly label water or <sup>4</sup>by a leisure time physical activity questionnaire (Taylor et al. 1978).

\* significantly different between MONW and control subjects

## Figure legends

**Figure 1:** Overall prevalence of the metabolic syndrome within each ethnicity, sex, and BMI category (St-Onge et al. 2004). Prevalence rates in men (A) and women (B) (□ Blacks, ▨ Hispanics, ■ Whites) (used with permission from Diabetes Care).

**Figure 2:** Systolic and diastolic blood pressure in MONW and control subjects.

Figure 1

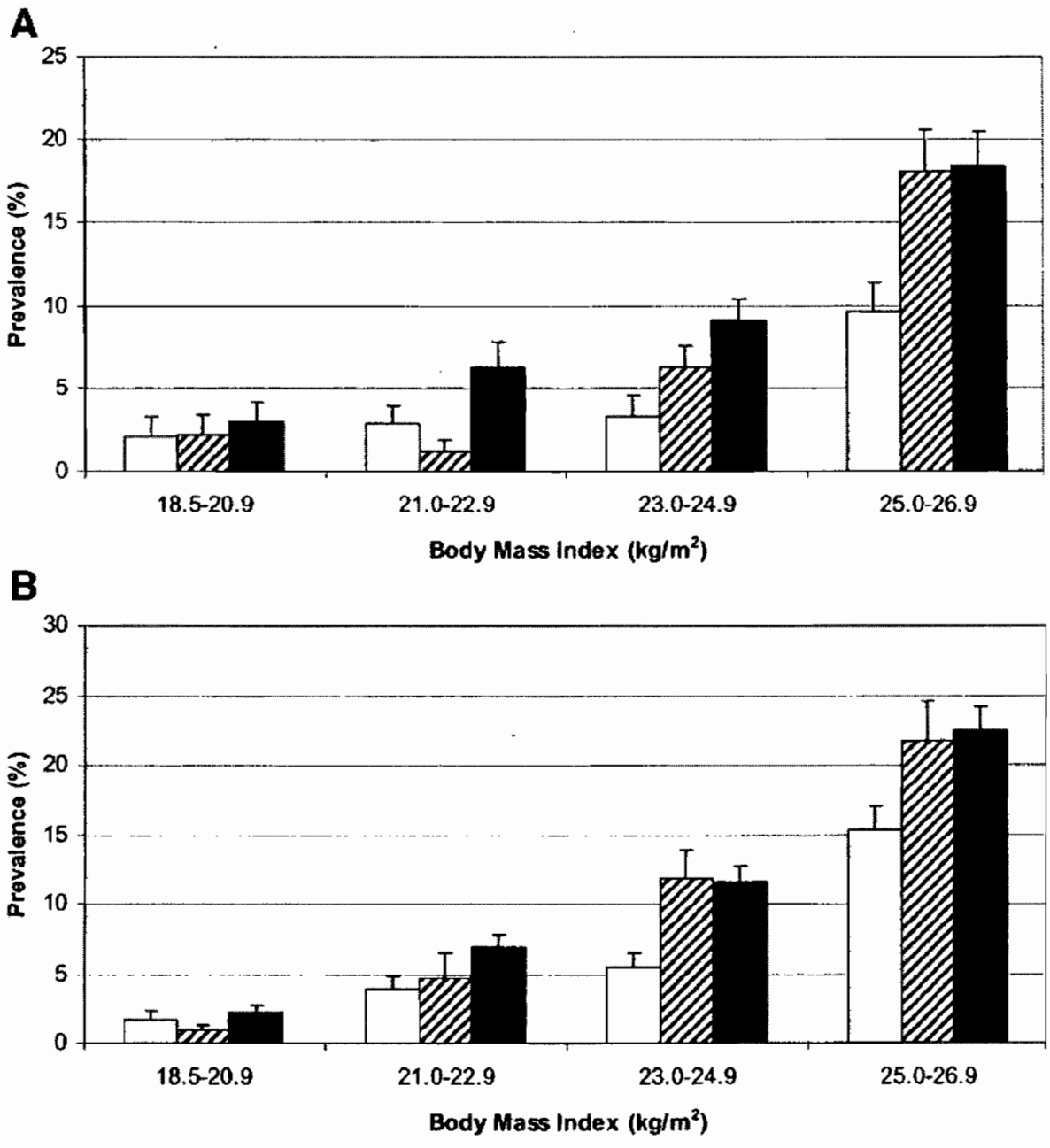
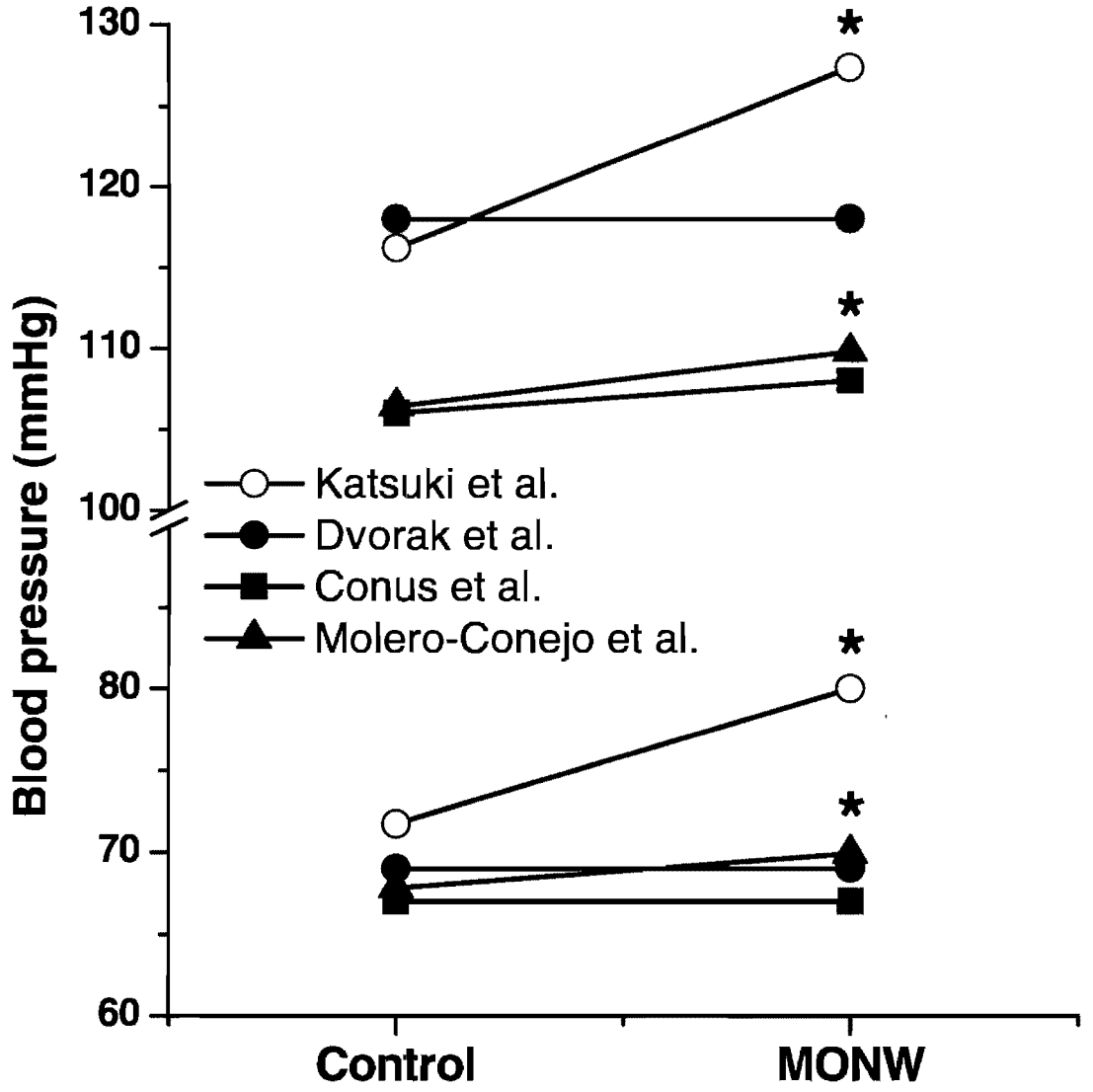


Figure 2



### **3. Nouvelles données**

Depuis la publication de cet article, de nouvelles données sont disponibles sur les caractéristiques des MONW. Tout d'abord, la prévalence du syndrome MONW a été évaluée au sein de l'étude NHANES 1999-2004. Wildman et al. [363] ont rapporté ces chiffres en 2008 après avoir analysé une cohorte comportant 5 440 sujets de 20 ans et plus. Une hypertension artérielle, des concentrations plasmatiques élevées de triglycérides, de glucose ou de CRP, une faible concentration plasmatique de HDL, et finalement des valeurs de HOMA élevées ont été désignées par ces auteurs comme des anomalies cardio-métaboliques. La présence de deux de ces anomalies ou plus chez les sujets présentant un IMC < 25 permettait l'identification des sujets MONW. Les sujets de poids normal présentant deux anomalies métaboliques ou plus représentaient 23.5 % de la cohorte, avec des proportions différentes entre les hommes et des femmes, soit 30.1 % pour les hommes et 21.1 % pour les femmes. La prévalence variait également en fonction de l'âge et passait par exemple de 10.3 % pour la tranche d'âge 20 – 34 ans à 41.7 % pour la tranche d'âge 50 – 64 ans. D'autres caractéristiques étaient corrélées à une plus forte prévalence : une plus grande circonférence de taille, un statut de fumeur actif, être d'origine Mexicano-américaine et être peu actif physiquement (et ceci même après ajustement pour le sexe, l'âge et la circonférence de la taille). Wildman et al. [363] ont également effectué un certain nombre d'analyses avec comme critère la présence du syndrome métabolique tel que défini par l'NCEP ATP III. Dans ce cas, la prévalence des sujets MONW était de 8.6 % et lorsque l'obésité abdominale est utilisée à la place de l'IMC, 28.3 % des sujets avec un tour de taille normal présentaient des anomalies métaboliques. D'autre part, en Afrique du Sud, dans une population de 103 femmes noires de poids normal, âgées de 18 à 54 ans, Jennings et al. [158] ont identifié 30 sujets MONW (22 %) avec un IMC < 25 et une valeur de HOMA > 1.95. Les femmes MONW avaient un tour de taille supérieur aux femmes plus insulino-sensibles et présentaient également une

surface de tissu adipeux viscéral plus grande ( $71.4 \pm 7.4$  vs  $58.0 \pm 5.9$  cm<sup>2</sup>) telle que mesurée par tomodensitométrie. La pression artérielle systolique ainsi que la pression artérielle diastolique étaient plus élevées chez les sujets MONW et les concentrations plasmatiques de HDL étaient plus basses (ce qui explique certainement que les concentrations de cholestérol total étaient également plus basses chez les MONW alors que celles de LDL étaient semblables). Hyun et al. [147] ont obtenu sensiblement la même prévalence en Corée et leur étude apporte plus d'informations sur les caractéristiques des sujets MONW. Ces auteurs ont recruté 135 femmes de poids normal et ont observé que 18.5 % (25) de ces femmes étaient classifiées comme MONW avec les critères utilisés par Katsuki et al. [172], soit un IMC < 25 et une surface de tissu adipeux viscéral  $\geq 100$  cm<sup>2</sup>. Dans cette étude, les 25 MONW présentaient des concentrations plasmatiques plus élevées de triglycérides, d'insuline, d'acides gras libres, de leptine, d'adiponectine, de TNF- $\alpha$ , et d'IL-6 et des valeurs plus élevées de HOMA. De plus, bien que les concentrations de LDL n'étaient pas significativement différentes entre les MONW et les sujets témoins, les MONW présentaient des LDL de plus petite taille ainsi que des concentrations plus élevées de LDL oxydés. Ces auteurs ont également évalué la prévalence de la « triade métabolique athérogénique » définie par Lamarche et al. en 1998 [190] (concentrations d'insuline à jeun et d'apoB élevées et LDL de petite taille). Cette triade était 3.3 fois plus prévalente chez les MONW (40 %) que chez les sujets témoins (12 %). Succurro et al. [321] ont étudié 110 sujets non-obèses et non-diabétiques âgés de 19 à 54 ans et ont identifié 27 individus MONW comme étant ceux dans le plus bas quartile du taux d'infusion du glucose (en milligrammes par kilo de masse maigre par minute) pendant un clamp hyperinsulinémique euglycémique. Aucune différence n'a été observée entre les sujets MONW et les sujets témoins sur le plan des concentrations plasmatiques de cholestérol total, de HDL et de LDL, de la glycémie et d'insulinémie à jeun, de la pression artérielle ainsi que pour la masse adipeuse, la masse maigre, l'IMC et la circonférence de la taille. Par contre,

les sujets MONW présentait des concentrations plasmatiques plus élevées de triglycérides, d'acides gras libres et de glucose 2h après l'ingestion de 75g glucose. Ces auteurs ont observé que la première phase de sécrétion de l'insuline stimulée par le glucose n'était pas différente entre les sujets MONW et les sujets témoins, mais que les sujets MONW présentait une altération de phase compensatoire de la sécrétion de l'insuline. Finalement, en 2008 toujours, une étude effectuée en Chine par Gao et al. [110] rapportent les concentrations plasmatiques d'obestatine, une hormone du tractus gastro-intestinal qui diminue la prise alimentaire en ralentissant la vidange gastrique. Chez 35 hommes MONW (identifiés selon les critères de Katsuki et al. [172]) et 35 sujets témoins, les niveaux plasmatiques d'obestatine étaient significativement plus bas chez les sujets MONW ( $55.6 \pm 6.4$  pg/ml) comparativement aux sujets témoins ( $72.3 \pm 8.9$  pg/ml). De plus, concordant avec les résultats précédemment décrit, les concentrations plasmatiques d'insuline, de cholestérol total et de triglycérides ainsi que le HOMA étaient plus élevés chez les sujets MONW.

#### **4. Le « syndrome NWO »**

Bien qu'aucun consensus n'existe quant à la définition ou aux critères d'identification des sujets MONW, l'acronyme semble être globalement reconnu pour désigner les sujets de poids normal mais présentant des anomalies métaboliques et/ou une augmentation du risque de MCV. Toutefois, en 2006, De Lorenzo et al. [64] ont proposé un nouveau « syndrome » : les sujets obèses de poids normal, « normal weight obese » (NWO) désignant des sujets de poids normal mais avec un pourcentage de tissu adipeux supérieur à 30. L'hypothèse posée était que ces sujets sont plus à risque de développer un diabète de type 2 et des MCV. Ces auteurs précisent que « comme les sujets NWO ne présentent pas de syndrome métabolique, ils sont différents des sujets MONW ». Il faut néanmoins préciser que les sujets MONW ne présentent pas systématiquement un syndrome métabolique si celui-ci n'est pas spécifiquement choisi comme

critère d'identification. La catégorie de sujets NWO avec un critère d'identification se basant sur le tissu adipeux total semble donc correspondre à celle des MONW identifiée par Katsuki et al. [172] se basant sur la quantité de tissu adipeux viscéral mesurée par tomодensitométrie. Néanmoins, il faut reconnaître la plus grande facilité à obtenir le pourcentage de tissu adipeux que la quantité de tissu adipeux viscéral. Dans leur premier article de 2006, De Lorenzo et al. [64] ont choisi dans leur base de données 28 femmes NWO ainsi que 20 femmes du même âge, pensant observer plus d'indicateurs de MCV chez les sujets NWO. Alors que la différence de tissu adipeux était attribuable à la définition des groupes, les femmes NWO possédaient aussi une plus faible masse maigre. Le métabolisme de repos ne semblait pas différent entre les deux groupes. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes quant aux concentrations plasmatiques de cholestérol total, de LDL ou de triglycérides, mais contrairement à leur hypothèse, les femmes NWO présentaient des concentrations plasmatiques de HDL supérieures à celles des femmes témoins. Dans leur deuxième article sur le sujet [68], 25 femmes NWO et 25 femmes témoins, tirées vraisemblablement de la même base de données (peut-être les mêmes sujets), ont été évaluées. Bien que les valeurs des résultats se ressemblent énormément, la masse maigre n'était pas différente entre les deux groupes, alors que les valeurs de métabolisme de repos l'étaient. En 2007, ces auteurs ont publié les analyses des paramètres de l'inflammation de ces sujets (20 femmes NWO et 20 témoins) et rapportent des valeurs supérieures de TNF- $\alpha$ , d'IL-1 $\alpha$  et  $\beta$ , d'IL-6 et d'IL-8 chez les femmes NWO. Le tissu adipeux présent en plus grande quantité chez ces femmes est donc associé à des concentrations plus importantes des marqueurs de l'inflammation, des résultats qui concordent avec ce qui est déjà connu [331].

Bien que les caractéristiques métaboliques des sujets NWO ne semblent pas extrêmement marquées, Di Renzo et De Lorenzo ont analysé certains polymorphismes de gènes [66, 67]. Tout d'abord en 2006 [66], ils ont évalué si la distribution des génotypes du récepteur  $\alpha$  à l'IL-15 et du polymorphisme



C677T du gène de la méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) qui induit l'hyperhomocystéinémie sont différentes entre les sujets NWO et témoins. Concordant avec leur hypothèse, leurs résultats montraient une distribution différente des polymorphismes entre les sujets NWO et les sujets témoins avec plus d'IL-15R $\alpha$  IVS-5 et plus de C677T chez les NWO, ceci les « prédisposant » à de plus grands risques cardiovasculaires. Une année plus tard [67], ces auteurs ont testé l'hypothèse que certains polymorphismes du gène de l'antagoniste au récepteur de l'IL-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$  Ra) pourraient être associés au syndrome NWO. Aucune différence de fréquence n'a été observée entre les sujets NWO et témoins. Toutefois, les concentrations circulantes d'IL-1 $\alpha$  étaient différentes entre ces deux groupes lorsqu'ils étaient séparés également en fonction de leur statut de porteur de l'allèle 2 ou non. Selon les auteurs, l'allèle 2 de d'IL-1 $\alpha$  Ra est fonctionnellement liée à l'augmentation de l'IL-1 $\alpha$  Ra.

## Articles

### **- Article 2 : Metabolic and Behavioral Characteristics of Metabolically Obese, But Normal Weight (MONW) Women**

Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, St-Onge M, St-Pierre DH, Tremblay-Lebeau A, Poehlman ET.

J Clin Endocrinol Metab. 2004 Oct;89(10):5013-20.

## **Metabolic and Behavioral Characteristics of Metabolically Obese, But Normal Weight (MONW) Women**

Florence Conus<sup>1</sup>, David B. Allison<sup>2</sup>, Remi Rabasa-Lhoret<sup>1</sup>, Maxime St-Onge<sup>1</sup>, David H. St-Pierre<sup>1</sup>, Andréanne Tremblay-Lebeau<sup>1</sup>, Eric T. Poehlman<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unité Metabolique, Département de Nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Quebec, <sup>2</sup>Department of Biostatistics, Section on Statistical Genetics and Clinical Nutrition Research Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama,

<sup>3</sup> Scriptus Medicus

Address correspondence and reprint requests to:

Florence Conus, M.Sc.

Unité Metabolique, Département de Nutrition, Faculté de Médecine,

2405 Chemin de la Côte Ste-Catherine

Université de Montréal, Montréal, Quebec H3T 1A8,

CANADA



Phone : 514.343.6111 #1736

Fax : 514.343.2329

Running head : Metabolism in Metabolically Obese Normal Weight Women

Key words : MONW, insulin sensitivity, energy expenditure, body composition, dietary restraint

Supported by : Canadian Institute of Health Research, Chair in Nutrition and Metabolism

## ABSTRACT

**Objective.** A unique subset of individuals termed Metabolically Obese but Normal Weight (MONW) has been identified. These young women are potentially at increased risk for development of the metabolic syndrome despite their young age and normal body mass index. We seek to determine metabolic and behavioral factors which could potentially distinguish MONW women from young women with a normal metabolic profile.

**Design and methods.** Ninety-six women were classified as MONW (n=12) or non-MONW (n=84) based on a cut-point of insulin sensitivity (as estimated by HOMA). Potentially distinguishing phenotypes between groups measured included : serum lipids, ghrelin, leptin, adiponectin, body composition and body fat distribution, resting and physical activity energy expenditure,  $VO_2$  peak, dietary intake, dietary behavior, as well as family history and lifestyle variables.

**Results.** Despite a similar body mass index between groups, MONW women showed higher percent body fat, lower fat free mass, lower physical activity energy expenditure, and lower  $VO_2$  peak than non-MONW women. Plasma cholesterol level was higher in MONW women, whereas no differences were noted for other blood lipids, ghrelin, leptin, adiponectin and resting energy expenditure. MONW women presented lower dietary restraint scores than non-MONW women, but no differences were noted in disinhibition, hunger and dietary intake. Stepwise regression analysis performed on the all subjects showed that 33.5 % of the unique variance of HOMA was explained with the variables of : percent of body fat (17.1 %), level of dietary restraint (10.4 %), and age (6 %).

**Conclusion.** Both metabolic and dietary behavioral variables contribute to the deleterious metabolic profile of MONW women. They display lower insulin sensitivity due potentially to a cluster of sedentary behavior patterns that contribute to their higher adiposity. Furthermore, cognitive attitudes toward food (i.e, dietary restraint) and concomitant lifestyle behaviors may play a role in regulating insulin sensitivity in MONW women.

## INTRODUCTION

Obesity and its impact on associated comorbidities is a major public health problem in Canada and other industrialized societies (1-3). Despite the recognition of this complex disorder, and its impact on the national public health care system, primary and secondary prevention efforts have failed to offset the obesity epidemic (4). It is well-recognized that primary prevention efforts directed at mitigating undesirable weight gain and its attendant effects on metabolic syndrome phenotypes is an important public health goal. Thus, the potential identification and eventual treatment of individuals who are susceptible or “at risk” for the development of the metabolic syndrome should be considered as a step in primary prevention treatment efforts.

A unique subset of individuals termed, Metabolically Obese, but Normal Weight (MONW) has previously been identified (5). These individuals, despite having a normal body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>), display metabolic characteristics that may predispose them to the development of the metabolic syndrome. Despite, the clinical recognition of MONW, there exists uncertainty as to the constellation of metabolic, behavior and lifestyle phenotypes that characterize these “at risk” individuals. Some investigators have suggested, for example, that MONW individuals display several “risky” phenotypes including, reduced insulin sensitivity, greater total fat and central body fat (6-8), as well as reduced aerobic fitness and physical activity energy expenditure (8, 9) than non-MONW individuals. This line of research takes on added importance because MONW individuals are frequently undetected and undiagnosed because of their normal body mass index and young age. To address this issue we attempted to identify metabolic, behavioral and lifestyle phenotypes that could distinguish a cohort of MONW vs. non-MONW young women.

## **SUBJECTS AND METHODS**

**Subjects.** One-hundred and four normal-weight young women were recruited to participate in this study. Subjects were recruited by announcements in the University of Montreal area, Montreal, Canada. Eight subjects had missing blood samples, so statistical analyses were conducted on 96 subjects. The ethnic make-up consisted of : 85 European American, 6 Arabian, 3 Black, 1 Amerindian women and 1 Asiatic women. The inclusion criteria for participation were : 1) female, 2) age 18-35 years. Exclusion criteria for participation were : 1) acute illness, 2) diagnosis of eating disorders, 3) diagnosis of diabetes, hypertension or dyslipidemia. Forty six women (47.9%) in the cohort used oral contraceptives. Five women (5.2%) had amenorrhea. Two women were smokers. They were instructed not to smoke 24h prior to testing.

**Overview of protocol.** The study was approved by the University of Montreal ethics committee. After reading and signing the consent form, women participated in a testing sequence as shown in **Figure 1**. Each participant was invited to the Unité Métabolique for a comprehensive series of tests. Subjects arrived in the fasting state at 0800h at the Unité Métabolique. A blood draw was performed for determination of a fasting lipid profile and analyses of insulin, glucose, leptin, adiponectin and ghrelin. Thereafter, resting metabolic rate and the thermic effect of food were measured. Subjects were served a light lunch, after which body composition and anthropometric measurements were performed. A test for  $VO_2$  <sub>peak</sub> was completed in the afternoon, after which dietary, lifestyle and physical activity questionnaires were administered. Thereafter, the use of an accelerometer to measure physical activity was explained to the subjects and they left with this device.

**Blood Samples.** Blood samples were collected and measured after an overnight fast (12h) for plasma concentrations of total-cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, glucose and insulin, leptin,

adiponectin and ghrelin. Venous fresh blood samples were collected from the elbow fold in vacuum tubes containing inert gel (Becton Dickinson, Fisher Scientific, Ontario, Canada). Plasma was obtained by centrifugation at 1500 rpm for 10 minutes and analyzed on the day of collection. Analyses were done on the COBAS INTEGRA 400 (Roche Diagnostic, Montreal, Canada) analyzer for total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides and glucose combined with specific cassettes containing in vitro diagnostic reagent system. Total cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides were used in the Friedewald formula (10) to estimate LDL-cholesterol concentration : LDL-cholesterol [mmol/L] = Total cholesterol [mmol/L] – HDL-cholesterol [mmol/L] – (Triglycerides/2.181 [mmol/L]). Insulin level was determined by electrochemiluminescence “ECLIA” adapted for Elecsys 1010 analyzer, with the Insulin Elecsys (Ref. 12017547) kit. HOMA (homeostasis model assessment) was calculated according to the formula of Matthews et al. (11) :  $HOMA = [Fasting\ insulin\ (\mu U/ml) \times Fasting\ glucose\ (mmol/l)] / 22.5$ . Plasma immunoreactive total ghrelin (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA) adiponectin and leptin (Linco Research, St-Charles, MO) levels were measured in duplicate with a commercial radioimmunoassay (RIA) procedure using  $^{125}I$ -labeled bioactive human ghrelin, adiponectin or leptin as a tracer and a rabbit polyclonal antibody raised against full-length peptides.

**Resting Metabolic Rate (RMR).** RMR was measured after a 12 hour fast by indirect calorimetry. Concentrations of  $CO_2$  and  $O_2$  were measured using the ventilated hood technique with a SensorMedics Delta Track II (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland). Measurement of gas concentrations were then used to determine 24h RMR using Weir’ equation (12). Subjects were instructed to : 1) fast and drink only water for 12h before testing, 2) consume no alcohol and restrain from smoking for 24h before testing, 3) restrain from physical activity for 24h before testing, 4) keep physical activity to a minimum the morning of the test. Women were tested in the follicular phase of the menstrual cycle. Measurements were performed while subjects were lying in

a supine position, without speaking or sleeping and with minimum movements. Measurements were performed during 40 minutes, the first 10 minutes were considered as an acclimatization period and the 30 last minutes were used for analyses. The temperature of the room was maintained at an average of 22°C. The gas analyzers were calibrated before every measurement for pressure and gas concentrations. The intraclass correlation (ICC) for RMR determined using test-retest condition in 19 volunteers are 0.921 in our laboratory.

**Thermic Effect of Food (TEF).** TEF was measured during 135 minutes after ingestion of 10 kcal/kg of body weight (42 kJ/kg) of ENSURE PLUS (Abbott, Abbott Laboratories, Ville St-Laurent, Québec, Canada) (1.5 kcal/ml (6.3 kJ/ml), 61% carbohydrates, 24% lipids, 15% proteins). Subjects were allowed to watch movies but were instructed to remain supine with minimal movement. The thermic effect of food was calculated as the difference between the energy expenditure after a meal minus resting metabolic rate. The gas analyzer was calibrated every 45 minutes for pressure and gas concentrations. Oral temperature was taken before resting metabolic rate and during thermic effect of food measurements.

**Body Composition and Anthropometric Measurements.** Body weight (kg) was measured using an electronic scale (BIM, Balance Industrielles Montréal Inc., Canada), to the nearest 20 g and standing height was measured using a wall stadiometer (Perspective Enterprises, Portage, Michigan, USA) to the nearest 0.1 cm. Subjects were instructed to take off their shoes before performing these measurements. Both measurements were performed following standard techniques. Body mass index (BMI) was calculated as body weight (kg)/height (m<sup>2</sup>). Fat-free mass, fat mass, percent total body fat mass, central and peripheral fat mass, bone mass and bone density were evaluated by DXA (Dual Energy X-ray absorptiometry) using a LUNAR, Prodigy system, version 6.10.019 (General Electric Lunar Corporation,



Madison, Wisconsin, USA). The DXA was calibrated daily using a known calibration standard. In test-retest analyses, ICC in 18 subjects are : for fat mass 0.999, for fat-free mass 0.998. Three circumferences were measured: waist, hip and thigh. Circumferences were measured with a flexible steel metric tape at the nearest 0.5 cm. Anthropometric measurements were performed according to the standardized guidelines of Norton & Olds (13).

**Aerobic Capacity ( $VO_{2\text{ peak}}$ ).** Aerobic capacity was assessed on an ergocycle Ergoline 900 (Bitz, Germany), with an Ergocard (Medi Soft, Dinant, Belgium) cardiopulmonary exercise test station. The system was calibrated before every measurement for barometric pressure, relative humidity and gas concentrations with primary standard gasses. Gas volumes were calibrated using a 2-liter syringe. Aerobic capacity was tested by a progressive test starting at 60W with an augmentation of 40W every three minutes. Subjects were asked to maintain a constant speed and the level of resistance on the wheel was adjusted in order to preserve a constant power output.  $O_2$  and  $CO_2$  were measured by a direct system using a face mask.  $VO_{2\text{ peak}}$  was achieved when the power output could no longer be maintained. Heart rate was monitored during all tests using a POLAR heart rate monitor S610 (Polar Electro Oy, Kempele, Finland).  $VO_{2\text{ peak}}$  was defined as the highest 30 sec average of oxygen consumption. A test-retest reliability trial (n=19) for  $VO_2$  (l/min) was performed on a sample of young men and women prior to data collection and yielded an intraclass correlation coefficient of 0.956.

**Leisure Time Physical Activity.** Energy expenditure in leisure time physical activity was evaluated by the Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (14). This questionnaire consists of a list of 63 sporting, recreational, yard and household activities. The participants were instructed to report whether or not they performed the activity in the last 12 months. The interviewer then asked the volunteer for the period, the frequency and the

duration for every activity performed. Calculations of energy expenditure were based on The Compendium of Physical Activities Tracking Guide, 2000 (15).

**Energy Intake.** A 24h dietary recall was used for evaluation of total daily energy intake. The recall was directed by a trained dietician. Portion sizes were evaluated using models of food serving size. Energy, protein, lipid and carbohydrate intakes were calculated based on the corrected 2001b Canadian Nutrient File (CNF) (16). Food quotient (FQ) was calculated using the following equations : 1)  $O_2$  consumption (l/day) = (0.966 x protein intake) + (2.019 x fat intake) + (0.829 X carbohydrate intake) ; 2)  $CO_2$  production (l/day) = (0.744 x protein intake) + (1.427 x fat intake) + (0.829 x carbohydrate intake), where the intake of protein, fat and carbohydrate are expressed in grams per day ; 3)  $FQ = VCO_2/VO_2$  (17).

**Eating behavior.** Eating behavior was assessed by the self administrated questionnaire of Stunkard and Messick: the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) (18). This 51-item questionnaire measures three dimensions of human eating behavior. The first factor measures cognitive restrained eating (dietary restraint), that is the perception that one regularly and intentionally eats less than one desires. The second factor represents tendency toward disinhibition: an incidental inability to resist eating cues, on inhibition of dietary restraint and emotional eating. The third factor examines the subjective feeling of general hunger. Every dimension is represented by a score obtained by the sum of points of each item (0 or 1). The TFEQ has been validated as one accurate measure of cognitive concomitants of eating behavior (18, 19).

**Tri-axial accelerometer (RT3).** Subjects were asked to wear the RT3 (Stayhealthy, Monrovia, California, USA) to estimate daily energy expenditure. The RT3 was worn on the right hip of the subject for two week-days and one weekend-day. The RT3 measures acceleration in the anterior-

posterior (x), medio-lateral (y) and vertical (z) axis and summarizes that information as a vector magnitude. The vector was calculated as the square-root of the sum of the squared accelerations for each direction. Activity counts are given for each direction. Thereafter, activity calories per minutes were calculated with the following formula :  $((\text{activity counts} / 10) \times (\text{body weight} \times 1.692)) / 10000$ . The frequency response for the measurement of acceleration is 1 Hz and data are recorded every minute.

**Statistical analyses.** Statistical analyses were performed via SPSS for Windows (versions 11.0.1) on an IBM PC compatible computer. Data are presented as means  $\pm$  standard deviation (SD). Subjects were divided in two groups : MONW and non-MONW. MONW were categorized by HOMA (homeostasis model assessment) obtained from the article of Dvorak et al. (8) :  $\text{HOMA} > 1.69$  for MONW individuals. Levene's test (20) was used to test for equality of variances. Welch's correction was applied if variances were significantly different between groups (21). Unpaired t-tests were performed to analyze mean differences between two groups. A Chi-square test were performed to analyze differences in reported frequencies of family history of type II diabetes, coronary heart disease, dyslipidemia, hypertension and obesity between MONW and non-MONW women. Pearson correlations were performed to examine the relation between insulin sensitivity and body composition, physical energy expenditure, hormonal levels and dietary behavior. A linear regression model with stepwise selection determined which variables explained unique variance in HOMA values. Based on exploratory analyses and using biologically plausible hypotheses, independent variables considered in the final model were : age, weight, percentage of fat mass, fat free mass,  $\text{VO}_2$  peak, physical activity energy expenditure and dietary restraint. Linear regression model with backward and forward methods were performed to confirm the results of the stepwise method. Analysis of covariance was used to examine differences in groups after RMR was adjusted for fat-free mass and fat mass and after HOMA was adjusted for percentage of fat mass.

Homogeneity of slopes and variances were tested and found to be met. A level of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

MONW and non-MONW metabolic women were classified based on a cut-point of HOMA (HOMA  $> 1.69$  for MONW individuals). Based on this criterion, 12 women were classified as MONW and 84 as non-MONW. **Table 1** shows fasting glucose and insulin and insulin sensitivity. By design, MONW women showed a higher HOMA index than non-MONW women ( $p < 0.001$ ), a higher fasting insulin level ( $p < 0.001$ ), and a higher glucose level ( $p < 0.043$ ).

The two smokers and the 5 women with amenorrhea were in the group of non-MONW women. Women on oral contraceptives were proportionally distributed between groups : 6 MONW women (50%) and 40 non-MONW women (47,6%) took OC. These proportions were not statistically different ( $p = 0.877$ ).

**Subject's characteristics.** **Table 2** shows subject characteristics. Groups were similar with respect to age, body weight, standing height, BMI, birth weight, bone mass, and supine blood pressure. Women classified as MONW, however, had a higher percentage of fat mass ( $p < 0.001$ ), more peripheral fat mass ( $p = 0.025$ ), and less fat free mass ( $p = 0.002$ ) than non-MONW women. We found no differences between groups for the nine measured skinfolds, nor for the waist, hip and thigh circumferences (results not shown). Additionally, no statistically significant differences between groups were noted in family history of type II diabetes, coronary heart disease, dyslipidemia, hypertension or obesity.

**Blood lipid variables and hormones.** **Table 3** shows fasting lipids and hormones. Total cholesterol was higher in MONW compared with non-MONW

women ( $p=0.023$ ). No statistically significant differences between groups were found for HDL-C, LDL-C, total cholesterol/HDL-C, fasting triglycerides, ghrelin, leptin and adiponectin.

**Energy expenditure.** **Table 4** shows the components of daily energy expenditure. We found no differences between groups in resting metabolic rate (RMR, absolute or adjusted rates), fasting respiratory quotient, thermic effect of food, or postprandial respiratory quotient. We did find lower leisure time physical activity level (measured by questionnaire) in the MONW women compared with non-MONW women ( $p<0.001$ ) and a lower relative  $VO_{2peak}$  ( $p<0.001$ ). No significant difference between groups were observed for daily energy expenditure measured by accelerometer (RT3). Additionally, time spent watching TV was greater for MONW women than non-MONW women ( $p=0.029$ ).

**Energy intake and dietary behavior.** **Table 5.** shows energy, protein, lipid, carbohydrate intake, their respective contribution to total energy intake, and food quotient. No difference was found for dietary intake variables between MONW and non-MONW women. **Table 6** contains results of the Three Eating Factory Questionnaire. The MONW group had a lower level of dietary restraint ( $p=0.038$ ). However, no significant differences were found for the factors of disinhibition and hunger factors.

**Simple correlations.** Pearson correlations were examined between insulin sensitivity (HOMA) and selected variables. **Figure 2** shows the correlation between HOMA and percent body fat ( $r=0.422$ ,  $p<0.001$ ). The correlations between HOMA and maximal aerobic capacity were  $r=-0.358$ ,  $p<0.001$ , fasting leptin  $r=0.326$ ,  $p=0.004$ , fasting ghrelin  $r=-0.312$ ,  $p=0.005$ , hours of watching TV/video  $r=0.309$ ,  $p=0.003$ , resting metabolic rate  $r=0.298$ ,  $p=0.003$ , dietary restraint  $r=-0.258$ ,  $p=0.011$ , and leisure time physical activity energy expenditure  $r=-0.217$ ,  $p=0.035$ .

**Multivariate analysis.** We performed stepwise regression analysis to examine the independent predictors of HOMA. **Table 7** illustrates the summary of the model. Results shows that the variables of percentage of fat mass, dietary restraint and age were independent predictors of HOMA, collectively explaining 33.5% of the variance ( $p=0.005$ ). Results derived from backward and forward methods confirmed the results obtain with the stepwise method. Because percentage of fat mass was the first variable to be selected in the model, we then examined whether differences in HOMA persisted between groups after statistical adjustment for this variable. When HOMA was adjusted for percentage of fat mass, the difference between MONW women and non-MONW women remain significant ( $p<0.001$ ).

## **DISCUSSION**

Although there has long been the clinical recognition of MONW individuals, a rudimentary understanding of the etiology of this disorder only started to emerge in the 1980's (5). These "at risk" individuals, despite having a normal BMI and a young age, display metabolic characteristics that may contribute to the development of the metabolic syndrome (6). To add to this body of literature, we attempted to provide new information on metabolic, lifestyle and behavioral factors that characterize the profile of young MONW women. We found that a higher level of relative body fatness, a cluster of sedentary physical activity behaviors and a lower level of dietary restraint were factors implicated in the deleterious metabolic profile of this unique "at risk" population.

**Body composition.** MONW women, despite having a normal BMI, showed distinct differences in body composition compared to non-MONW young women. We found that MONW women demonstrated a higher relative fat mass, a lower fat-free mass and, a tendency for greater central fat mass. All

of these body composition factors could be related to reduced insulin sensitivity. Moreover, in multiple regression analysis, percent of body fat was the strongest single predictor of the lower insulin sensitivity (as estimated by HOMA). Although, previous studies have postulated an inverse relationship between adiposity and insulin sensitivity (22-25), we were surprised that this relationship was evident even within a young, non-obese population with a relatively low to normal BMI. Our data on normal weight women confirm those found by Dvorak et al. (8) and Tai et al. (26). These results support the hypothesis of Ruderman et al (6), who suggested that MONW individuals are “mildly obese” when compared to individuals of similar weight and height. Collectively, the relative level of body fatness (but not BMI), may be an important first step to screen and identify MONW women in the general population.

A logical question is why are MONW women “mildly obese” ? In order to understand factors implicated in the regulation of body composition between MONW women and non-MONW women, we carefully measured several aspects of daily energy expenditure including resting metabolic rate, thermic effect of food and substrate oxidation. We initially hypothesized that MONW women would show a lower resting metabolic rate, thermic effect of a meal and a reduced reliance on lipid oxidation, as evidenced by a higher fasting and postprandial respiratory quotient than non-MONW women. These phenotypes have been shown to predict fat gain (27-29). This hypothesis, however, was not supported in our study, as no differences were found between the two groups for these variables.

A more plausible explanation for differences in body fatness may relate to the clustering of sedentary behaviors in MONW women. We assessed several variables of physical activity, including leisure time physical activity energy expenditure, a direct determination of  $VO_{2\text{ peak}}$ , daily physical activity energy expenditure (using an accelerometer), and the number of hours spent

watching television. We noted that MONW women were less aerobically fit; expended less calories in their physical activity periods and spent a greater portion of their time watching television. These types of biological attributes and behaviors likely contribute to the positive energy balance that leads to greater adiposity and higher total cholesterol among MONW women. A logical next step, in terms of treatment, would be to examine the effects of mild caloric restriction and/or exercise programs to improve the metabolic profile of MONW women.

**Dietary restraint.** To our knowledge, this is the first study to examine eating behavior in MONW women. We specifically used the Three Factor Eating Questionnaire to determine levels of dietary restraint, disinhibition and hunger. Although the two groups show similar energy intake, we found that MONW volunteers showed less dietary restraint ( $6.5 \pm 3.9$  vs.  $9.0 \pm 3.9$ ,  $p=0.038$ ) than non-MONW women. No differences, however, were noted in measures of disinhibition and hunger. This finding suggests that MONW women are less consciously preoccupied with consciously restraining their food intake. Moreover, dietary restraint (control of food intake by thought and will power) was an independent predictor of insulin sensitivity in multiple regression analysis, explaining 10.4% of the variability of insulin sensitivity. The relationship between dietary restraint and plasma insulin response has been considered in the literature, but not within the context of the MONW model. For example, Teff et al. (30), in accordance with our data, showed a positive correlation between dietary restraint and level of cephalic phase insulin release. Other studies have shown a link between dietary restraint and physiological variables. For example, Tepper et al. showed a greater cephalic phase salivary response in restrained eaters compared with unrestrained eaters (31). In addition, Anderson et al. (32) and McLean et al. (33) showed a higher level of salivary and urinary cortisol in restrained subjects. However, Pirke et al (34) showed a lower fasting insulin level during the night in restrained subjects compared with unrestrained subjects. Although the



mechanism cannot be elucidated, our results extend those of others by reporting a relationship between dietary restraint and insulin sensitivity in MONW women.

**Hormones.** Several hormonal factors, particularly ghrelin and leptin, have recently been reported to be involved in the regulation of energy homeostasis and body fatness. Ghrelin and leptin may act as messengers between GI tract and adipose tissues (from which they are respectively derived) and the central nervous system (35-38). Ghrelin and leptin levels are reported to be involved in the control of appetite and insulin sensitivity, and their dysregulation may be associated with the development of obesity-related disturbances (39-45). In this investigation, we examined the hypothesis that differences in blood concentrations of both hormones could explain, at least in part, the differences in the metabolic profile of MONW and non-MONW women. We initially hypothesized that MONW subjects would have lower ghrelin and higher leptin levels than non-MONW women. Contrary to our hypotheses, ghrelin and leptin levels were not different between MONW and non-MONW women. These results suggest that the magnitude of difference in insulin sensitivity may be too subtle to differentiate leptin and ghrelin concentrations between MONW and non-MONW women. Subsequently, it is unlikely that ghrelin or leptin could be used as a biomarker of the MONW women. We also examined adiponectin in MONW and non-MONW young women; as adiponectin has been shown to be inversely correlated with the HOMA index (46-50). We had hypothesized that adiponectin would be lower in MONW individuals (51), but our results did not support this hypothesis; which is concordant with the findings of Silha *et al.* (42). However, it is premature to discard hypotheses regarding hormonal parameter and MONW profile. Our results may be due to the lower number of subjects in the MONW group. Based on statistical power calculation, we would need 17 MONW women to obtain significant results at a  $p < 0.05$  and  $\beta = 0.80$ .

We also considered family history and birth weight in an attempt to better understand the MONW profile. Ruderman (6) considered these two variables as identifying factors for MONW individual. However, in our study, none of these variables were found to be statistically different between the two groups. It should be noted that family history of diabetes remain almost two fold higher in the MONW group vs. the non-MONW group. This is not to say that these variables may not be important in the MONW profile; since larger sample sizes may be needed to fully understand their contribution and potential influence.

It is known that the development of insulin resistance occurs on a physiological continuum. Thus, a potential criticism of our findings is the use of a cut point for HOMA to initially define the MONW group. Firstly, it should be appreciated however, that HOMA has been found to be an acceptable proxy of insulin sensitivity, when compared with the gold standard of the euglycemic-hyperinsulinemic clamp (11, 52-56). Secondly, our selection of 1.69 is based on previous work in which the clamp was used with MONW individuals (8). Thirdly, a recent study on diabetic but normal weight individuals lend support to the use of the 1.69 value as a discriminating factor for MONW women (56). Lastly, we also examined the use of the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKY) as an alternative approach to estimated insulin sensitivity. The prediction of QUICKY in multiple regression analysis yielded similar results as those found in HOMA. These similar results are potentially due to the high correlation between the two indexes in our sample ( $n=96$ ,  $r=-0.907$ ,  $p<0.001$ ).

**Summary.** Both metabolic and dietary behavioral variables are independently associated with the deleterious metabolic profile of MONW women. In particular, MONW women display lower insulin sensitivity due potentially to a cluster of sedentary behavior patterns that contribute to higher levels of adiposity. Furthermore, dietary restraint may play a role in regulating insulin

sensitivity in MONW women. Moreover, these results extend previous works by identifying the role of dietary restraint as a distinguishing phenotype in MONW women. These phenotypes may be useful in the eventual identification of MONW women with a goal of preventing the development of the metabolic syndrome in young women.

Table 1 : Insulin Sensitivity Parameters in Metabolically Obese Normal Weight (MONW) and Non-MONW Women

	MONW		Non-MONW		
	n = 12		n = 84		
	Mean	± SD	Mean	± SD	
Glucose (mmol/l)	4.87	0.28	4.65	0.35	
Insulin (pmol/l)	70.32	13.75	30.59	12.10	
HOMA	2.19	0.47	0.91	0.38	
HOMA adjusted for % of FM	2.10	0.12	0.93	0.04	p < 0.001*

FM : Fat-Mass as measured by dual energy x-ray absorptiometry

Women were classified as MONW based on a cut-point of HOMA (>1.69 for MONW) (8). Statistics for glucose, insulin and HOMA are not presented because they are selection criteria for the MONW and Non-MONW groups.

Table 2 : Subject Characteristics of Metabolically Obese Normal Weight (MONW) and Non-MONW Women

	MONW (n = 12)		Non-MONW (n = 84)		p value
	Mean	± SD	Mean	± SD	
Age (years)	22.5	3.8	23.5	3.7	0.365
Height (m)	1.66	0.07	1.65	0.06	0.603
Weight (kg)	60.19	11.62	59.19	7.84	0.698
Birth weight (kg) (n= 11 / 63)	3.126	0.417	3.153	0.562	0.887
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.9	3.4	21.8	2.5	0.915
FFM (kg)	37.65	3.19	41.66	4.11	0.002*
FM (kg)	20.16	9.42	15.12	5.14	0.095
Central fat mass (kg)	7.85	4.98	5.19	2.27	0.094
Peripheral fat mass (kg)	11.61	4.34	9.38	2.97	0.025*
Bone mass (kg)	2.35	0.36	2.40	0.34	0.620
% FFM	63.77	7.95	70.89	5.62	<0.001*
% FM	32.24	8.16	25.04	5.84	<0.001*
% Bone mass	3.94	0.43	4.07	0.40	0.292
Systolic blood pressure (mmHg)	108	11	106	10	0.418
Diastolic blood pressure (mmHg)	67	9	67	10	0.892
Family history of type II diabetes	41.7 %	-	23.8%	-	0.187

BMI : Body Mass Index ; FFM : Fat-Free Mass ; FM : Fat-Mass as measured by dual energy x-ray absorptiometry

Table 3 : Blood Lipids Parameters in Metabolically Obese Normal Weight (MONW) and Non-MONW Women

	MONW		Non-MONW		p value
	n = 12		n = 84		
	Mean	± SD	Mean	± SD	
Total Cholesterol (mmol/l)	5.081	1.372	4.394	0.897	0.023*
HDL-Cholesterol (mmol/l)	1.688	0.429	1.679	0.398	0.939
LDL-Cholesterol (mmol/l)	3.003	1.564	2.339	0.752	0.175
Total chol / HDL-chol.	3.254	1.623	2.715	0.676	0.279
Triglycerides (mmol/l)	0.851	0.347	0.819	0.322	0.748
Leptin (ng/ml) (n= 9 / 66)	10.76	6.05	8.11	4.68	0.129
Ghrelin (pg/ml) (n= 10 / 68)	641.80	246.24	777.35	257.440	0.122
Adiponectin (µg/ml) (n= 9 / 62)	7.64	2.76	8.90	4.66	0.433

Table 4 : Energy Expenditure in Metabolically Obese Normal Weight (MONW) and Non-MONW Women

	MONW		Non-MONW		P value
	n = 12		n = 84		
	Mean	± SD	Mean	± SD	
RMR (kJ/24h)	5216	653	5100	705	0.591
RMR adjusted for FFM and FM (kJ/24h)	5278	183	5091	63	0.351
Oral temperature (°C)	36.4	0.4	36.4	0.3	0.945
Fasting RQ	0.820	0.056	0.822	0.048	0.874
TEF (kJ/24h)	980	262	1106	302	0.174
Postprandial RQ	0.900	0.039	0.893	0.038	0.541
LTA (kJ/24h) (n= 11 / 84)	1335	517	2141	1457	<0.001*
RT3 (kJ/24h) (n= 10 / 78)	2288	602	2682	950	0.206
VO <sub>2</sub> peak (ml O <sub>2</sub> /kg/min)	30.8	3.9	38.4	6.8	<0.001*
Hours of watching TV/video (per week)	9.3	3.8	6.2	4.5	0.029*

RMR : Resting Metabolic Rate ; FFM : Fat-Free Mass ; FM : Fat Mass ; RQ : Respiratory Quotient ; TEF : Thermic Effect of Food ; LTA : Leisure Time physical Activity ; RT3 : accelerometer.

Table 5 : Energy Intake in Metabolically Obese Normal Weight (MONW) and Non-MONW Women

	MONW		Non-MONW		p value
	n = 11		n = 83		
	Mean	± SD	Mean	± SD	
Energy (kcal/24h)	10105	2675	9911	2986	0.838
Protein (g/24)	113.5	62.9	103.8	42.2	0.502
Lipids (g/24h)	80.1	23.0	78.7	36.8	0.865
Carbohydrates (g/24h)	312.4	95.7	321.2	105.2	0.792
% Energy from proteins	22	8	21	6	0.710
% Energy from lipids	33	9	32	10	0.771
% Energy from carbohydrates	51	9	53	10	0.403
FQ	0.864	0.024	0.869	0.028	0.540

FQ : Food Quotient



Table 6 : Dietary Behavior in Metabolically Obese Normal Weight (MONW) and Non-MONW Women as measured by the Three Factor Eating Questionnaire

	<b>MONW</b>		<b>Non-MONW</b>		<b>P value</b>
	<b>n = 12</b>		<b>n = 84</b>		
	<b>Mean</b>	<b>± SD</b>	<b>Mean</b>	<b>± SD</b>	
Dietary restraint	6.5	3.9	9.0	3.9	0.038*
Disinhibition	5.3	3.4	5.5	3.1	0.844
Hunger	4.4	3.2	5.7	3.1	0.178

Table 7 : Stepwise regression analysis regarding independent predictors of insulin sensitivity estimated by HOMA (n = 94) in Metabolically Obese Normal Weight and Non-MONW Women

<b>Dependent variable</b>	<b>Step</b>	<b>Independent variable</b>	<b>Relationship (+ / -)</b>	<b>Partial r<sup>2</sup></b>	<b>Total r<sup>2</sup> cumulative</b>	<b>p value</b>
HOMA	1	% of Fat mass	+	0.171	0.171	<0.001
	2	Dietary restraint	-	0.104	0.275	<0.001
	3	Age	-	0.060	0.335	0.005

Equation :  $HOMA = 1.319 + (0.04002 \times \% FM) - (0.04643 \times DR) - (0.03792 \times age)$

Figure 1

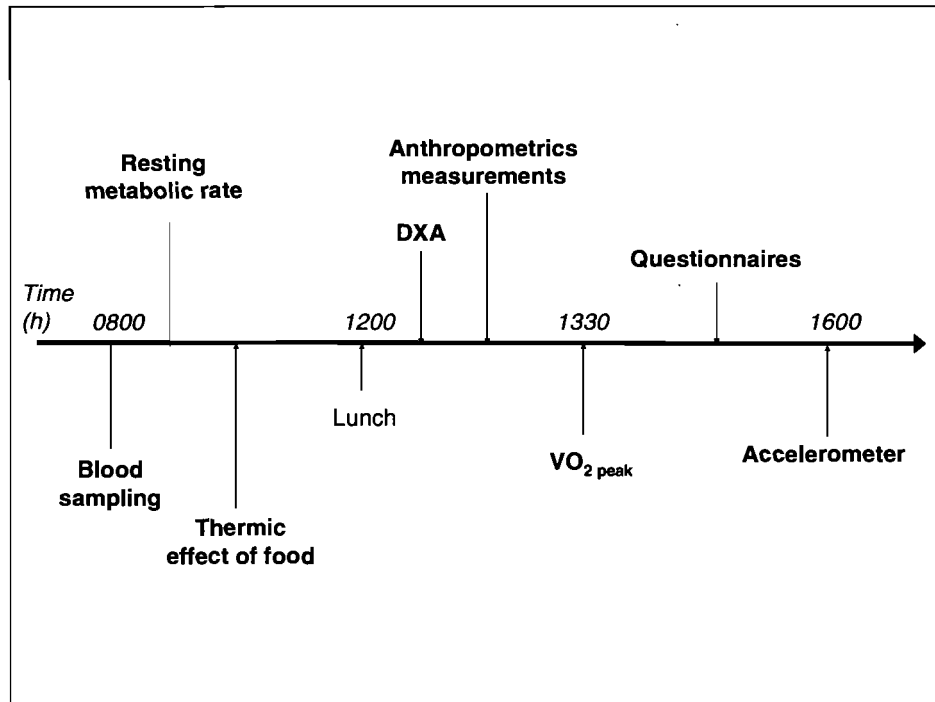
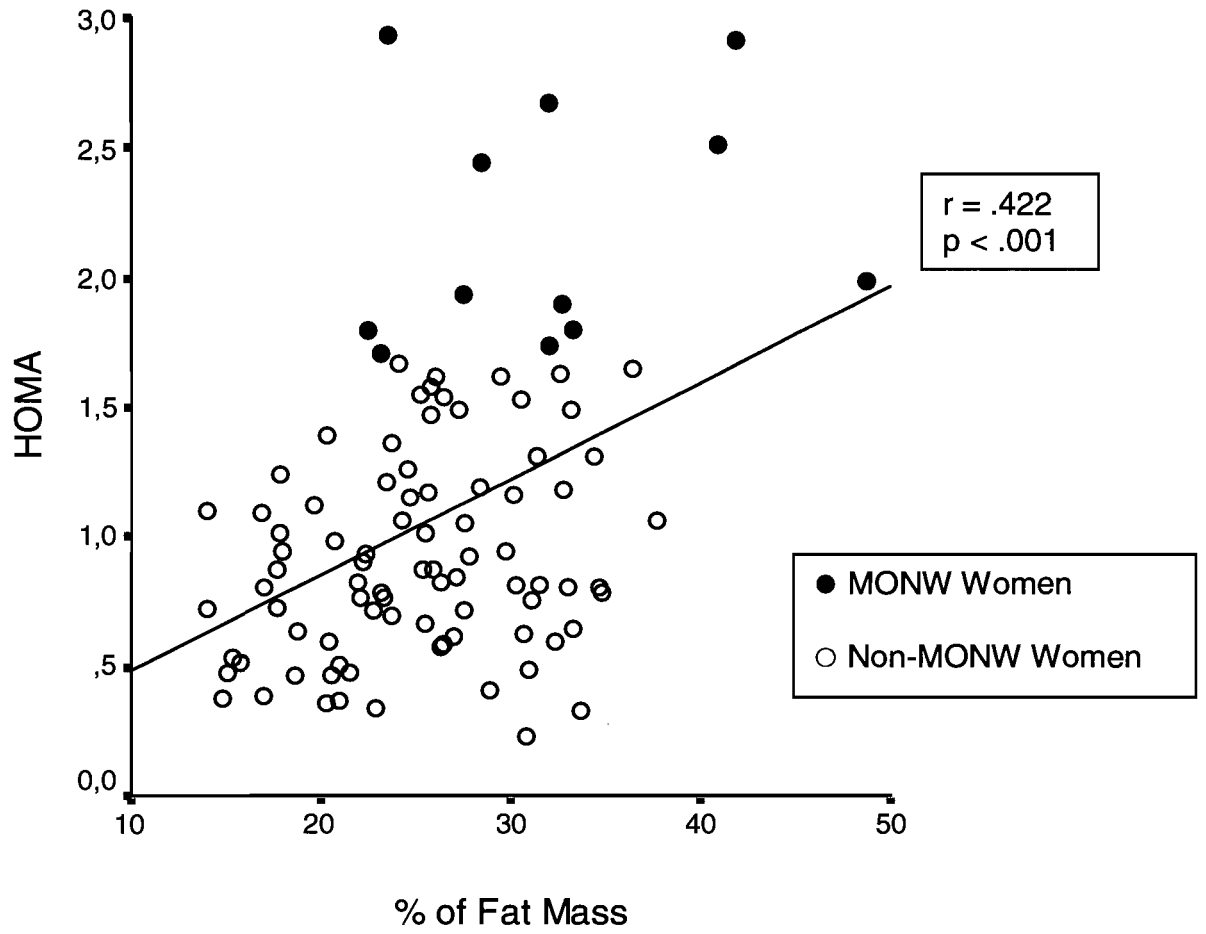


Figure 2



**FIGURE TITLES**

Figure 1 : Overview of testing sequence

Figure 2 : Relationship between HOMA and Percentage of Fat Mass in Metabolically Obese Normal Weight (MONW) Women and Non-MONW Women

**REFERENCES**

1. **Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS** 2003 Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 289:76-79
2. **Tremblay MS, Katzmarzyk PT, Willms JD** 2002 Temporal trends in overweight and obesity in Canada, 1981-1996. *International Journal of Obesity and Related Metabolism Disorders* 26:538-543
3. **Katzmarzyk PT** 2002 The canadian obesity epidemic, 1985-1998. *Canadian Medical Association Journal* 166:1039-1040
4. **Caterson ID, Gill TP** 2002 Obesity: epidemiology and possible prevention. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16:595-610.
5. **Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P** 1981 The "metabolically-obese", normal-weight individual. *The American Journal of Clinical Nutrition* 34:1617-1621
6. **Ruderman NB, Chrisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider SH** 1998 The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 47:699-713
7. **Katsuki A, Sumida Y, Urakawa H, Gabazza EC, Murashima S, Maruyama N, Morioka K, Nakatani K, Yano Y, Adachi Y** 2003 Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 26:2341-2344
8. **Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET** 1999 Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes* 48:2210-2214
9. **Ruderman NB, Berchtold P, Schneider SH** 1982 Obesity-associated disorders in normal-weight individuals : some speculations. *International Journal of Obesity* 6:151-157

10. **Friedewald WT, Levy RJ, Fredrickson DS** 1972 Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 18:499-502
11. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turn RC** 1985 Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419
12. **De Van Weir JB** 1949 New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *Journal of Physiology* 109:1-9
13. **Norton K, Olds T** 2000 *Anthropometrica, a textbook of body measurement for sports and health courses*. University of New South Wales Press
14. **Taylor HL, Jacobs Jr. DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debracker G** 1978 A questionnaire for the assessment of leisure time physical activity. *J Chron Dis* 31:741-755
15. **Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DRJ, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DRJ, Leon AS** 2000 Compendium of Physical Activities: An update of activity codes and MET intensities. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 32 (suppl.):S498-S516
16. **Published by the by Nutrition Research Division, Health Canada, The Canadian Nutrient File**
17. **Jequier E, Acheson K, Schutz Y** 1987 Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. *Annual Reviews of Nutrition* 7:187-208
18. **Stunkard AJ, Messick S** 1985 The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *Journal of Psychosomatic Research* 29:71-83
19. **Laessle RG, Tuschl RJ, Kotthaus BC, Pirke KM** 1989 A comparison of the validity of three scales for the assessment of dietary restraint. *Journal of Abnormal Psychology* 98:504-507

20. **Ancelle T** 2002 *Statistique – Épidémiologie*, Collection Sciences fondamentales, Édition Maloine, 306 pages
21. **Winer BJ** 1991 *Statistical principles in experimental design*, McGraw-Hill Book Company
22. **Lovegrove JA, Silva KDRR, Wright JW, Williams CM** 2002 Adiposity, insulin and lipid metabolism in post-menopausal women. *International Journal of Obesity* 26:475-486
23. **Goodpaster BH, Kelley DE, Wing RR, Meier A, Thaete FL** 1999 Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 48:839-847
24. **Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chrisholm DJ** 1996 Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women : direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 45:633-638
25. **Furler SM, Poynten AM, Kriketos AD, Lowy AJ, Ellis BA, Maclean EL, Courtenay BG, Kraegen EW, Campbell LV, Chrisholm DJ** 2001 Independent influences of central fat and skeletal muscle lipids on insulin sensitivity. *Obesity Research* 9:535-543
26. **Tai ES, Lau TN, Ho SC, Fok ACK, Tan CE** 2000 Body fat distribution and cardiovascular risk in normal weight women. Associations with insulin resistance, lipids and plasma leptin. *International Journal of Obesity* 24:751-757
27. **Seidell JC, Muller DC, Sorkin JD, Andres R** 1992 Fasting respiratory exchange ratio and resting metabolic rate as predictors of weight gain : the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *International Journal of Obesity and Related Metabolism Disorders* 16:667-674
28. **Ravussin E, Swinburn BA** 1993 Metabolic predictors of obesity : cross-sectional versus longitudinal data. *International Journal of Obesity and Related Metabolism Disorders* 17:S28-S31
29. **Asturp A, Gotzsche PC, Van de Werken K, Ranneries C, Toubro S, Raben A, Buemann B** 1999 Meta-analysis of resting metabolic rate in



- formerly obese subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition* 69:1117-1122
30. **Teff KL, Engelman K** 1996 Palatability and dietary restraint : effect on cephalic phase insulin release in women. *Physiology and Behavior* 60:567-573
  31. **Tepper BJ** 1992 Dietary restraint and responsiveness to sensory-based food cues as measured by cephalic phase salivation and sensory specific satiety. *Physiology and Behavior* 52:305-311
  32. **Anderson DA, Shapiro JR, Lundgren JD, Spataro LE, Frye CA** 2002 Self reported dietary restraint is associated with elevated levels of salivary cortisol. *Appetite* 38:13-17
  33. **McLean JA, Barr SI, Prior JC** 2001 Cognitive dietary restraint is associated with higher urinary cortisol excretion in healthy premenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 73:7-12
  34. **Pirke KM, Tuschl RJ, Spyra B, Laessle RG, Schweiger U, Brooks A, Sambauer S, Zitzelsberger G** 1990 Endocrine findings in restrained eaters. *Physiology and Behavior* 47:903-906
  35. **Wang L, Saint-Pierre DH, Tache Y** 2002 Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y - synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neuroscience Letter* 325:47-51
  36. **Saint-Pierre DH, Wang L, Tache Y** 2003 Ghrelin : a novel player in the gut-brain regulation of growth hormone and energy balance. *News in Physiological Science* 18:242-246
  37. **Fliers E, Kreier F, Voshol PJ, Havekes LM** 2003 White adipose tissue : getting nervous. *Journal of Neuroendocrinology* 15:1005-1010
  38. **Harvey J, Ashford ML** 2003 Leptin in the CNS : much more than a satiety signal. *Neuropharmacology* 44:845-54
  39. **Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS** 2001 A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50:1714-1719

40. **Purnell JQ, Weigle DS, Breen P, Cummings DE** 2003 Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88:5747-5752
41. **Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA, Ukkola O** 2003 Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes* 52:2546-2553
42. **Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ** 2003 Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects : correlations with insulin resistance. *European Journal of Endocrinology* 149:331-335
43. **Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR** 2000 Serum leptin concentrations in young insulin-sensitive and insulin-resistant volunteers. *Hormonal Metabolism Research* 32:273-276
44. **Heini AF, Lara-Castro C, Kirk KA, Considine RV, Caro JF, Weinsier RL** 1998 Association of leptin and hunger-satiety ratings in obese women. *International Journal of Obesity and Related Metabolism Disorders* 22:1084-1087
45. **Tsofliou F, Pitsiladis YP, Malkova D, Wallace AM, Lean ME** 2003 Moderate physical activity permits acute coupling between serum leptin and appetite-satiety measures in obese women. *International Journal of Obesity and Related Metabolism Disorders* 27:1332-339
46. **Matsubara M, Katayose S, Marioka S** 2003 Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios. *European Journal of Endocrinology* 148:343-350
47. **Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, Fukushima M, Nakamura T, Kuroe A, Nakai Y, Ishibashi S** 2003 Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in

- Japanese men with type II diabetes mellitus. *Metabolism* 52:1274-1278
48. **Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K, Okazaki Y, Ishii T, Nishikai K, Saruta T** 2002 Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clinical Science* 103:137-142
  49. **Addy CL, Gavrilu A, Tsiodras S, Brodovicz K, Karchmer AW, Mantzoros CS** 2003 Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88:627-636
  50. **Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G** 2002 Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care* 25:971-976
  51. **Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA** 2001 Hypoadiponectinemia in obesity and type II diabetes : close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86:1930-1935
  52. **Rabasa-Lhoret R, Bastard JP, Jan V, Ducluzeau PH, Andreelli F, Guebre F, Bruzeau J, Louche-Pellissier C, Maltrepierre C, Peyrat J, Chagne J, Vidal H, Laville M** 2003 Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88:4917-4923
  53. **Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M** 2001 Homeostasis model

assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23:57-63

54. **Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y, Morii H** 1999 Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 22:818-822
55. **Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC** 1999 Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* 42:678-687
56. **Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Komatsu M, Tahara H, Shoji T, Okuno Y, Nishizawa Y** 2003 Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment in normal range weight and moderately obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:2426-2432

**- Article 3 : Stability of the MONW condition: a one-year longitudinal study in young women**

Conus F, Rabasa-Lhoret R, Péronnet P.

Soumis à Diabetes Research and Clinical Practice

**Stability of the MONW condition: a one-year longitudinal study in young women**

**Short title:** stability of the MONW condition

Florence Conus M.Sc.<sup>1</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret MD PhD<sup>2-4</sup>, François Péronnet PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de kinésiologie, <sup>2</sup>Département de nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada, <sup>3</sup>Montreal Diabetes Research Center, <sup>4</sup>Research center, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM-Hôtel-Dieu)

**Key words:** HOMA index, adipokine, lipid profile, body composition

**Corresponding author :**

Florence Conus

CP 6128 Succursale centre ville

Montreal, Qc, Canada H3C 3J7

Phone: 514-271-2704



**Disclosure statement:** The authors have nothing to disclose

## Abstract

**Objectives.** To assess the reliability of HOMA to detect and follow metabolically obese normal weight (MONW) subjects. We hypothesized that MONW subjects at baseline will remain in this category at follow-up, or that changes from one category to the other will be associated with changes in lifestyle, and will be reflected by modification of body composition,  $VO_{2peak}$ , and lipid profile.

**Research Design and Methods.** We described changes in HOMA, lipid profile, body composition and lifestyle in a cohort of 77 women over a one-year period during which no attempt was made to modify their lifestyle. Subjects in the upper tertile of HOMA at baseline were classified as MONW.

**Results.** No significant changes were observed for any variables except for a reduction in HOMA (16.2%) which was due to the 11.9% reduction in fasting plasma insulin and the 3.8% reduction in plasma glucose concentration. Because of these changes, among the 25 MONW subjects at baseline 16 subjects were classified as non-MONW (“improved”) while eight subjects identified as non-MONW at baseline were classified as MONW at follow-up (“deteriorated”). These changes were not associated with any change in lifestyle,  $VO_{2peak}$  or energy expenditure. However, a reduction in body weight and BMI, and an increase in plasma triglyceride concentration were observed in, respectively, “improved” and “deteriorated” subjects.

**Conclusions.** These observations suggest that HOMA may be a useful measure of insulin sensitivity in large epidemiologic studies but is probably not reliable for the classification and follow-up of smaller groups or individuals with normal weight.

## **Introduction**

Depending on age, sex, ethnicity, and the criteria used between five and 45% (1) of subjects with a BMI <25 or 27 kg/m<sup>2</sup> display metabolic abnormalities usually associated with obesity and are designated as metabolically obese normal weight subjects (MONW) (2; 3). The abnormalities observed in MONW subjects are moderate: lower insulin sensitivity and physical activity energy expenditure, higher adiposity (total, abdominal and visceral) and blood pressure, and a more atherogenic lipid profile (1). However, Meigs et al. (4) have recently shown in a cohort of 1056 middle-age subjects that MONW subjects (BMI <25 and in the upper tertile of the homeostasis model assessment index (HOMA) distribution at baseline) were exposed to a six-fold increased risk of type 2 diabetes and a two-fold increased risk of cardiovascular diseases during the follow-up period of 7 to 11 years. There is, thus, a need to identify MONW subjects as early as possible in order for them to benefit from adequate prevention programs.

Since a lower insulin sensitivity appears to be central in this syndrome (3), the purpose of this study was to assess the reliability of the HOMA index to detect and follow MONW subjects in a cohort of 77 female subjects with a BMI <25 over a one-year period. We hypothesized that most subjects classified as MONW at baseline (based on the upper tertile of the HOMA distribution) will remain in this category at follow-up, or that changes from one category to the other, if any, will be associated with changes in lifestyle, and will be reflected by modification of body composition,  $VO_{2peak}$ , and lipid profile.

## **Subjects, Materials and Methods**

The study was approved by the ethic committee of the Faculty of medicine from the University of Montreal. The 77 subjects (69 European American, 4 Arabian, 3 Black, and 1 Asiatic women) who volunteered after reading and signing the consent form were part of a larger cohort of 96 subjects studied only at baseline (5).



The exclusion criteria, sequence of tests and the techniques used for the follow-up study have been described in details previously (5). Briefly, main exclusion criteria were: acute illness, diagnosis of eating disorders, known diagnosis of diabetes, hypertension or dyslipidemia. Blood samples were collected after a 12h-fast for the measurement of total-cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, glucose (COBAS INTEGRA 400 analyzer; Roche Diagnostic, Montreal, Canada) and insulin concentrations (determined by electrochemiluminescence "ECLIA" adapted for Elecsys 1010 analyzer, with the Insulin Elecsys (Ref.12017547) kit. Plasma immunoreactive total leptin concentration at baseline and follow-up was measured using <sup>125</sup>I-labeled bioactive human leptin as tracer and a rabbit polyclonal antibody raised against full-length peptides (Linco Research, St-Charles, MO).

The resting metabolic rate (RMR) was measured from gas exchanges along with the respiratory quotient (RQ) (SensorMedics Delta Track II, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland). Body mass and height, as well as body composition (Dual Energy X-ray absorptiometry (DXA); LUNAR, Prodigy system, version 6.10.019 ; General Electric Lunar Corporation, Madison, Wisconsin) were measured.  $VO_{2peak}$  (Ergocard, MediSoft, Dinant, Belgium) on an ergocycle (Ergoline 900, Bitz, Germany) and energy expenditure in leisure time physical activity (Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (LTA) (6) with calculations of energy expenditure based on The Compendium of Physical Activities Tracking Guide, 2000) were also evaluated.

The subjects were classified as MONW based on the upper tertile of the HOMA (7) distribution at baseline (HOMA > 1.213 for MONW subjects). Means (with standard deviation: SD) were compared using Student t-test for paired or unpaired data or Welch's t-test when variances were found non equal (Levene's test). Difference in prevalence of the MONW syndrome between baseline and follow-up was tested by chi-square test ( $X^2$ ) and the value of being identified or not as MONW at baseline to predict the classification at follow-up (predictive value of positive or negative tests) was computed according to Bayes' theorem. Associations between variables were

tested using Pearson correlations. A level of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Statistical analyses were performed via SPSS for Windows (versions 13.0).

## Results

As expected, over the one year follow-up period no significant changes were observed for any variables measured except for a significant reduction in the HOMA index (16.2%) (table 1) which was mainly due to the significant 11.9% reduction in fasting plasma insulin and to a lesser extent to the 3.8% reduction in plasma glucose concentration (figure 1). As shown in figure 2, part of the individual variation in HOMA value and in fasting plasma insulin concentration from baseline to follow-up, and to a lesser extent in plasma glucose concentration, was due to regressions towards the mean (RTM) (8). The prevalence of MONW at baseline was 33% by design (cut-off of 1.213 for HOMA) and was reduced to 22% at follow-up, but this did not reach statistical significance ( $X^2=2.1$ ,  $p > 0.05$ ). Among the 25 MONW subjects identified at baseline, only nine subjects (36%) were also classified as MONW at follow-up, while eight subjects classified as non-MONW at baseline were classified as MONW at follow-up. Table 2 shows selected characteristics of subjects classified as MONW at baseline but not at follow-up and of subjects classified as MONW at follow-up but not at baseline (improved and deteriorated HOMA, respectively). These changes were not associated with any change in physical activity level,  $VO_{2peak}$  (table 2) or resting metabolic rate and respiratory quotient. The only significant changes observed were a reduction in body weight and BMI in subjects with an improved HOMA, and an increase in plasma triglyceride concentration in subjects with a deteriorated HOMA (table 2).

No significant difference was observed at baseline between subjects classified as MONW or as non-MONW both at baseline and follow-up, and subjects with an improved or deteriorated HOMA from baseline to follow-up (data not shown). In addition, except for a significant reduction in HOMA

(which was observed in the entire cohort, table 1) no significant change in lifestyle, body composition, and blood lipid profile was observed over the one-year period in subjects classified as MONW or as non-MONW both at baseline and follow-up (data not shown).

When the entire cohort was considered, weak but significant correlations were observed both at baseline and follow-up between HOMA and LTA ( $r = -0.282$ , and  $r = -0.280$ , respectively),  $VO_{2peak}$  ( $r = -0.406$ , and  $r = -0.259$  respectively), percent body fat ( $r = 0.439$ , and  $r = 0.264$  respectively), and triglyceride ( $r = 0.216$ , and  $r = 0.282$  respectively), and leptin concentrations ( $r = 0.298$ , and  $r = 0.449$  respectively). Significant correlations were also observed between changes in HOMA from baseline to follow-up and changes in plasma triglyceride and leptin concentrations (table 3). As expected, changes in plasma leptin concentration were also significantly correlated with changes in weight ( $r = 0.457$ ), BMI ( $r = 0.447$ ), total, peripheral and central fat mass ( $r = 0.537$ ,  $0.517$  and  $0.515$ , respectively) and plasma insulin ( $r = 0.343$ ), as well as triglyceride concentrations ( $r = 0.504$ ). However, 1) no correlation was observed between changes in HOMA and in physical activity level or  $VO_{2peak}$  (table 3), 2) there were only trends ( $0.059 < p < 0.079$ ) for changes in HOMA to be related with changes in weight, BMI, total, peripheral and central fat mass, as well as with plasma total cholesterol concentration, and 3) no relationship was found with plasma cholesterol fractions (table 3).

## Conclusions

As expected, over a one year follow-up period during which no attempt was made to modify the lifestyle of the subjects, the characteristics of the cohort were stable, except for a small reduction in plasma glucose concentration (3.8%) which was without any clinical significance and a larger ~12 % reduction in plasma insulin concentration and, as a consequence, a ~16 % decrease in HOMA. Based on the cut-off value of the third tertile of HOMA (1.213) at baseline the number of subjects identified as MONW at follow-up, was thus reduced from 25 to 16. This reduction did not reach

statistical significance, and thus, the prevalence of the MONW syndrome in the cohort was stable over the one year-period. However, only nine subjects were identified as MONW both at baseline and follow-up: because of changes in plasma insulin concentration (figure 1), in 16 subjects identified as MONW at baseline, the HOMA index improved sufficiently to be classified as non-MONW at follow-up, while in eight subjects identified as non-MONW at baseline, the HOMA index deteriorated sufficiently to be classified as MONW at follow-up. The exchanges between MONW and non-MONW categories should be expected in a non diabetic population, in which fasting plasma glucose concentration is tightly controlled and, thus, is highly reproducible (the coefficient of variation [CV] ranges between 4.7 and 7%) (9-11) ; 5.9% in the present study) while fasting plasma insulin concentration and HOMA are not (CV ranges between 21.4-33% and 10.3-31% for fasting plasma insulin concentration (9-11) and HOMA (7; 12; 13) respectively ; ~39% for both insulin and HOMA in the present study). The large variability of plasma insulin and HOMA was, in part, responsible for the RTM which was observed for these variables (8; 14) which resulted in a significant 11.9 and 16.2% reduction in the average fasting plasma insulin and HOMA respectively. These observations suggest that HOMA may be a useful measure of insulin sensitivity in large epidemiologic studies but is probably not reliable for the classification and follow-up of smaller groups or individuals with normal weight.

The significant reduction in HOMA in the entire cohort from baseline to follow-up, which was not associated with any change in the other variables measured (table 1), were not related to any changes in lifestyle and energy expenditure (table 3). However, there was a trend for changes in HOMA to be positively associated with changes in weight, BMI, and total, peripheral and central fat mass. Such associations between changes in weight and in insulin sensitivity were already pointed out for example by Swinburn et al. (15) in 123 non diabetic obese (BMI =  $34 \pm 1$ ) Pima Indians ( $r = -0.40$ ,  $p < 0.0001$ , over a mean period of 3.5 years). Reinehr et al. (16) also reported a significant

relationship between changes in HOMA and in triglyceride concentration ( $r=0.22$ ,  $p<0.001$ ) over a one-year period in 229 obese subjects (4 to 17 years old). In the present experiment, changes in HOMA were also significantly positively correlated with changes in plasma triglyceride concentration, and there was also a trend for these changes to be positively associated with those in total cholesterol concentration (table 3). These results show that the relationships between changes in insulin sensitivity on one hand, and body weight and lipid profile, on the other hand, which have been well documented in obese subjects, are also present in normal-weight subjects.

No significant difference was observed for any variable when subjects classified as MONW or as non-MONW both at baseline and follow-up were compared to subjects with an improved or deteriorated profile from baseline to follow-up. In addition, as shown in table 2, in the subgroup of subjects identified as MONW at baseline but not at follow-up, the reductions in HOMA and fasting plasma insulin concentration were associated with a significant reduction in body mass and BMI. The observed changes in body mass and BMI could in part explain the improvement in insulin sensitivity. However, these relationships were not confirmed in the subgroup of subjects identified as MONW at follow-up but not at baseline. As shown in table 2, the only significant change observed in this subgroup from baseline to follow-up was a small increase in triglyceride concentration which could be related to the deterioration in insulin sensitivity but remained small, well within the normal range, and probably with little clinical significance (17).

From a practical point of view these observations show that HOMA might not be suitable for measuring changes in insulin sensitivity in a small group of young healthy subjects with a BMI < 25, such as those studied in the present experiment. If those subjects, being identified as MONW at baseline, based on the upper tertile of HOMA, only had a poor predictive value for being identified as MONW at follow-up (0.53). These observations are in line with data from Perseghin et al. (18), Yokoyama et al. (19), and Rabasa-Lhoret et al. (20) showing that, in subjects with a normal weight and an insulin

sensitivity in the normal range (average HOMA value: 1.03-1.22), the relationship between HOMA and results from the euglycemic hyperinsulinemic clamp is weak ( $r$  ranging from 0.23 to 0.41). This phenomenon could explain that HOMA has not been consistently shown to be a good predictor of the development of type 2 diabetes in non-obese subjects (4; 21; 22). In the study by Yoshinaga et al. (22), although HOMA value was slightly higher in non-obese subjects who developed type 2 diabetes (1.93 vs 1.49 in subjects who did not), this index did not appear to significantly increase the risk ratio of developing type 2 diabetes. Finally, Hanley et al. (21) studied the ability of various insulin sensitivity indexes to predict incident type 2 diabetes in 3574 subjects without diabetes at baseline (23-25). The ability of the HOMA index to predict the development of type 2 diabetes over a 5.2- to 7.6-year follow-up period was poor, ranking 16 over the 19 indexes studied.

## References

1. Conus F, Rabasa-Lhoret R, Péronnet F: Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects. *Applied Physiology Nutrition & Metabolism* 32:4-12, 2007
2. Ruderman NB, Berchtold P, Schneider SH: Obesity-associated disorders in normal-weight individuals : some speculations. *International Journal of Obesity* 6:151-157, 1982
3. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P: The "metabolically-obese", normal-weight individual. *The American Journal of Clinical Nutrition* 34:1617-1621, 1981
4. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB: Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2906-2912, 2006
5. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, St-Onge M, St-Pierre DH, Tremblay-Lebeau A, Poehlman ET: Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89:5013-5020, 2004
6. Taylor HL, Jacobs DR, Jr., Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G: A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis* 31:741-755, 1978
7. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turn RC: Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
8. Galton F: Regression towards mediocrity in hereditary stature. *J R Anthropol Inst* 15:246-263, 1886
9. Godsland IF: Intra-individual variation: significant changes in parameters of lipid and carbohydrate metabolism in the individual and intra-individual variation in different test populations. *Ann Clin Biochem* 22 ( Pt 6):618-624, 1985

10. Schousboe K, Henriksen JE, Kyvik KO, Sorensen TI, Hyltoft Petersen P: Reproducibility of S-insulin and B-glucose responses in two identical oral glucose tolerance tests. *Scand J Clin Lab Invest* 62:623-630, 2002
11. Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, Heine RJ: Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 39:298-305, 1996
12. Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y, Morii H: Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 22:818-822, 1999
13. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, Quon MJ, Baron AD: Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5457-5464, 2001
14. Bland JM, Altman DG: Regression towards the mean. *Bmj* 308:1499, 1994
15. Swinburn BA, 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 Pima Indians. *J Clin Invest* 88:168-173, 1991
16. Reinehr T, de Sousa G, Andler W: Longitudinal analyses among overweight, insulin resistance, and cardiovascular risk factors in children. *Obes Res* 13:1824-1833, 2005
17. Goff DC, Jr., D'Agostino RB, Jr., Haffner SM, Otvos JD: Insulin resistance and adiposity influence lipoprotein size and subclass concentrations. Results from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Metabolism* 54:264-270, 2005
18. Perseghin G, Caumo A, Caloni M, Testolin G, Luzi L: Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improves its association



with insulin sensitivity in nonobese individuals. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86:4776-4781, 2001

19. Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Komatsu M, Tahara H, Shoji T, Okuno Y, Nishizawa Y: Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment in normal range weight and moderately obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26:2426-2432, 2003

20. Rabasa-Lhoret R, Bastard JP, Jan V, Ducluzeau PH, Andreelli F, Guebre F, Bruzeau J, Louche-Pellissier C, Maltrepierre C, Peyrat J, Chagne J, Vidal H, Laville M: Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88:4917-4923, 2003

21. Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, D'Agostino RB, Jr., Wagenknecht LE, Stern MP, Haffner SM: Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 52:463-469, 2003

22. Yoshinaga H, Kosaka K: Heterogeneous relationship of early insulin response and fasting insulin level with development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in non-diabetic Japanese subjects with or without obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 44:129-136, 1999

23. Stern MP, Rosenthal M, Haffner SM, Hazuda HP, Franco LJ: Sex difference in the effects of sociocultural status on diabetes and cardiovascular risk factors in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 120:834-851, 1984

24. Stern MP, Gonzalez C, Mitchell BD, Villalpando E, Haffner SM, Hazuda HP: Genetic and environmental determinants of type II diabetes in Mexico City and San Antonio. *Diabetes* 41:484-492, 1992

25. Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M, Haffner S, Selby J, Borok GM, Henkin L, Howard G, Savage PJ, Saad MF, et al.: The insulin resistance

atherosclerosis study (IRAS) objectives, design, and recruitment results. *Ann Epidemiol* 5:464-472, 1995

**Table 1** Baseline and follow-up characteristics of the cohort (n=77).

	Baseline		Follow-up		<i>p</i>
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	
Age (y)	23.2	3.6	24.3	3.6	--
Weight (kg)	58.80	8.21	58.50	8.16	0.322
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.67	2.48	21.53	2.49	0.207
RMR (kJ/kg)	87	11	89	10	0.190
Fasting RQ	0.83	0.05	0.83	0.07	0.244
LTA (kJ/day)	1386	1054	1281	743	0.191
VO <sub>2peak</sub> (ml/kg*min)	37.2	6.3	36.8	6.1	0.347
TV / video (h/week)	6.9	4.5	6.6	5.9	0.687
LBM (%)	70.0	6.2	70.4	6.2	0.241
FM (%)	26.0	6.4	25.6	6.4	0.243
Peripheral FM (%)	16.0	3.4	15.8	3.4	0.244
Central FM (%)	9.0	3.4	8.8	3.3	0.165
Bone mass (%)	4.1	0.4	4.1	0.4	0.433
Insulin (pmol/l)	37.6	19.2	33.1	16.8	0.040
Glucose (mmol/l)	4.69	0.35	4.51	0.36	0.000
HOMA	1.11	0.60	0.93	0.50	0.011
Total-Chol (mmol/l)	4.4	0.9	4.5	1.0	0.410
HDL-Chol (mmol/l)	1.7	0.4	1.7	0.4	0.543
LDL-Chol (mmol/l)	2.4	0.7	2.4	0.9	0.907
Triglycerides (mmol/l)	0.8	0.3	0.9	0.3	0.091
Leptin (ng/ml)	8.20	4.62	8.11	4.30	0.889

BMI: Body Mass Index ; RMR: Resting Metabolic Rate ; RQ: Respiratory Quotient ; LTA: Leisure Time Physical Activities ; LBM: Lean Body Mass ; FM: Fat Mass ; HOMA: Homeostasis Model Assessment index ; HDL-Chol: High Density Lipoprotein Cholesterol ; LDL-Chol: Low Density Lipoprotein Cholesterol.

**Table 2** Changes in the characteristics of subjects identified as MONW at baseline but not at follow-up (improved), and identified as MONW at follow-up but not at baseline (deteriorated).

	Improved (n=16)				Deteriorated (n=8)			
	Baseline		Follow-up		Baseline		Follow-up	
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>
Insulin (pmol/l)	54.1	10.5	30.2 †	6.4	26.7 *	4.1	58.6 †	11.3
Glucose (mmol/l)	4.8	0.3	4.4 †	0.3	4.6	0.5	4.6	0.5
HOMA	1.61	0.3	0.83 †	0.18	0.75 *	0.13	1.67 †	0.33
LTA (kJ/day)	1222	1092	1113	966	1650	2138	1176	865
VO <sub>2peak</sub> (ml/kg*min)	35.2	5.6	34.5	4.8	35.9	9.4	35.7	8.5
Weight (kg)	62.0	11.9	60.5 †	11.1	59.2	3.8	59.9	4.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.8	2.9	22.2 †	2.6	21.2	1.3	21.5	1.8
LBM (%)	66.4	7.2	67.4	6.7	71.0	5.1	70.1	5.7
FM (%)	29.7	7.5	28.7	6.8	24.8	5.3	25.6	6.1
Peripheral FM (%)	17.8	3.3	17.4	3.2	15.7	3.1	16.1	3.6
Central FM (%)	10.9	4.4	10.3	4.0	8.1	2.8	8.6	2.9
Total-Chol (mmol/l)	4.6	0.9	4.3	0.8	3.9	0.9	4.3	1.2
HDL-Chol (mmol/l)	1.5	0.3	1.6	0.4	1.4	0.3	1.5	0.4
LDL-Chol (mmol/l)	2.6	0.8	2.3	0.6	2.2	0.8	2.3	1.0

Triglycerides (mmol/l)	0.9	0.4	0.9	0.3	0.7	0.4	1.1 †	0.5
Leptin (ng/ml)	10.2	5.9	9.0	3.4	7.6	3.0	9.9	5.6

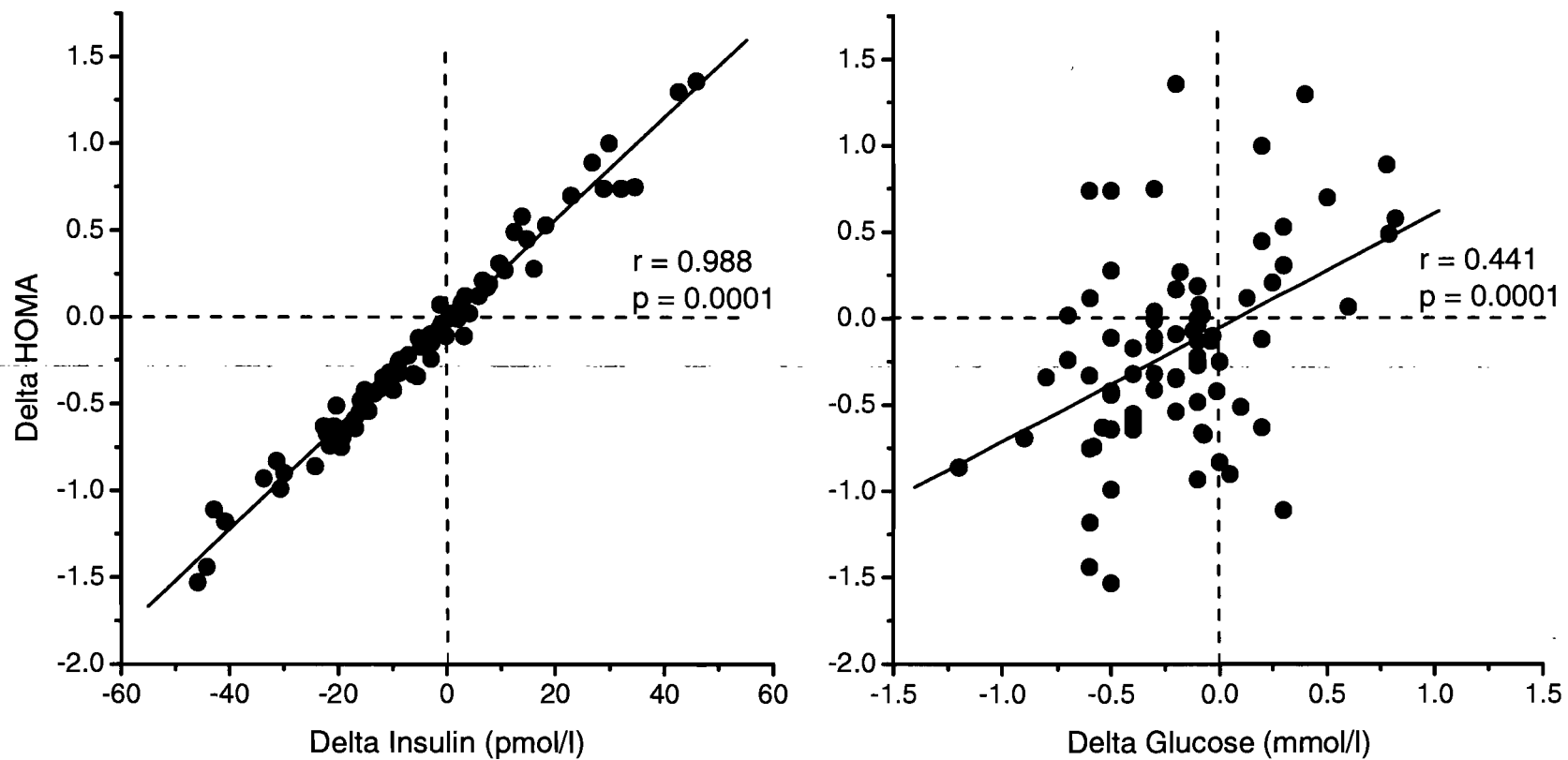
HOMA: Homeostasis Model Assessment index ; LTA: Leisure Time Physical Activities ; BMI: Body Mass Index ; LBM: Lean Body Mass ; FM: Fat Mass ; HDL-Chol: High Density Lipoprotein Cholesterol ; LDL-Chol: Low Density Lipoprotein Cholesterol. \* deteriorated significantly different from improved at baseline. † follow-up significantly different from baseline.

**Table 3** Correlations between changes in HOMA and changes in lifestyle, body composition and blood lipid profile (n=77).

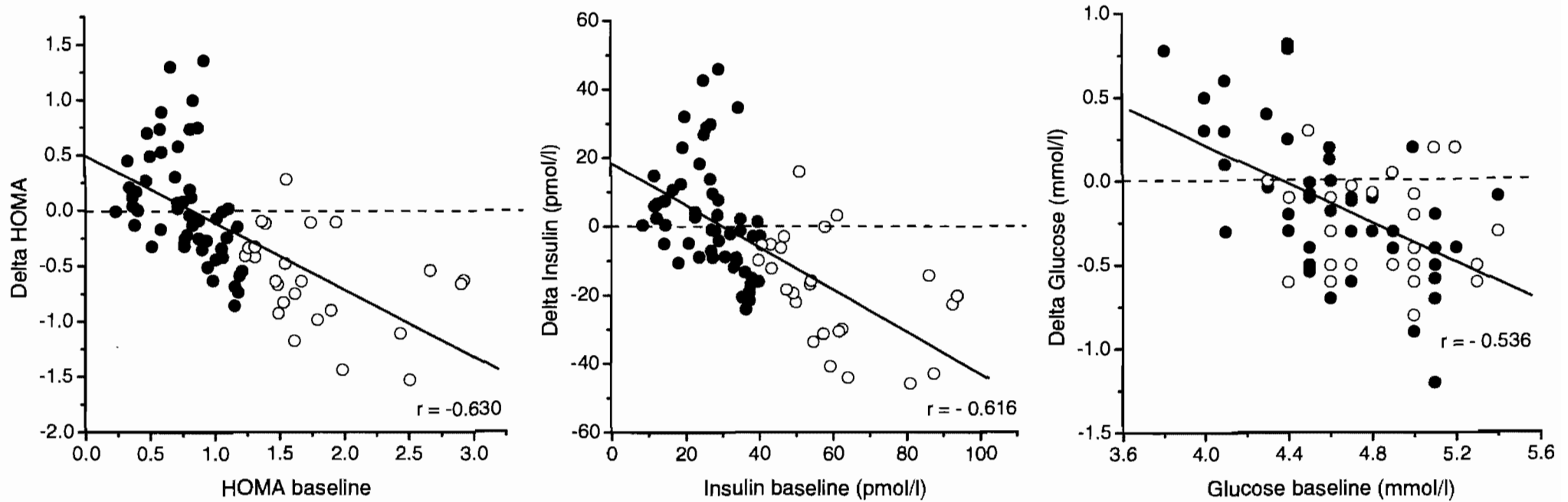
	r	p
LTA	- 0.80	0.488
VO <sub>2peak</sub>	0.040	0.739
Weight	0.202	0.079
BMI	0.205	0.074
Total FM	0.216	0.059
Peripheral FM	0.207	0.071
Central FM	0.206	0.073
Total-Chol	0.220	0.054
HDL-Chol	0.180	0.118
LDL-Chol	0.075	0.515
Triglyceride	0.267	0.019
Leptin	0.325	0.009

LTA: Leisure Time Physical Activities ; BMI: Body Mass Index ; FM: Fat Mass ; HDL-Chol: High Density Lipoprotein Cholesterol ; LDL-Chol: Low Density Lipoprotein Cholesterol.

**Figure 1** Relationship between changes in HOMA and changes in plasma insulin and glucose concentrations (n=77).



**Figure 2** Regression toward the mean for HOMA, and plasma insulin and glucose concentrations (n=77).



● : non-MONW at baseline (n=52), ○ : MONW at baseline (n=25).



**- Article 4: Prevalence of the Normal Weight Obese (NWO) condition in young women: characteristics and stability over a one-year period**

Conus F, Rabasa-Lhoret R, Péronnet P.

Soumis à Diabetes & Metabolism

**Prevalence of the Normal Weight Obese (NWO) condition in young women: characteristics and stability over a one-year period**

**Short title :** characteristics and stability of the NWO condition

Florence Conus, PhD candidate <sup>a</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret, MD, PhD <sup>b</sup>, François Péronnet, PhD <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Département de kinésiologie, <sup>b</sup>Département de nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

**Corresponding author :** Florence Conus, Département de Kinésiologie, CP 6128 Succursale centre ville, Montreal, Qc, Canada H3C 3J7, Phone [REDACTED]

Rémi Rabasa-Lhoret, Département de nutrition, faculté de médecine, Université de Montréal, C.P. 6128 succursale centre-ville, Montréal (Québec), H3C 3J7, [REDACTED]

François Péronnet, Département de kinésiologie, Université de Montréal, C.P. 6128 succursale centre-ville, Montréal (Québec), H3C 3J7, [REDACTED].

**Disclosure statement:** The authors have nothing to disclose

**Abstract**

**Aims.** It has been suggested that subjects with a BMI<25 but an increased risk for type 2 diabetes and cardiovascular diseases could be simply identified by a % body fat higher than 30% (normal weight obese: NWO). We hypothesized that NWO subjects will present a more atherogenic profile and that subjects identified as NWO or non-NWO at baseline will remain in the same category after one year, or that changes from one category to the other will be associated with changes in other characteristics such as body composition,  $VO_{2peak}$ , insulin sensitivity and lipid profile.

**Methods.** 77 females with a BMI<25 were evaluated at baseline and after one year during which no attempt was made to modify their lifestyle

**Results.** At baseline, 20 subjects were classified as NWO. The prevalence of the NWO condition was not different at follow-up (16/77) and being identified as NWO or not at baseline had a good predictive value for being identified in the same category at follow-up (0.88 and 0.90). Only total and HDL-cholesterol and insulin and HOMA tended to be higher in NWO subjects at baseline.

**Conclusion.** The % body fat, with a 30%-cut-off for criterion, was stable over a one-year period to identify and follow NWO subjects. However, NWO subjects did not present a lipid profile or insulin sensitivity markedly different from non-NWO subjects, and might not be at higher risk for type 2 diabetes and cardiovascular diseases.

**Key words :** HOMA index, % body fat, lipid profile, leptin, physical activity.

## Introduction

Obesity is a well recognized risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular diseases (CVD) [1], but the risk is not strictly related to the body mass index (BMI) and could be low in some obese subjects (metabolically healthy obese) and high in some subjects with normal weight (metabolically obese normal weight subjects or MONW) [2, 3]. For this reason there is a need to identify individuals with greater risks for type 2 diabetes and CVD among normal weight subjects [4, 5]. Since the early work by Ruderman et al. [6, 7], although various criteria have been suggested (BMI < 25-27 kg/m<sup>2</sup> with lower insulin sensitivity as assessed by euglycemic hyperinsulinemic clamp or HOMA, higher fasting plasma insulin concentration, higher visceral adipose tissue or presence of metabolic syndrome) no consensus has been reached to identify MONW subjects (see [8] for review). Recently De Lorenzo et al. [9] suggested that normal weight subjects with an increased risk for type 2 diabetes and CVD could be simply identified on the basis of a percentage of body fat higher than 30% (subjects named “normal weight obese” or NWO). In the reports by De Lorenzo et al. [9, 10] and Di Renzo et al. [11, 12], when compared to control subjects, higher LDL/HDL [9] and total-cholesterol/HDL ratio [11], and higher concentrations of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$  and interleukins) [10] were found in NWO subjects.

In the present experiment we studied the prevalence and the stability of the NWO condition in a cohort of 77 young female subjects over a one-year period. We hypothesized that NWO subjects will present a more atherogenic profile, including a lower insulin sensitivity. We also hypothesized that subjects identified as NWO or non-NWO (BMI < 25 and body fat < 30%) at baseline will remain in the same category at follow-up, or that changes from one category to the other, if any, will be associated with changes in characteristics such as body composition,  $VO_{2peak}$ , insulin sensitivity and lipid profile.

## Materials and methods

The study which was approved by the ethic committee of the Faculty of medicine from the University of Montreal, was conducted on 77 female subjects with a BMI<25 which was part of a cohort described previously [13] and agreed to take part in the follow-up measurements. All subjects who volunteered to participate after reading and signing the consent form were evaluated at baseline and after a one-year follow-up period during which no attempt was made to modify their lifestyle. The exclusion criteria, sequence of tests and the techniques used have been described in details previously [13]. Subjects were tested in the follicular phase of the menstrual cycle at both measurements. Blood samples were collected after a 12h-fast for the measurement of total-cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol [14], triglyceride, glucose (COBAS INTEGRA 400 analyzer; Roche Diagnostic, Montreal, Canada) and insulin concentrations (ECLIA, Elecsys 1010 analyzer). HOMA index was calculated according to the formula of Matthews et al. [15]. Plasma immunoreactive total leptin concentration at baseline and follow-up was measured using <sup>125</sup>I-labeled bioactive human leptin as tracer and a rabbit polyclonal antibody raised against full-length peptides (Linco Research, St-Charles, MO). Body mass and height, as well as body composition (Dual Energy X-ray absorptiometry (DXA); LUNAR, Prodigy system, version 6.10.019; General Electric Lunar Corporation, Madison, Wisconsin) were measured. The resting metabolic rate (RMR) was measured from gas exchanges (SensorMedics Delta Track II, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland). VO<sub>2peak</sub> (Ergocard, MediSoft, Dinant, Belgium) on an ergocycle (Ergoline 900, Bitz, Germany) and energy expenditure in leisure time physical activity (Minnesota Leisure-Time Physical Activity Questionnaire (LTA) [16] with calculations of energy expenditure based on The Compendium of Physical Activities Tracking Guide, 2000 [17]) were also evaluated. Finally, a 24h-dietary recall was used to compute total daily energy intake as well as protein, lipid and carbohydrate intakes [18] and food quotient (FQ) [19].

The subjects with a % body fat>30 at baseline were classified as NWO [9]. Means (which are presented with standard deviation : SD) were

compared using Student t-test for paired or unpaired data or Welch's t-test when variances were found non equal (Levene's test). Difference in prevalence between baseline and follow-up was tested by chi-square test ( $X^2$ ). The value of being identified or not as NWO at baseline to predict the classification at follow-up (predictive value of positive or negative tests) was computed according to Bayes' theorem. Associations between variables were tested using Pearson correlations. A level of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Statistical analyses were performed via SPSS for Windows (versions 13.0).

## Results

At baseline, 26% of the subjects were classified as NWO. When these 20 subjects were compared to the 57 non-NWO subjects (table 1, column C) total, peripheral, truncal body fat and waist circumference as well as body mass and BMI were higher and lean body mass was lower. Plasma leptin concentration was also higher in NWO subjects ( $11.4 \pm 6.2$  vs  $7.2 \pm 3.6$  ng/ml,  $p = 0.025$ ). No difference was found between the two groups for energy intake, leisure time physical activity and  $VO_{2peak}$ , but a higher RMR was observed in NWO than non-NWO subjects. The lipid profile was also not significantly different in the two groups, but there was a trend for plasma total cholesterol and HDL-cholesterol concentrations to be higher in NWO subjects ( $p = 0.053$  for both, figure 1). There was also a trend for plasma insulin concentration and HOMA to be higher at baseline in NWO subjects (figure 1) since the percent body fat was related to the HOMA index as well as with plasma insulin concentration ( $r = 0.439$  and  $0.425$ ,  $p = 0.0001$ ). However, in only ten of the 20 NWO subjects the HOMA index was above 1.213 (i.e., in the upper tertile of a HOMA index distribution), which was the cut-off we used to identify MONW subjects in a previous report [20], while in only 10 of the 25 subjects identified as MONW, the % body fat was  $>30\%$ .

No significant difference was observed between the two sequences of tests for any variables except for a small improvement in insulin sensitivity

(glucose :  $4.7 \pm 0.4$  to  $4.5 \pm 0.4$  mmol/l  $p < 0.01$  ; insulin :  $37.6 \pm 19.2$  to  $33.1 \pm 16.8$  pmol/l  $p = 0.04$ , HOMA :  $1.11 \pm 0.60$  to  $0.93 \pm 0.50$   $p = 0.01$ ). No significant change was observed in non-NWO subjects between baseline and follow-up except for a small decrease in  $VO_{2peak}$  (table 1, column B) and plasma glucose concentration (figure 1). Although the changes were small, there was a trend for plasma HDL and triglyceride concentrations to increase in non-NWO subjects. In NWO subjects, a significant decrease in fat mass and an increase in lean body mass was observed between baseline and follow-up (table 1, column A), but no change was observed in the lipid profile (figure 1). Plasma insulin and glucose concentrations and HOMA significantly decreased in NWO subjects (figure 1). These changes which were observed in the entire cohort could be due in part to regressions toward the mean (RTM [21]) (figure 2). This phenomenon could also explain that a trend for a higher plasma insulin concentration and HOMA index in NWO subjects at baseline disappeared at follow-up (figure 1).

The prevalence of the NWO condition was not significantly lower at follow-up (21%;  $X^2 = 0.58$ ,  $p = 0.45$ ) and being identified as NWO or not at baseline (i.e., a positive or negative test) had a good predictive value for being identified in the same category at follow-up (0.88 and 0.90, table 2). However, small changes in % body fat between baseline and follow-up were associated with changes in classification for eight subjects (figure 3): in six of the NWO subjects the % fat decreased below 30% while in two of the non-NWO subjects the % fat increased above 30%. No meaningful comparison can be made for possible changes in the characteristics of the two subjects whose % body fat slightly increased (29.7 to 31.6% and 27.8 to 30.9%). As for the six subjects identified as NWO at baseline but not at follow-up, although the reduction in % body fat was significant (from  $31.6 \pm 1.6$  to  $27.7 \pm 1.7\%$ ,  $p = .005$ ), it remained small and (except for the associated reduction in body mass:  $60.2 \pm 4.8$  to  $57.2 \pm 4.1$  kg;  $p = .030$ ) was not associated with any other significant change: e.g. total-cholesterol ( $4.7 \pm 0.3$  and  $4.6 \pm 0.8$  mmol/l,  $p = .699$ ) ; triglyceride ( $0.7 \pm 0.4$  and  $0.6 \pm 0.2$  mmol/l,  $p = .479$ ) ; insulin ( $36.6 \pm$

20.8 and  $25.9 \pm 8.9$  pmol/l,  $p=.162$ ) ; HOMA ( $1.09 \pm 0.60$  and  $0.76 \pm 0.28$ ,  $p=.143$ ).

In the entire cohort, % body fat was significantly correlated with HOMA index at baseline and follow-up ( $r=0.439$  and  $0.264$ , respectively),  $VO_{2peak}$  at baseline and follow-up ( $r=-0.560$  and  $-0.451$ , respectively) and hours of TV watching at baseline ( $r=0.302$ ).

## Discussion

Meigs et al. [3] have recently shown in a cohort of 2803 subjects, over a 7 to 11 year follow-up period, that the 78 subjects in the upper quartile of the HOMA distribution but with a BMI<25 at baseline, presented a 2-fold higher risk for CVD and a 6-fold higher risk of type 2 diabetes than subjects also with a BMI<25 but in the three lowest quartiles of the HOMA index distribution. These data confirm the observations that depending on age, sex, ethnicity, and the criteria used, between five and 45% of subjects with a BMI <25 or  $27 \text{ kg/m}^2$  display metabolic abnormalities usually associated with obesity and could be at risk for type 2 diabetes and CVD [8]. However, there is no consensus for identifying these subjects [8]. We have recently shown that the HOMA index was probably not reliable for this purpose [20] because of the large variability of plasma insulin and in a lesser extent, glucose concentrations, for one evaluation to the other [22-24]. In our study [20], over a one year-period the percentage of subjects with a HOMA index above 1.213 (cut-off for the upper tertile of the distribution at baseline) did not significantly change: 25/77 at baseline (by design) and 17/77 (22%) at follow-up. However, there were several exchanges of subjects from one category to the other: the HOMA index remained above 1.213 in only nine subjects (36%), decreased below 1.213 in 16 subjects, and increased above 1.213 in eight subjects. The changes from one category to the other was only weakly related to changes in lifestyle, body composition, and blood lipid profile of the subgroup of subjects concerned [20].



De Lorenzo et al. [9] suggested that subjects with a BMI<25 but with higher risk of type 2 diabetes and CVD could be simply screened on the basis of a percent body fat higher than 30%. A higher plasma concentration of pro-inflammatory cytokines (interleukin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ ) was observed in NWO subjects suggesting an early inflammation state which could be an indicator of the risk of type 2 diabetes and CVD [10]. However, only few differences in the lipid profile were found between NWO and non-NWO subjects [9] and no data are available concerning possible difference in insulin sensitivity.

In the present experiment, among the cohort of 77 female subjects, 20 and 16 NWO subjects were identified at baseline and follow-up respectively, or a similar prevalence of 26 and 21%. As expected, NWO subjects had higher amounts of total, peripheral, and truncal fat mass, a higher waist circumference, and a lower fat free mass (table 1), and the higher adiposity was associated, with a higher plasma leptin concentration. However, no significant difference was found in the lipid profile between NWO and non-NWO at baseline as well as at follow-up. Plasma total and HDL-cholesterol concentrations tended to be higher in NWO subjects at baseline (figure 1, differences in plasma HDL concentration were without clinical significance), which is in line with observations from several studies [25-27] showing that in subjects with a BMI<25, a higher % fat mass is associated with a more atherogenic lipid profile. However, these trends were not confirmed at follow-up.

In the present report we also observed trends for higher plasma insulin concentration and HOMA index in NWO subjects at baseline (figure 1). These results are in line with those reported by Bonora et al. [28] and Tai et al. [27] who observed, in normal weight women, significant correlations between total body fat and insulin sensitivity as assessed by the euglycemic hyperinsulinemic clamp [28] or HOMA index [27]. However, among the 20 subjects who were classified as NWO at baseline, only 10 were also classified as MONW based on the upper tertile of the HOMA index

distribution, while among the 25 subjects classified as MONW at baseline only 10 were also classified as NWO. Thus, in a cohort of young women with a BMI<25, the subgroup of subjects identified from the criterion suggested by De Lorenzo et al. [9] only partly overlapped with the subgroup with the lowest insulin sensitivity as assessed from the HOMA index distribution.

Over the one-year follow-up period no attempt was made to modify the lifestyle of the subjects and except for the reduction in plasma insulin concentration and the HOMA index, which could be due largely to RTM [21], no significant change was observed for any of the characteristics of the cohort, including % body fat ( $26.0 \pm 6.4$  to  $25.6 \pm 6.4$ ,  $p=0.243$ ). Accordingly, the overall prevalence of the NWO condition remained stable. In addition, the exchanges from one category to the other were only due to small decreases or increases in % body fat observed in subjects with a % body fat close to the 30%-cut-off at baseline: the % body fat decreased from  $31.6 \pm 1.6$  to  $27.3 \pm 1.7$  in six subjects, and increased from 28.8 to 31.3 in two subjects (figure 3). These changes of % body fat were not associated with any other significant change in the characteristics of the subjects. These observations indicate that the use of the criterion suggested by De Lorenzo et al. [9] appears reliable to follow a group of subjects with a BMI<25 over a one-year period. In fact, as shown by Bayesian analyses (table 2), being identify as NWO or non-NWO at baseline (a positive or a negative test) had a good predictive value for the classification at follow-up (0.88 and 0.90, respectively). However, as already reported by De Lorenzo et al. [9], when compared to non-NWO subjects, the subjects identified as NWO in the present study did not present much higher risks for type 2 diabetes and cardiovascular diseases. The small differences between the two groups observed at baseline were only statistical trends which were not confirmed at follow-up.

In summary, results from the present study show that in contrast to the HOMA index which was subject to wide variations over time [20], the % body fat, with a cut-off at 30% for criterion as suggested by De Lorenzo et al. [9], was much more stable over a one-year period to identify and follow the

subjects with a BMI<25 but suspected to be at risk for type 2 diabetes and CVD. Another advantage is that this criterion could be assessed using non invasive methods such as DXA, but possibly also using simple anthropometric measurements. However, in the present cohort, as well as in that studied by De Lorenzo et al. [9], NWO subjects did not present a lipid profile or an insulin sensitivity markedly different from their non-NWO counterparts. Data from longitudinal studies, such as those reported by Meigs et al. [3] are needed to ascertain that NWO subjects are more at risk for type 2 diabetes and CVD and, accordingly, to recommend changes in nutrition and physical activity beyond what is suggested for non-NWO subjects.

## References

- [1] Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III). Final report: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, No NIH 02-5215; 2002.
- [2] Karelis, AD, St-Pierre, DH, Conus, F, Rabasa-Lhoret, R, Poehlman, ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity : What do we know ? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(6):2569-75.
- [3] Meigs, JB, Wilson, PW, Fox, CS, Vasan, RS, Nathan, DM, Sullivan, LMet al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(8):2906-12.
- [4] Gallego, J, Martinez Vila, E, Munoz, R. Patients at high risk for ischemic stroke: identification and actions. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2007;24 Suppl 1:49-63.
- [5] Ruderman, N, Chisholm, D, Pi-Sunyer, X, Schneider, S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998;47(5):699-713.
- [6] Ruderman, NB, Schneider, SH, Berchtold, P. The "metabolically-obese," normal-weight individual. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(8):1617-21.
- [7] Ruderman, NB, Berchtold, P, Schneider, S. Obesity-associated disorders in normal-weight individuals: some speculations. *International journal of obesity*. 1982;6 Suppl 1:151-7.
- [8] Conus, F, Rabasa-Lhoret, R, Peronnet, F. Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2007;32(1):4-12.

- [9] De Lorenzo, A, Martinoli, R, Vaia, F, Di Renzo, L. Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16(8):513-23.
- [10] De Lorenzo, A, Del Gobbo, V, Premrov, MG, Bigioni, M, Galvano, F, Di Renzo, L. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? *The American journal of clinical nutrition.* 2007;85(1):40-5.
- [11] Di Renzo, L, Bigioni, M, Del Gobbo, V, Premrov, MG, Barbini, U, Di Lorenzo, Net al. Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist gene polymorphism in normal weight obese syndrome: relationship to body composition and IL-1 alpha and beta plasma levels. *Pharmacol Res.* 2007;55(2):131-8.
- [12] Di Renzo, L, Del Gobbo, V, Bigioni, M, Premrov, MG, Cianci, R, De Lorenzo, A. Body composition analyses in normal weight obese women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006;10(4):191-6.
- [13] Conus, F, Allison, DB, Rabasa-Lhoret, R, St-Onge, M, St-Pierre, DH, Tremblay-Lebeau, Aet al. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2004;89(10):5013-20.
- [14] Friedewald, WT, Levy, RI, Fredrickson, DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
- [15] Matthews, DR, Hosker, JP, Rudenski, AS, Naylor, BA, Treacher, DF, Turn, RC. Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
- [16] Taylor, HL, Jacobs, DR, Jr., Schucker, B, Knudsen, J, Leon, AS, Debacker, G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis.* 1978;31(12):741-55.
- [17] Ainsworth, BE, Haskell, WL, Whitt, MC, Irwin, ML, Swartz, AM, Strath, SJet al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(9 Suppl):S498-504.

- [18] Health Canada. The Canadian Nutrient File, 2001 version. Ottawa: Health Canada : Nutrition Research Division; 2001.
- [19] Jequier, E, Acheson, K, Schutz, Y. Assessment of energy expenditure and fuel utilization in man. *Annu Rev Nutr.* 1987;7:187-208.
- [20] Conus, F, Rabasa-Lhoret, R, Peronnet, F. Stability of the MONW condition: a one-year longitudinal study in young women. Submitted.
- [21] Galton, F. Regression towards mediocrity in hereditary stature. *J R Anthropol Inst.* 1886;15:246-63.
- [22] Godsland, IF. Intra-individual variation: significant changes in parameters of lipid and carbohydrate metabolism in the individual and intra-individual variation in different test populations. *Ann Clin Biochem.* 1985;22 ( Pt 6):618-24.
- [23] Mooy, JM, Grootenhuys, PA, de Vries, H, Kostense, PJ, Popp-Snijders, C, Bouter, L, Met al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia.* 1996;39(3):298-305.
- [24] Schousboe, K, Henriksen, JE, Kyvik, KO, Sorensen, TI, Hyltoft Petersen, P. Reproducibility of S-insulin and B-glucose responses in two identical oral glucose tolerance tests. *Scand J Clin Lab Invest.* 2002;62(8):623-30.
- [25] Tanaka, S, Togashi, K, Rankinen, T, Pérusse, L, Leon, AS, Rao, DC et al. Is adiposity at normal body weight relevant for cardiovascular disease risk ? *International journal of obesity.* 2002;26:176-83.
- [26] Ito, H, Nakasuga, K, Ohshima, A, Saki, Y, Maruyama, T, Kaji, Y et al. Excess accumulation of body fat is related to dyslipidemia in normal-weight subjects. *International journal of obesity.* 2004;28:242-7.
- [27] Tai, ES, Lau, TN, Ho, SC, Fok, AC, Tan, CE. Body fat distribution and cardiovascular risk in normal weight women. Associations with insulin resistance, lipids and plasma leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(6):751-7.

[28] Bonora, E, Del Prato, S, Bonadonna, RC, Gulli, G, Solini, A, Shank, MLet al. Total body fat content and fat topography are associated differently with in vivo glucose metabolism in nonobese and obese nondiabetic women. *Diabetes*. 1992;41:1151-9.

**Table 1.** Selected characteristics of NWO and non-NWO subjects at baseline and follow-up.

	NWO ( <i>n</i> = 20)					Non-NWO ( <i>n</i> = 57)						
	Baseline		Follow-up		A	Baseline		Follow-up		B	C	D
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD			
Age (y)	23.2	3.2	24.3	3.2	--	23.2	3.7	24.2	3.7	--	.986	.933
Weight (kg)	66.0	9.6	65.1	9.4	.224	56.3	5.9	56.2	6.3	.769	.000	.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.5	2.5	24.2	2.7	.237	20.7	1.5	20.6	1.6	.500	.000	.000
LBM (%)	62.0	4.7	63.6	5.8	.024	72.7	3.9	72.7	4.3	.971	.000	.000
FM (%)	34.1	4.8	32.6	5.8	.028	23.1	4.1	23.1	4.4	.993	.000	.000
Peripheral FM (%)	20.2	2.0	19.3	2.5	.020	14.6	2.5	14.5	2.8	.825	.000	.000
Truncal FM (%)	12.9	3.4	12.2	3.7	.078	7.6	2.2	7.7	2.2	.793	.000	.000
Waist circumference (cm)	75.4	7.4	74.3	5.3	.250	68.2	4.2	69.6	4.9	.003	.000	.003
Energy intake (kJ/24h)	9674	2912	9429	3373	.769	10038	2765	9562	2562	.238	.619	.855
FQ	0.86	0.03	0.86	0.04	.506	0.87	0.03	0.86	0.02	.389	.480	.207
RMR (kJ/24h)	5400	626	5216	494	.309	4971	669	5105	611	.101	.014	.476
Fasting RQ	0.83	0.06	0.85	0.07	.358	0.82	0.05	0.83	0.07	.445	.732	.375
LTA (kJ/day)	1642	1172	1508	974	.443	1296	1005	1199	636	.289	.212	.199
VO <sub>2 peak</sub> (ml/min)	2188	383	2242	444	.574	2163	429	2088	413	.039	.821	.181



**Table 2.** Stability of the NWO condition over one year.

		<b>Baseline</b>			
		NWO	non-NWO	Total	
<b>Follow-up</b>	NWO	14	2	16	
	non-NWO	6	55	61	
	Total	20	57	77	
		Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
NWO		0.70	0.96	0.88	0.90

**Figure 1**

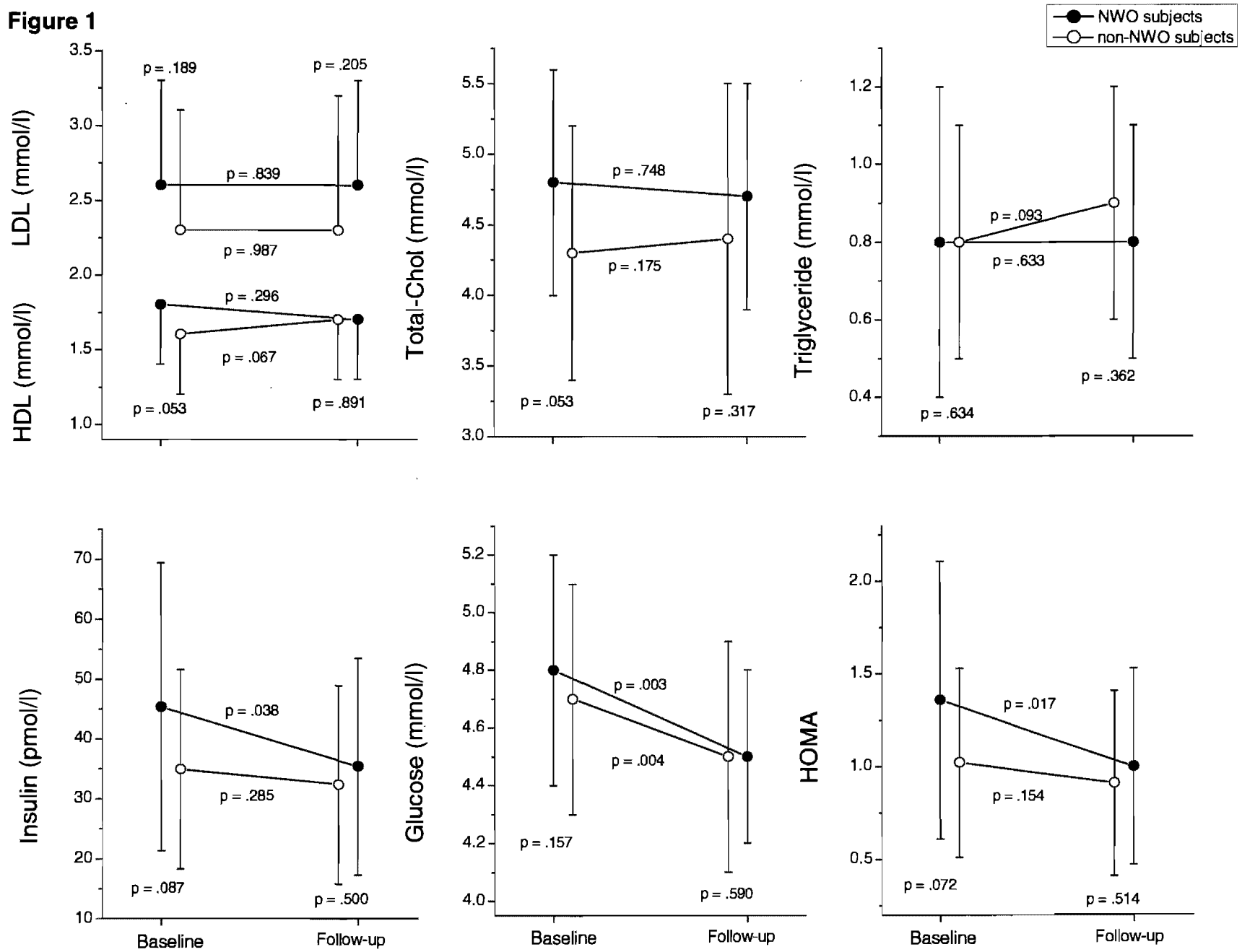


Figure 2

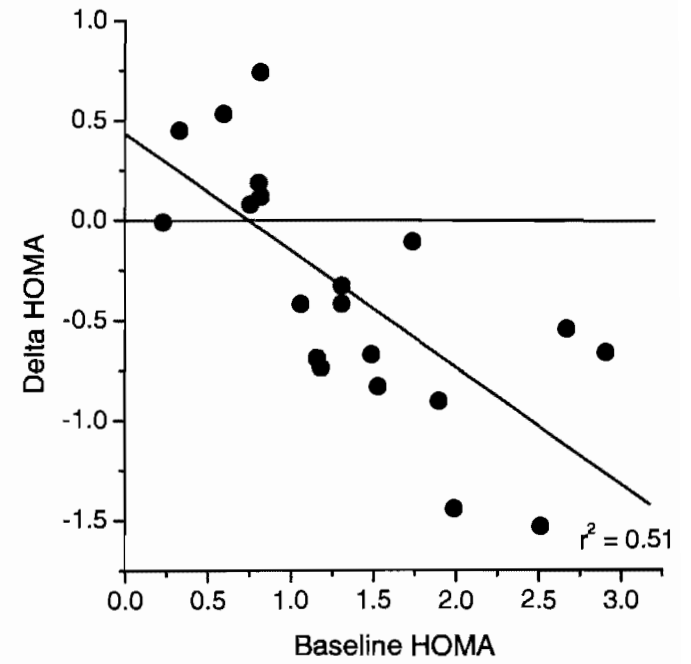
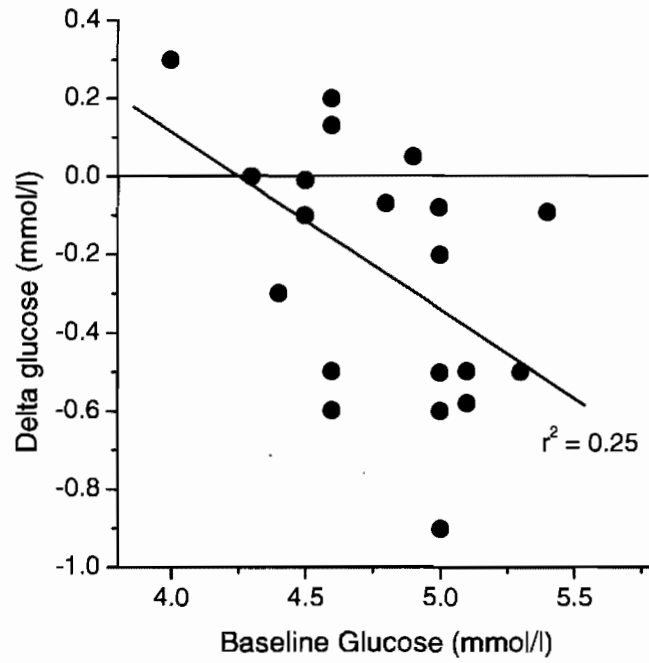
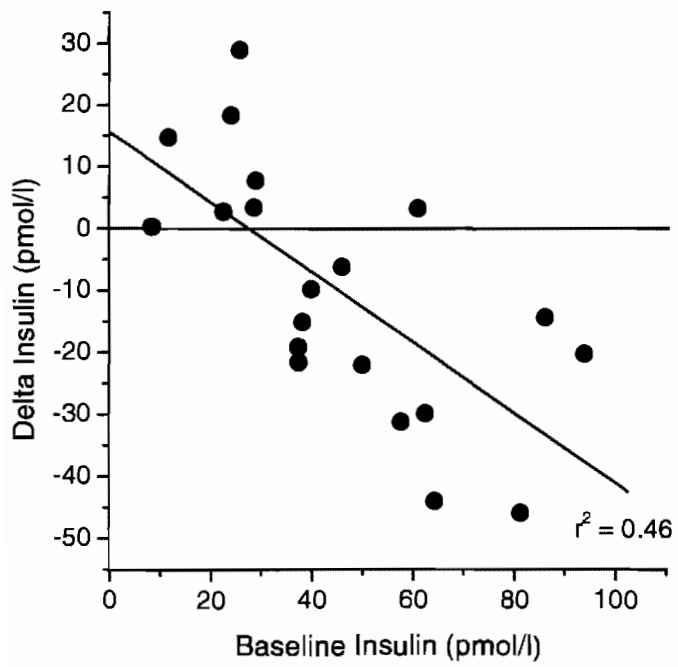
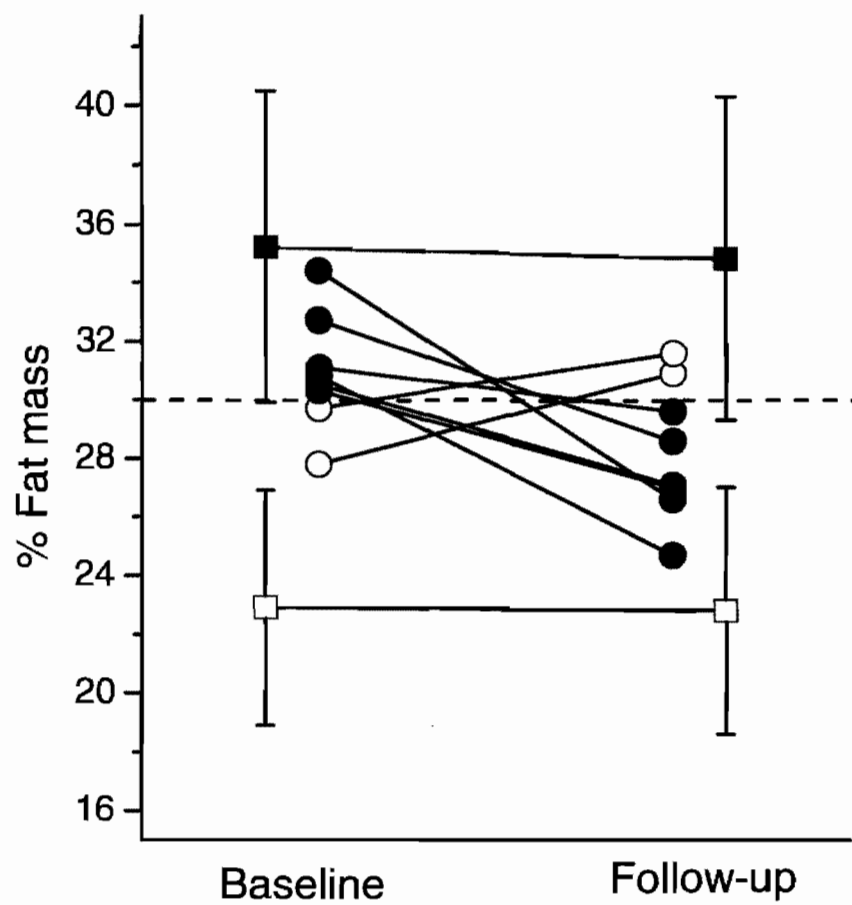


Figure 3



## Table and figure legends

**Table 1.** NWO : normal weight obese ; BMI : body mass index ; LBM : lean body mass ; FM : fat mass ; FQ : food quotient ; RMR : resting metabolic rate ; RQ : respiratory quotient ; LTA : leisure time physical activity ; A : p between baseline and follow-up for NWO ; B : p between baseline and follow-up for non-NWO ; C : p between NWO and non-NWO at baseline ; D : p between NWO and non-NWO at follow-up.

**Table 2.** NWO : normal weight obese ; PPV : positive predictive value ; NPV : negative predictive value.

**Figure 2.** NWO subjects (n = 20).

**Figure 3.** ■ : Mean of subjects classified as NWO both at baseline and follow-up ; □ : Mean of subjects classified as non-NWO both at baseline and follow-up ; ● : Individual value of subjects classified as NWO only at baseline ; ○ : Individual value of subjects classified as NWO only at follow-up.

## Discussion

L'IMC est un indice développé pour juger de la présence ou non de surpoids [361] et est donc considéré comme un indicateur de risque des MCV. Cette relation n'est néanmoins pas absolue. Même à l'intérieur d'une population de jeunes hommes de poids normal (IMC < 25) et actifs, on peut observer des valeurs de pression artérielle systolique et diastolique, de cholestérol total et de triglycérides plus élevées avec un IMC entre 24 et 25 que entre 18.5 et 20 [250]. De plus, la sensibilité à l'insuline peut varier de façon importante à l'intérieur de populations de poids normal [165]. Toutefois, dans la fourchette d'IMC de 18.5 à 25, il est difficile de savoir s'il existe un IMC optimal où le risque de MCV serait minimal [250]. Ce n'est donc pas parce qu'un individu est de poids normal que son risque de MCV est nul.

### - Caractéristiques des MONW

Comme nous avons pu le constater dans la revue de littérature écrite sur le sujet ainsi que lors de l'analyse des données transversales, cinq à 45 % des sujets de poids normal (IMC < 25 ou < 27) peuvent présenter un profil métabolique altéré [54]. Cela confirme l'argument de Kahn et al. [164] qui montre que bien que les dérèglements métaboliques soient statistiquement reliés à l'obésité, la relation de cause à effet n'est pas parfaite.

La relation entre l'IMC et la survenue de complications métaboliques semble modulée, entre autres, par la composition corporelle. Bien que de poids normal, les sujets MONW ont plus de tissu adipeux total, abdominal et viscéral. Une telle composition corporelle peut être associée à une faible sensibilité à l'insuline, et il semble donc que cela soit également vrai chez les sujets de poids normal. Nous avons observés que les sujets MONW ne semblent pas avoir une plus faible dépense énergétique de repos et une thermogénèse alimentaire plus basse que les sujets témoins, mais ils sont

plus sédentaires. Leur dépense énergétique liée à l'activité physique est plus basse et les effets protecteurs de l'activité physique et de l'entraînement sur leur profil cardio-métabolique sont donc majoritairement absents. Ce comportement sédentaire peut expliquer, en partie, un manque de sensibilité à l'insuline chez des sujets présentant une plus importante adiposité abdominale et viscérale. On observe encore chez les sujets MONW de plus hautes concentrations de cholestérol total, de triglycérides et une pression artérielle plus élevée. Certaines de ces complications ont même été décelées chez des enfants de poids normal [176]. Ces complications peuvent également survenir chez des personnes de poids normal mais sédentaires. Une faible sensibilité à l'insuline, des dyslipidémies et une adiposité abdominale sont habituellement associées à une concentration plasmatique plus élevée de leptine et plus faible d'adiponectine. Bien que nous n'ayons pas été capables d'observer ces phénomènes dans la cohorte étudiée, Katsuki et al. [173] et Hyun et al. [147] ont obtenu des résultats plus probants. Gao et al. [110] ont, quant à eux, observé de plus fortes concentrations d'obestatine chez les sujets MONW. Il semble donc possible de poser l'hypothèse que ces sujets, qui présentent une plus forte adiposité abdominale et une sensibilité à l'insuline réduite, voient la concentration de ces hormones tendre dans le même sens que chez des sujets obèses. Toutefois, les résultats disponibles à ce jour ne permettent pas de tirer des conclusions précises ni sur ces hormones, ni sur le statut inflammatoire, ni encore sur le stress oxydatif chez les sujets MONW.

Bien que peu d'informations soient disponibles sur le sujet, il est probable que le bagage génétique des sujets MONW diffère des sujets de poids normal sans complications métaboliques. La prévalence de résistance à l'insuline et de dyslipidémies est plus importante chez les parents au premier degré de personnes avec un diabète de type 2 [253, 326, 341]. Ruderman et al. [286] considèrent l'histoire familiale de diabète de type 2 ou de MCV comme une des caractéristiques des sujets MONW. Nous avons observé

qu'une histoire familiale positive était jusqu'à deux fois plus fréquente chez les sujets MONW. Le peu de résultats significatifs quand à cette caractéristique peut s'expliquer, en partie, par le jeune âge des sujets étudiés. Fernandez-Castaner et al. [89] ont observé la parenté au premier degré de patients avec un diabète de type 2 et ont divisé cette cohorte par groupes d'âge. Ils ont montré que les dysfonctions des cellules  $\beta$ , qui ne semblaient pas détectables avant 28 ans, commençaient à l'être après 28 ans. Après 38 ans ils observaient des signes clairs d'altération de la sécrétion à l'insuline chez les parents au premier degré [89].

Il faut souligner l'existence d'une population de sujets touchés par le diabète de type 2 et qui présentent des anticorps à la décarboxylase d'acide glutamique (GAD). On pourrait apparenter cette caractéristique à une réaction auto-immune comparable au diabète de type 1 [340]. Il a été proposé que ces sujets soient désignés par le nom « diabète auto-immun latent de l'adulte » (latent autoimmune diabetes in adults : LADA). Le phénotype des diabétiques LADA est caractérisé par un développement du diabète un peu plus précoce que le diabète de type 2 et une quantité moins importante de tissu adipeux [340]. Environ 20 % des patients diabétiques de type 2 ne sont pas obèses [341] et la proportion de dosages positifs aux anticorps à la GAD chez les diabétiques de type 2 non obèses est entre 5 à 10 % [211, 341]. Il est possible d'imaginer un recoupement des sujets MONW avec les sujets présentant un diabète LADA.

Un autre type de population pourrait également avoir des caractéristiques communes avec les femmes MONW. Il s'agit des femmes présentant le syndrome des ovaires polykystiques (polycystic ovary syndrome : PCOS). Le PCOS est caractérisé par un hyperandrogénisme nuisible à la maturation des ovules et causant la formation de kystes [36, 256]. Ce syndrome représente une des endocrinopathies les plus fréquentes chez les femmes, affectant jusqu'à 10 % des femmes en âge de procréer [280]. La résistance à l'insuline



est une des complications centrales de la pathologie et elle s'accompagne chez ces sujets, majoritairement de poids normal, d'une adiposité centrale plus importante, d'un profil lipidique altéré, et d'une plus haute pression artérielle [36, 38, 256, 280]. De plus, Rizzo et al. [280] ont constaté que les sujets touchés par le PCOS présentaient une élévation de plusieurs marqueurs du développement de l'athérosclérose, comme une plus grande épaisseur intima-media des carotides, des concentrations plus élevées de la CRP et de petites et denses LDL, et des altérations échocardiographiques. Consécutivement, le diagnostic de syndrome métabolique est plus courant dans cette population que dans la population féminine en général [280], et il a été reporté qu'aux États-Unis, jusqu'à 50 % des femmes avec le PCOS présentaient le syndrome métabolique [38]. Les risques de diabète de type 2, de MCV et d'obésité sont donc plus importants chez les sujets avec le PCOS [36, 38, 256, 280]. La majeure partie des caractéristiques du syndrome se recoupe avec les caractéristiques des sujets MONW. Toutefois, sans examen médical, il n'est pas possible de dire combien de jeunes femmes MONW de la cohorte analysée présentaient le PCOS.

Il a été proposé qu'un faible poids de naissance puisse jouer un rôle dans la prédisposition au diabète de type 2. De plus, un faible poids de naissance semble associé à une plus grande adiposité à l'âge adulte, indépendamment de l'IMC à l'âge adulte et d'autres facteurs de risque de l'athérosclérose comme l'HTA, les dyslipidémies et un statut inflammatoire [196, 268, 341]. Les enfants avec un petit poids de naissance semblent donc plus à risque de développer des MCV prématurées [196, 341]. On observe que de nombreux enfants de petits poids de naissance ont un IMC normal à l'âge adulte, mais ont commencé à développer certaines de ces complications. À ce jour, aucun résultat ne permet de vérifier cette hypothèse, mais Ruderman et al. [286] avancent que ces individus seraient alors classés comme MONW à l'âge adulte.

### - Évolution des sujets MONW

La médecine clinique utilise une approche probabilistique, et on peut donc déduire du concept de risque que ce n'est pas toutes les personnes à risque qui développent la maladie, et que quelques personnes sans risque identifiable vont développer cette maladie [193]. Les sujets MONW correspondent aux individus qui échappent au calcul traditionnel de risque des MCV. Peu d'études longitudinales ont réellement évalué le risque de ces sujets.

St-Pierre et al. [314] ont suivi 719 sujets de poids normal pendant 13 ans dont 23 % présentaient 3 ou 4 anomalies métaboliques et 6 % présentaient cinq à sept anomalies métaboliques à leur entrée dans l'étude. Le risque relatif de maladies cardiaques ischémiques était respectivement de 1.39 et 3.01 pour ces deux catégories de sujets. Meigs et al. [227] ont, quant à eux, classé les sujets dans un ordre différent. Ils ont tout d'abord divisé les sujets selon leur sensibilité à l'insuline en utilisant le HOMA puis ont observé l'incidence du diabète et d'événements cardiovasculaires sur une période de sept à 11 ans (ils ont également effectué une division selon la présence/absence de syndrome métabolique). Bien que les critères soient les mêmes que ceux utilisés dans l'article 3 de cette thèse, il faut toutefois relever le fait que les approches ne sont pas totalement comparables, car sélectionner les sujets de poids normal parmi ceux dont le HOMA est le plus élevé ne revient pas à sélectionner les sujets dont le HOMA est le plus élevé parmi ceux de poids normal. Quoi qu'il en soit, Meigs et al. [227], comme St-Pierre et al. [314], ont observé un risque relatif d'incidents cardiovasculaires de 2.09 et de diabète de type 2 allant jus'qu'à 6.28 pour les sujets MONW. Ces deux études viennent valider l'hypothèse de Ruderman et al. [285, 287] quant aux risques des sujets MONW. Néanmoins, quelques interrogations persistent. Aucune information n'est fournie dans ces études quant aux changements de caractéristiques des sujets MONW qui développent soit un diabète de type 2, soit présentent un événement cardiovasculaire. Nous n'avons donc pas la description des changements de caractéristiques de ces

sujets pendant leurs suivis. Est-ce que ces sujets ont pris du poids, ont-ils toujours un IMC normal ? Est-ce qu'ils ont développé ces complications sans modification de leur composition corporelle et d'autres facteurs comportementaux ?

Plusieurs auteurs [73, 286] ont suggéré, que malgré leur poids normal, les sujets MONW devraient bénéficier d'un traitement afin de diminuer leur risque de MCV. Les interventions visant à modifier le style de vie (nutrition et activité physique principalement) semblent efficaces chez les sujets diabétiques avec un IMC normal [251, 270], ce qui laisse penser que même sans perte de poids les sujets MONW pourraient voir leur sensibilité à l'insuline s'améliorer avec de tels programmes. Des interventions pharmacologiques pourraient être suggérées afin de corriger un profil lipidique altéré ou une pression artérielle trop élevée.

#### **- Les sujets NWO**

Un grand nombre d'études ont utilisé l'IMC dans l'évaluation du risque de MCV sans considérer que l'unique observation de cet indice ne reflète pas les larges différences d'adiposité qui peuvent exister entre des individus de même IMC [165]. Une plus grande adiposité, même chez les sujets de poids normal, est associée à des altérations métaboliques et augmente le risque de MCV [30, 151, 327]. Le pourcentage de tissu adipeux (mais pas l'IMC) pourrait être un critère d'identification des sujets MONW dans la population générale [53]. De Lorenzo et al. [64] ont suggéré qu'un pourcentage de tissu adipeux supérieur à 30 % pourrait permettre d'identifier les sujets plus à risque de développer du diabète de type 2 ou des MCV parmi les sujets avec un IMC normal. Ce critère a donc été appliqué aux données de la cohorte de jeunes femmes de poids normal (article 4 de cette thèse). Nous avons observé que l'utilisation du pourcentage de tissu adipeux comme critère d'identification était stable et fiable. En effet, peu de changements de catégorie entre les sujets NWO et non-NWO ont été remarqués après une

année et la reproductibilité de la classification des sujets était excellente. L'utilisation de ce critère a également l'avantage de pouvoir adapter le seuil du critère en fonction de l'âge et du sexe [217]. Toutefois, les résultats de De Lorenzo et al. [64, 68] ainsi que la nôtre ne montrent pas une plus forte proportion de facteurs de risque du diabète de type 2 et des MCV chez les sujets NWO. Seules les cytokines dans la publication de De Lorenzo et al. [63] et la leptine dans l'article 4 de cette thèse semblaient élevées chez ces sujets. Dans ces trois études, les sujets NWO ne présentaient donc pas un risque réellement plus élevé de diabète de type 2 ou de MCV.

En mettant en parallèle les sujets NWO et MONW, on peut voir que les sujets identifiés selon une faible sensibilité à l'insuline ont plus de tissu adipeux et que ceux identifiés par un plus haut pourcentage de graisse ont tendance à avoir une sensibilité à l'insuline plus faible. Néanmoins, seulement la moitié des sujets identifiés comme NWO étaient aussi identifiés comme MONW dans la cohorte de Montréal. On remarque donc que les deux critères ne se recoupent que partiellement et que les comparaisons ne sont pas totalement possibles. Finalement, comme la localisation du tissu adipeux est importante quant aux effets métaboliques et hormonaux [341], nous avons également séparés les sujets de la cohorte en fonction de la quantité de tissu adipeux abdominal (tertile supérieur vs les trois tertiles inférieurs). Les résultats obtenus étaient semblables à ceux dont le pourcentage de tissu adipeux total était utilisé comme critère. Bien que le tissu adipeux abdominal et viscéral puisse être important dans le développement du risque de MCV chez les femmes de poids normal [271, 324, 328, 355], la cohorte étudiée semble trop homogène, et le nombre de sujets trop petit pour pouvoir observer des différences significatives de profil métabolique.

#### **- Limitations et perspectives futures**

L'existence de sujets de poids normal et présentant des complications métaboliques est reconnue. Toutefois plusieurs aspects du syndrome MONW ne sont pas encore assez définis pour permettre une évaluation précise du

risque d'athérosclérose, de MCV et de diabète de type 2 dans cette population. L'absence de consensus sur un critère d'identification des sujets MONW est une première barrière. Pour être en mesure d'identifier et de suivre l'évolution du profil des sujets MONW, il est important que les critères choisis répondent à certaines exigences. Il faut tout d'abord que ce critère permette d'observer des différences entre les sujets MONW et non-MONW. Il faut ensuite qu'il soit assez stable dans le temps pour que sa propre variabilité ne vienne pas entacher les analyses de stabilité des sujets MONW. Finalement, il est nécessaire que ce critère ait une erreur de mesure relativement faible afin que son évaluation soit reproductible. Ce critère aurait idéalement une valeur prédictive des complications cardiovasculaires. Suite à la publication de Dvorak et al. [73] qui ont identifié des sujets MONW selon leur résultat à un clamp eugycémie hyperinsulinémique, nous avons fait l'hypothèse qu'un indice de sensibilité à l'insuline permettrait d'obtenir également de bons résultats. Le HOMA a été utilisé pour identifier les sujets MONW dans les articles 2 et 3 de cette thèse. Nous avons observé que, bien qu'il permette de caractériser les sujets MONW, il n'est pas assez stable dans le temps pour observer les variations de profil des sujets MONW. Cet index, bien qu'il soit fiable pour évaluer la sensibilité à l'insuline dans de grandes études épidémiologiques, a un faible pouvoir prédictif du statut MONW et ne semble pas assez fiable pour la classification et le suivi de plus petits groupes de sujets de poids normal. Il faut souligner le fait que le HOMA est particulièrement tributaire des concentrations plasmatiques d'insuline qui ont une grande variabilité. De plus, comme cela est souligné dans l'article 3 de cette thèse, les mesures répétées d'insuline sont sujettes au phénomène de régression à la moyenne. Ce phénomène représente le fait que lorsque des mesures sont répétées dans le temps, les valeurs initiales extrêmes ont tendance à se « rapprocher » de la moyenne lors de la deuxième mesure [24, 107]. En effet, les valeurs extrêmes obtenues lors d'une première mesure sont en partie dues à des variations biologiques mesurées par hasard et qui ont tendance à s'annuler lorsque la mesure est répétée [24, 107]. Bien que

ce phénomène n'ait vraisemblablement pas été rapporté pour l'insuline, il a été montré que la régression à la moyenne biaise les résultats d'études sur la pression artérielle [263, 303], le profil lipidique [29, 65, 325] et le poids [25]. De plus, la régression à la moyenne est d'autant plus importante que le coefficient de variation est grand entre la première et la deuxième mesure [24, 25, 29, 65, 263, 325, 337], ce qui est le cas pour la concentration plasmatique de l'insuline dans notre étude (~39%). Il faut souligner encore que lorsque la variable mesurée est continue (le poids, le pourcentage de tissu adipeux, la sensibilité à l'insuline, etc.), l'emploi d'un seuil afin de classer des sujets soulève toujours un questionnement sur la pertinence de la valeur du seuil choisi. Ce problème est particulièrement vrai pour les critères d'identification des sujets MONW qui ne correspondent pas aux critères antérieurement validés.

En ce qui a trait à la cohorte établie à Montréal, bien que sa taille initiale (presque 100 femmes) soit importante, un plus grand nombre de sujets ainsi qu'une cohorte moins homogène aurait permis de détecter plus de différences entre les sujets MONW et non-MONW. L'inclusion de sujets masculins aurait également apporté plus d'informations sur les différences de prévalence des facteurs de risque de l'athérosclérose chez les sujets MONW. Finalement un suivi sur plusieurs années de ces sujets nous aurait permis d'observer la survenue de complications dues au profil MONW. L'idée qu'un traitement, quel qu'il soit, serait bénéfique à ces sujets reste encore hypothétique et pourrait faire l'objet d'études futures.

## Références

1. Alaupovic, P., Bard, J.M., et al., *Identification of apoB-containing lipoprotein families in NIDDM*. *Diabetes*, 1992; 41 Suppl 2: p. 18-25.
2. Alberti, K.G.M.M., Zimmet, A.P., et al., *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd ed. 1997: John Wiley & Sons Canada, Ltd. 1792.
3. Albright, A., Franz, M., et al., *American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes*. *Med Sci Sports Exerc*, 2000; 32(7): p. 1345-60.
4. Anderson, J.W., *Dietary fiber prevents carbohydrate-induced hypertriglyceridemia*. *Curr Atheroscler Rep*, 2000; 2(6): p. 536-41.
5. Andrews, J.O., Graham-Garcia, J., et al., *Heart disease mortality in women: racial, ethnic, and geographic disparities*. *J Cardiovasc Nurs*, 2001; 15(3): p. 83-7.
6. Arciero, P.J., Smith, D.L., et al., *Effects of short-term inactivity on glucose tolerance, energy expenditure, and blood flow in trained subjects*. *J Appl Physiol*, 1998; 84(4): p. 1365-73.
7. Ardern, C.I. and Janssen, I., *Metabolic syndrome and its association with morbidity and mortality*. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2007; 32(1): p. 33-45.
8. Assmann, G., Schulte, H., et al., *High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport*. *Atherosclerosis*, 1996; 124 Suppl: p. S11-20.
9. Austin, M.A., *Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease. The epidemiologic evidence and beyond*. *Am J Epidemiol*, 1989; 129(2): p. 249-59.
10. Aviram, M., Kaplan, M., et al., *Dietary antioxidants and paraoxonases against LDL oxidation and atherosclerosis development*. *Handb Exp Pharmacol*, 2005(170): p. 263-300.

11. Balkau, B. and Charles, M.A., *Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. Diabetic Medicine, 1999; 16: p. 442-443.
12. Balkau, B., Charles, M.A., et al., *Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome*. Diabetes Metabolism, 2002; 28: p. 364-376.
13. Ballantyne, F.C., Clark, R.S., et al., *The effect of moderate physical exercise on the plasma lipoprotein subfractions of male survivors of myocardial infarction*. Circulation, 1982; 65(5): p. 913-8.
14. Bansilal, S., Farkouh, M.E., et al., *Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis*. Am J Cardiol, 2007; 99(4A): p. 6B-14B.
15. Baron, A.D., *Insulin and the vasculature--old actors, new roles*. J Investig Med, 1996; 44(8): p. 406-12.
16. Barter, P., Gotto, A.M., et al., *HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events*. N Engl J Med, 2007; 357(13): p. 1301-10.
17. Basu, A., Devaraj, S., et al., *Dietary factors that promote or retard inflammation*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006; 26(5): p. 995-1001.
18. Benetos, A., Thomas, F., et al., *All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome*. Am J Cardiol, 2008; 102(2): p. 188-91.
19. Berkner, K.L. and Runge, K.W., *The physiology of vitamin K nutrition and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis*. J Thromb Haemost, 2004; 2(12): p. 2118-32.
20. Bertrais, S., Beyeme-Ondoua, J.P., et al., *Sedentary behaviors, physical activity, and metabolic syndrome in middle-aged French subjects*. Obes Res, 2005; 13(5): p. 936-44.



21. Bhalodkar, N.C., Blum, S., et al., *Effect of leisure time exercise on high-density lipoprotein cholesterol, its subclasses, and size in Asian Indians*. Am J Cardiol, 2005; 96(1): p. 98-100.
22. Bierhaus, A., Humpert, P.M., et al., *Linking stress to inflammation*. Anesthesiol Clin, 2006; 24(2): p. 325-40.
23. Bjorntorp, P., *"Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes*. Arteriosclerosis, 1990; 10(4): p. 493-6.
24. Bland, J.M. and Altman, D.G., *Regression towards the mean*. Bmj, 1994; 308(6942): p. 1499.
25. Bland, J.M. and Altman, D.G., *Some examples of regression towards the mean*. Bmj, 1994; 309(6957): p. 780.
26. Blumenthal, J.A., Sherwood, A., et al., *Exercise and weight loss reduce blood pressure in men and women with mild hypertension: effects on cardiovascular, metabolic, and hemodynamic functioning*. Arch Intern Med, 2000; 160(13): p. 1947-58.
27. Bo, S., Gentile, L., et al., *The metabolic syndrome and high C-reactive protein : prevalence and differences by sex in a southern-European population-based cohort*. Diabetes Metabolism Research Review, 2005; 10.
28. Boffa, M.B., Marcovina, S.M., et al., *Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models*. Clin Biochem, 2004; 37(5): p. 333-43.
29. Boissel, J.P., Duperat, B., et al., *The phenomenon of regression to the mean and clinical investigation of blood cholesterol lowering drugs*. Eur J Clin Pharmacol, 1980; 17(3): p. 227-30.
30. Bonora, E., Del Prato, S., et al., *Total body fat content and fat topography are associated differently with in vivo glucose metabolism in nonobese and obese nondiabetic women*. Diabetes, 1992; 41: p. 1151-1159.

31. Brook, R.D., *Obesity, weight loss, and vascular function*. Endocrine, 2006; 29(1): p. 21-5.
32. Brooks, G.A., Fahey, T.D., et al., *Exercise Physiology: Human Bioenergetics and Its Applications* 4th ed. 2004, Boston, MA: McGraw-Hill. 876.
33. Brown, T.M., Vaidya, D., et al., *Does prevalence of the metabolic syndrome in women with coronary artery disease differ by the ATP III and IDF criteria?* J Womens Health (Larchmt), 2008; 17(5): p. 841-7.
34. Brownlee, M., *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature, 2001; 414(6865): p. 813-20.
35. Brunzell, J.D. and Ayyobi, A.F., *Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus*. Am J Med, 2003; 115 Suppl 8A: p. 24S-28S.
36. Buccola, J.M. and Reynolds, E.E., *Polycystic ovary syndrome: a review for primary providers*. Prim Care, 2003; 30(4): p. 697-710.
37. Burke, V., Hodgson, J.M., et al., *Dietary protein and soluble fiber reduce ambulatory blood pressure in treated hypertensives*. Hypertension, 2001; 38(4): p. 821-6.
38. Carmina, E., *Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome*. Minerva Ginecol, 2006; 58(2): p. 109-14.
39. Cersosimo, E. and DeFronzo, R.A., *Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases*. Diabetes Metab Res Rev, 2006; 22(6): p. 423-36.
40. Chahoud, G., Aude, Y.W., et al., *Dietary recommendations in the prevention and treatment of coronary heart disease: do we have the ideal diet yet?* Am J Cardiol, 2004; 94(10): p. 1260-7.
41. Chapman, M.J., Guerin, M., et al., *Atherogenic, dense low-density lipoproteins. Pathophysiology and new therapeutic approaches*. Eur Heart J, 1998; 19 Suppl A: p. A24-30.
42. Chibalin, A.V., Yu, M., et al., *Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal*

- muscle: differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000; 97(1): p. 38-43.*
43. Christ-Roberts, C.Y., Pratipanawatr, T., et al., *Exercise training increases glycogen synthase activity and GLUT4 expression but not insulin signaling in overweight nondiabetic and type 2 diabetic subjects. Metabolism, 2004; 53(9): p. 1233-42.*
  44. Christ-Roberts, C.Y., Pratipanawatr, T., et al., *Increased insulin receptor signaling and glycogen synthase activity contribute to the synergistic effect of exercise on insulin action. J Appl Physiol, 2003; 95(6): p. 2519-29.*
  45. Collectif, *Dictionnaire médical Masson. 1997, Éditions Masson: Paris. p. 1218.*
  46. Collectif, *Organisation mondiale de la santé (OMS). Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Rapport d'une consultation de l'OMS, 1997; Série de Rapports techniques, numéro 894.*
  47. Collectif, *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res, 1998; 6 Suppl 2: p. 51S-209S.*
  48. Collectif, *Health Canada. Diabetes in Canada. Second Edition. Health Canada. Center for Chronic Disease Prevention and Control, 2002.*
  49. Collectif, *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III). Final report. 2002, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, No NIH 02-5215.*
  50. Collectif, *The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Part 1 : Worldwide definition for use in clinical practice. 2005, International Diabetes Federation: Brussels, Belgium.*

51. Collectif, *The changing face of heart disease and stroke in Canada 2000*. October 1999, Heart and Stroke Foundation of Canada Ottawa. p. 107.
52. Colussi, G., Catena, C., et al., *Omega-3 fatty acids: from biochemistry to their clinical use in the prevention of cardiovascular disease*. Recent Patents Cardiovasc Drug Discov, 2007; 2(1): p. 13-21.
53. Conus, F., Allison, D.B., et al., *Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004; 89(10): p. 5013-5020.
54. Conus, F., Rabasa-Lhoret, R., et al., *Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects*. Applied Physiology Nutrition & Metabolism, 2007; 32: p. 4-12.
55. Cooke, J.P., *Angiogenesis and the role of the endothelial nicotinic acetylcholine receptor*. Life Sci, 2007; 80(24-25): p. 2347-51.
56. Correia, M.L. and Rahmouni, K., *Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome*. Diabetes Obes Metab, 2006; 8(6): p. 603-10.
57. Daousi, C., Casson, I.F., et al., *Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors*. Postgrad Med J, 2006; 82(966): p. 280-4.
58. Davda, R.K., Stepniakowski, K.T., et al., *Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C-independent mechanism*. Hypertension, 1995; 26(5): p. 764-70.
59. Davis, N., Katz, S., et al., *The effect of diet on endothelial function*. Cardiol Rev, 2007; 15(2): p. 62-6.
60. De Caterina, R., Zarrpolli, A., et al., *Nutritional mechanisms that influence cardiovascular disease*. Am J Clin Nutr, 2006; 83(2): p. 421S-426S.
61. de Ferranti, S. and Rifai, N., *C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions*. Clin Chim Acta, 2002; 317(1-2): p. 1-15.

62. De Filippis, E., Cusi, K., et al., *Exercise-induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91(12): p. 4903-10.
63. De Lorenzo, A., Del Gobbo, V., et al., *Normal-weight obese syndrome: early inflammation?* Am J Clin Nutr, 2007; 85(1): p. 40-5.
64. De Lorenzo, A., Martinoli, R., et al., *Normal weight obese (NWO) women: an evaluation of a candidate new syndrome*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006; 16(8): p. 513-23.
65. Denke, M.A. and Frantz, I.D., Jr., *Response to a cholesterol-lowering diet: efficacy is greater in hypercholesterolemic subjects even after adjustment for regression to the mean*. Am J Med, 1993; 94(6): p. 626-31.
66. Di Renzo, L., Bigioni, M., et al., *Normal Weight Obese syndrome: role of single nucleotide polymorphism of IL-1 5Ralpha and MTHFR 677C-->T genes in the relationship between body composition and resting metabolic rate*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2006; 10(5): p. 235-45.
67. Di Renzo, L., Bigioni, M., et al., *Interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist gene polymorphism in normal weight obese syndrome: relationship to body composition and IL-1 alpha and beta plasma levels*. 2007; 55(2): p. 131-8.
68. Di Renzo, L., Del Gobbo, V., et al., *Body composition analyses in normal weight obese women*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2006; 10(4): p. 191-6.
69. Din, J.N., Newby, D.E., et al., *Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease--fishing for a natural treatment*. Bmj, 2004; 328(7430): p. 30-5.
70. Dinenna, F.A., Tanaka, H., et al., *Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men*. J Physiol, 2001; 534(Pt 1): p. 287-95.

71. Djousse, L., Folsom, A.R., et al., *Dietary linolenic acid and carotid atherosclerosis: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study*. Am J Clin Nutr, 2003; 77(4): p. 819-25.
72. Djousse, L., Hunt, S.C., et al., *Dietary linolenic acid is inversely associated with plasma triacylglycerol: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study*. Am J Clin Nutr, 2003; 78(6): p. 1098-102.
73. Dvorak, R.V., DeNino, W.F., et al., *Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women*. Diabetes, 1999; 48: p. 2210-2214.
74. Eckel, R.H., Grundy, S.M., et al., *The metabolic syndrome*. Lancet, 2005; 365: p. 1415-1428.
75. Egan, B.M., Lu, G., et al., *Vascular effects of non-esterified fatty acids: implications for the cardiovascular risk factor cluster*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1999; 60(5-6): p. 411-20.
76. Eichner, J.E., Dunn, S.T., et al., *Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review*. Am J Epidemiol, 2002; 155(6): p. 487-95.
77. Einhorn, D., Reaven, G.M., et al., *American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome*. Endocr Pract, 2003; 9(3): p. 237-52.
78. Eisenmann, J.C., Katzmarzyk, P.T., et al., *Aerobic fitness, body mass index, and CVD risk factors among adolescents: the Quebec family study*. Int J Obes (Lond), 2005; 29(9): p. 1077-83.
79. Elis, A., Pereg, D., et al., *Family history of cardiovascular disease does not predict risk-reducing behavior*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008; 15(3): p. 325-328.
80. Fagard, R.H., *Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006; 33(9): p. 853-6.

81. Falk, E., Zhou, J., et al., *Homocysteine and atherothrombosis*. *Lipids*, 2001; 36 Suppl: p. S3-11.
82. Fallon, K.E., Fallon, S.K., et al., *The acute phase response and exercise: court and field sports*. *Br J Sports Med*, 2001; 35(3): p. 170-3.
83. Fantuzzi, G. and Mazzone, T., *Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007; 27(5): p. 996-1003.
84. Fasshauer, M. and Paschke, R., *Regulation of adipokines and insulin resistance*. *Diabetologia*, 2003; 46: p. 1594-1603.
85. Faxon, D.P., Creager, M.A., et al., *Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association*. *Circulation*, 2004; 109(21): p. 2595-604.
86. Faxon, D.P., Fuster, V., et al., *Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology*. *Circulation*, 2004; 109(21): p. 2617-25.
87. Febbraio, M.A. and Pedersen, B.K., *Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ?* *Exerc Sport Sci Rev*, 2005; 33(3): p. 114-9.
88. Fennis, T.F. and Vredeveld, J.W., *Aerobic physical exercise and atherosclerosis in men*. *Ann Intern Med*, 2004; 141(11): p. 889; author reply 890.
89. Fernandez-Castaner, M., Biarnes, J., et al., *Beta-cell dysfunction in first-degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Diabet Med*, 1996; 13(11): p. 953-9.
90. Ferrannini, E., Balkau, B., et al., *Insulin Resistance, Insulin Response, and Obesity as Indicators of Metabolic Risk*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92(8): p. 2885-2892.

91. Ferrari, P., Weidmann, P., et al., *Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent*. Am J Med, 1991; 91(6): p. 589-96.
92. Ferrario, C.M. and Strawn, W.B., *Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease*. Am J Cardiol, 2006; 98(1): p. 121-8.
93. Festa, A., D'Agostino, R., Jr., et al., *Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)*. Circulation, 2000; 102(1): p. 42-7.
94. Festa, A., D'Agostino, R., Jr., et al., *Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999; 19(3): p. 562-8.
95. Fleisher, L.N., Tall, A.R., et al., *Stimulation of arterial endothelial cell prostacyclin synthesis by high density lipoproteins*. J Biol Chem, 1982; 257(12): p. 6653-5.
96. Ford, E.S., *Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults*. Epidemiology, 2002; 13(5): p. 561-8.
97. Ford, E.S., *Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence*. Diabetes Care, 2005; 28(7): p. 1769-78.
98. Ford, E.S. and Giles, W.H., *A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions*. Diabetes Care, 2003; 26(575-581).
99. Ford, E.S., Giles, W.H., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults*. JAMA, 2002; 287: p. 356-359.
100. Ford, E.S., Giles, W.H., et al., *The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National*



- Health and Nutrition Examination Survey III*. J Am Coll Cardiol, 2004; 43(10): p. 1791-6.
101. Forte, T.M. and McCall, M.R., *The role of apolipoprotein A-I-containing lipoproteins in atherosclerosis*. Curr Opin Lipidol, 1994; 5(5): p. 354-64.
  102. Frayn, K.N. and Kingman, S.M., *Dietary sugars and lipid metabolism in humans*. Am J Clin Nutr, 1995; 62(1 Suppl): p. 250S-261S; discussion 261S-263S.
  103. Freedland, E.S., *Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome : implication for controlling dietary carbohydrates : a review*. Nutrition & Metabolism, 2004; 1(12).
  104. Funahashi, T., Nakamura, T., et al., *Role of adipokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity*. Intern Med, 1999; 38(2): p. 202-6.
  105. Fusco, D., Colloca, G., et al., *Effects of antioxidant supplementation on the aging process*. Clin Interv Aging, 2007; 2(3): p. 377-87.
  106. Galetta, F., Franzoni, F., et al., *Endothelium-dependent vasodilation and carotid artery wall remodeling in athletes and sedentary subjects*. Atherosclerosis, 2006; 186(1): p. 184-92.
  107. Galton, F., *Regression towards mediocrity in hereditary stature*. J R Anthropol Inst, 1886; 15: p. 246-263.
  108. Ganong, W.F., *Review of Medical Physiology*. 22nd ed. 2005, United States of America: The McGraw-Hill Companies. 912.
  109. Gao, W., *Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk?* Int J Obes (Lond), 2008; 32(5): p. 757-62.
  110. Gao, X.Y., Kuang, H.Y., et al., *Decreased obestatin in plasma in metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance*. Diabetes Res Clin Pract, 2008; 79(1): p. e5-6.
  111. Genest, J., Jr. and Cohn, J.S., *Clustering of cardiovascular risk factors: targeting high-risk individuals*. Am J Cardiol, 1995; 76(2): p. 8A-20A.

112. Getz, G.S. and Reardon, C.A., *Nutrition and cardiovascular disease*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007; 27(12): p. 2499-506.
113. Ginsberg, H.N., *Treatment for patients with the metabolic syndrome*. *Am J Cardiol*, 2003; 91(7A): p. 29E-39E.
114. Ginsberg, H.N., Le, N.A., et al., *Apolipoprotein B metabolism in subjects with deficiency of apolipoproteins CIII and AI. Evidence that apolipoprotein CIII inhibits catabolism of triglyceride-rich lipoproteins by lipoprotein lipase in vivo*. *J Clin Invest*, 1986; 78(5): p. 1287-95.
115. Giugliano, D., Ceriello, A., et al., *Oxidative stress and diabetic vascular complications*. *Diabetes Care*, 1996; 19(3): p. 257-67.
116. Gonzales-Ortiz, M., Martinez-Abundis, E., et al., *Serum leptin concentrations in young insulin-sensitive and insulin-resistant volunteers*. *Hormonal Metabolism Research*, 2000; 32: p. 273-276.
117. Goodyear, L.J., Hirshman, M.F., et al., *Exercise-induced translocation of skeletal muscle glucose transporters*. *Am J Physiol*, 1991; 261(6 Pt 1): p. E795-9.
118. Goodyear, L.J. and Kahn, B.B., *Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity*. *Annu Rev Med*, 1998; 49: p. 235-61.
119. Gordon, D.J., Probstfield, J.L., et al., *High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies*. *Circulation*, 1989; 79(1): p. 8-15.
120. Gordon, T., Castelli, W.P., et al., *High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study*. *Am J Med*, 1977; 62(5): p. 707-14.
121. Goto, C., Higashi, Y., et al., *Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress*. *Circulation*, 2003; 108(5): p. 530-5.
122. Gotto, A.M., Jr., *Hypertriglyceridemia: risks and perspectives*. *Am J Cardiol*, 1992; 70(19): p. 19H-25H.

123. Gotto, A.M., Jr., *Triglyceride: the forgotten risk factor*. *Circulation*, 1998; 97(11): p. 1027-8.
124. Grant, P.J., *Diabetes mellitus as a prothrombotic condition*. *J Intern Med*, 2007; 262(2): p. 157-72.
125. Green, D.J., Maiorana, A., et al., *Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans*. *J Physiol*, 2004; 561(Pt 1): p. 1-25.
126. Grundy, S.M., Cleeman, J.I., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. *Circulation*, 2005; 112(17): p. 2735-52.
127. Hagberg, J.M., Goldring, D., et al., *Effect of exercise training on the blood pressure and hemodynamic features of hypertensive adolescents*. *Am J Cardiol*, 1983; 52(7): p. 763-8.
128. Hagberg, J.M., Park, J.J., et al., *The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update*. *Sports Med*, 2000; 30(3): p. 193-206.
129. Hahn, S.E. and Goldberg, D.M., *Factors affecting the regulation of apo B secretion by liver cells*. *J Clin Lab Anal*, 1995; 9(6): p. 431-49.
130. Hambrecht, R., Wolf, A., et al., *Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease*. *N Engl J Med*, 2000; 342(7): p. 454-60.
131. Hamburg, N.M., McMackin, C.J., et al., *Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007; 27(12): p. 2650-6.
132. Hamer, M. and Chida, Y., *Walking and primary prevention: a meta-analysis of prospective cohort studies*. *Br J Sports Med*, 2008; 42(4): p. 238-43.
133. Hamilton, M.T., Hamilton, D.G., et al., *Exercise physiology versus inactivity physiology: an essential concept for understanding*

- lipoprotein lipase regulation*. *Exerc Sport Sci Rev*, 2004; 32(4): p. 161-6.
134. Han, T., Woo, S.K., et al., *Visceral adiposity and apolipoprotein C-III in apolipoprotein B-containing lipoproteins are independent predictors in determining atherogenic lipid profiles*. *Ann Nutr Metab*, 2006; 50(1): p. 31-6.
135. Hansson, G.K., *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. *N Engl J Med*, 2005; 352(16): p. 1685-95.
136. Hardman, A.E., *Interaction of physical activity and diet: implications for lipoprotein metabolism*. *Public Health Nutr*, 1999; 2(3A): p. 369-76.
137. Hawley, J.A. and Lessard, S.J., *Exercise training-induced improvements in insulin action*. *Acta Physiol (Oxf)*, 2008; 192(1): p. 127-35.
138. Heath, G.W., Gavin, J.R., 3rd, et al., *Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity*. *J Appl Physiol*, 1983; 55(2): p. 512-7.
139. Henneman, P., Aulchenko, Y.S., et al., *Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual components in a Dutch isolate: the Erasmus Rucphen Family study*. *J Med Genet*, 2008; 45(9): p. 572-7.
140. Hennig, B., Toborek, M., et al., *High-energy diets, fatty acids and endothelial cell function: implications for atherosclerosis*. *J Am Coll Nutr*, 2001; 20(2 Suppl): p. 97-105.
141. Hiscock, N., Chan, M.H., et al., *Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity*. *Faseb J*, 2004; 18(9): p. 992-4.
142. Hoge, M. and Amar, S., *Role of interleukin-1 in bacterial atherogenesis*. *Drugs Today (Barc)*, 2006; 42(10): p. 683-8.
143. Horejsi, B. and Ceska, R., *Apolipoproteins and atherosclerosis. Apolipoprotein E and apolipoprotein(a) as candidate genes of*

- premature development of atherosclerosis*. *Physiol Res*, 2000; 49 Suppl 1: p. S63-9.
144. Homstra, G., Barth, C.A., et al., *Functional food science and the cardiovascular system*. *Br J Nutr*, 1998; 80 Suppl 1: p. S113-46.
  145. Hu, G., Lindstrom, J., et al., *The increasing prevalence of metabolic syndrome among Finnish men and women over a decade*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93(3): p. 832-6.
  146. Hughes, K., *Diet and coronary heart disease--a review*. *Ann Acad Med Singapore*, 1995; 24(2): p. 224-9.
  147. Hyun, Y.J., Koh, S.J., et al., *Atherogenicity of LDL and unfavorable adipokine profile in metabolically obese, normal-weight woman*. *Obesity (Silver Spring)*, 2008; 16(4): p. 784-9.
  148. Ignarro, L.J., Balestrieri, M.L., et al., *Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update*. *Cardiovasc Res*, 2007; 73(2): p. 326-40.
  149. Ishikawa-Takata, K., Ohta, T., et al., *How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose-response study*. *Am J Hypertens*, 2003; 16(8): p. 629-33.
  150. Isoda, K. and Ohsuzu, F., *The effect of interleukin-1 receptor antagonist on arteries and cholesterol metabolism*. *J Atheroscler Thromb*, 2006; 13(1): p. 21-30.
  151. Ito, H., Nakasuga, K., et al., *Excess accumulation of body fat is related to dyslipidemia in normal-weight subjects*. *International Journal of Obesity*, 2004; 28: p. 242-247.
  152. Ivy, J.L., *Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Sports Med*, 1997; 24(5): p. 321-36.
  153. Izdebska, E., Cybulska, I., et al., *Effects of moderate physical training on blood pressure variability and hemodynamic pattern in mildly hypertensive subjects*. *J Physiol Pharmacol*, 2004; 55(4): p. 713-24.

154. Izdebska, E., Izdebski, J., et al., *Moderate exercise training reduces arterial chemoreceptor reflex drive in mild hypertension*. J Physiol Pharmacol, 2006; 57 Suppl 11: p. 93-102.
155. Jakicic, J.M. and Otto, A.D., *Physical activity considerations for the treatment and prevention of obesity*. Am J Clin Nutr, 2005; 82(1 Suppl): p. 226S-229S.
156. Jang, Y., Lee, J.H., et al., *Consumption of whole grain and legume powder reduces insulin demand, lipid peroxidation, and plasma homocysteine concentrations in patients with coronary artery disease: randomized controlled clinical trial*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001; 21(12): p. 2065-71.
157. Janiszewski, P.M. and Ross, R., *Physical activity in the treatment of obesity: beyond body weight reduction*. Appl Physiol Nutr Metab, 2007; 32(3): p. 512-22.
158. Jennings, C.L., Lambert, E.V., et al., *Determinants of insulin-resistant phenotypes in normal-weight and obese Black African women*. Obesity (Silver Spring), 2008; 16(7): p. 1602-9.
159. Jeppesen, J., Hansen, T.W., et al., *Metabolic syndrome, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cardiovascular disease: a population-based study*. Atherosclerosis, 2006; 189(2): p. 369-74.
160. Jeppesen, J., Hein, H.O., et al., *Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997; 17(6): p. 1114-20.
161. Jeppesen, J., Hein, H.O., et al., *Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study*. Circulation, 1998; 97(11): p. 1029-36.
162. John, S. and Schmieder, R.E., *Potential mechanisms of impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia*. Curr Hypertens Rep, 2003; 5(3): p. 199-207.

- 162b Jorgensen, SB., Richter, EA. and Wojtaszewski, JF., *Role of AMPK in skeletal muscle metabolic regulation and adaptation in relation to exercise*. J Physiol, 2006; 574(Pt 1): p. 17-31.
163. Juonala, M., Viikari, J.S., et al., *Childhood levels of serum apolipoproteins B and A-I predict carotid intima-media thickness and brachial endothelial function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study*. J Am Coll Cardiol, 2008; 52(4): p. 293-9.
164. Kahn, R., Buse, J., et al., *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care, 2005; 28(9): p. 2289-304.
165. Kahn, S.E., Prigeon, R.L., et al., *Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity*. J Nutr, 2001; 131(2): p. 354S-60S.
166. Kalayoglu, M.V., Libby, P., et al., *Chlamydia pneumoniae as an emerging risk factor in cardiovascular disease*. Jama, 2002; 288(21): p. 2724-31.
167. Kaliora, A.C., Dedoussis, G.V., et al., *Dietary antioxidants in preventing atherogenesis*. Atherosclerosis, 2006; 187(1): p. 1-17.
168. Kannel, W.B., Dawber, T.R., et al., *Comparison of Serum Lipids in the Prediction of Coronary Heart Disease. Framingham Study Indicates That Cholesterol Level and Blood Pressure Are Major Factors in Coronary Heart Disease; Effect of Obesity and Cigarette Smoking Also Noted*. R I Med J, 1965; 48: p. 243-50.
169. Kaplan, N.M., *Exercise and atherosclerosis*. Ann Intern Med, 2004; 141(11): p. 890; discussion 890.
170. Kasper, D.L., Braunwald, E., et al., *Harrisons's principles of internal medicine*. 16th ed. 2005: McGraw-Hill Professional. 2607.
171. Katagiri, H., Yamada, T., et al., *Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals*. Circ Res, 2007; 101(1): p. 27-39.

172. Katsuki, A., Sumida, Y., et al., *Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance.* Diabetes Care, 2003; 26(8): p. 2341-2344.
173. Katsuki, A., Sumida, Y., et al., *Plasma levels of adiponectin are associated with insulin resistance and serum levels of triglyceride in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance.* Diabetes Care, 2003; 26(10): p. 2964-2965.
174. Katzmarzyk, P.T., Janssen, I., et al., *The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men.* Diabetes Care, 2006; 29(2): p. 404-9.
175. Kawakami, A. and Yoshida, M., *Remnant lipoproteins and atherogenesis.* J Atheroscler Thromb, 2005; 12(2): p. 73-6.
176. Kelishadi, R., Cook, S.R., et al., *Metabolically obese normal weight and phenotypically obese metabolically normal youths: the CASPIAN Study.* J Am Diet Assoc, 2008; 108(1): p. 82-90.
177. Kelley, G.A. and Kelley, K.S., *Aerobic exercise and HDL2-C: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Atherosclerosis, 2006; 184(1): p. 207-15.
178. Kelley, G.A. and Kelley, K.S., *Effects of aerobic exercise on C-reactive protein, body composition, and maximum oxygen consumption in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Metabolism, 2006; 55(11): p. 1500-7.
179. Kelley, G.A., Kelley, K.S., et al., *Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials.* J Cardiopulm Rehabil, 2006; 26(3): p. 131-9; quiz 140-1, discussion 142-4.
180. Killewich, L.A., Macko, R.F., et al., *Exercise training enhances endogenous fibrinolysis in peripheral arterial disease.* J Vasc Surg, 2004; 40(4): p. 741-5.



181. Kim, Y., Inoue, T., et al., *Effects of endurance training on gene expression of insulin signal transduction pathway*. Biochem Biophys Res Commun, 1995; 210(3): p. 766-73.
182. King, D.S., Dalsky, G.P., et al., *Effects of exercise and lack of exercise on insulin sensitivity and responsiveness*. J Appl Physiol, 1988; 64(5): p. 1942-6.
183. Kirwan, J.P., del Aguila, L.F., et al., *Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle*. J Appl Physiol, 2000; 88(2): p. 797-803.
184. Kolb, H. and Mandrup-Poulsen, T., *An immune origin of type 2 diabetes?* Diabetologia, 2005; 48(6): p. 1038-50.
185. Kougias, P., Chai, H., et al., *Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease*. J Surg Res, 2005; 126(1): p. 121-9.
186. Kusuhara, M., Isoda, K., et al., *Interleukin-1 and occlusive arterial diseases*. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem, 2006; 4(3): p. 229-35.
187. Kwiterovich, P.O., Jr., *The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol*. Am J Cardiol, 1998; 82(9A): p. 13Q-21Q.
188. Kyrou, I. and Tsigos, C., *Stress mechanisms and metabolic complications*. Horm Metab Res, 2007; 39(6): p. 430-8.
189. Lamarche, B., Despres, J.P., et al., *Triglycerides and HDL-cholesterol as risk factors for ischemic heart disease. Results from the Quebec cardiovascular study*. Atherosclerosis, 1996; 119(2): p. 235-45.
190. Lamarche, B., Tchernof, A., et al., *Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease*. Jama, 1998; 279(24): p. 1955-61.
191. Landin, K., Lonroth, P., et al., *Increased insulin resistance and fat cell lipolysis in obese but not lean women with a high waist/hip ratio*. Eur J Clin Invest, 1990; 20(5): p. 530-5.

192. Landin, K., Stigendal, L., et al., *Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1*. *Metabolism*, 1990; 39(10): p. 1044-8.
193. Landsberg, L., *Body fat distribution and cardiovascular risk: a tale of 2 sites*. *Arch Intern Med*, 2008; 168(15): p. 1607-8.
194. Lapointe, A., Couillard, C., et al., *Effects of dietary factors on oxidation of low-density lipoprotein particles*. *J Nutr Biochem*, 2006; 17(10): p. 645-58.
195. LaRosa, J.C. and Brown, C.D., *Cardiovascular risk factors in minorities*. *Am J Med*, 2005; 118(12): p. 1314-22.
196. Lawlor, D.A., Ronalds, G., et al., *Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study*. *Circulation*, 2005; 112(10): p. 1414-8.
197. Lee, I.M., Rexrode, K.M., et al., *Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passe?* *Jama*, 2001; 285(11): p. 1447-54.
198. Lee, K.W. and Lip, G.Y., *Effects of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity: a systematic review*. *Arch Intern Med*, 2003; 163(19): p. 2368-92.
199. Lee, S., Kuk, J.L., et al., *Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes*. *J Appl Physiol*, 2005; 99(3): p. 1220-5.
200. Lee, S.J., Campos, H., et al., *LDL containing apolipoprotein CIII is an independent risk factor for coronary events in diabetic patients*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23(5): p. 853-8.
201. Lee, Y.P., Puddey, I.B., et al., *Protein, fibre and blood pressure: potential benefit of legumes*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008; 35(4): p. 473-6.
202. Leon, A.S., Myers, M.J., et al., *Leisure time physical activity and the 16-year risks of mortality from coronary heart disease and all-causes in*

- the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. Int J Sports Med, 1997; 18 Suppl 3: p. S208-15.
203. Li, J.J. and Chen, J.L., *Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis*. Med Hypotheses, 2005; 64(5): p. 925-9.
204. Liese, A.D., Roach, A.K., et al., *Whole-grain intake and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. Am J Clin Nutr, 2003; 78(5): p. 965-71.
205. Linke, A., Erbs, S., et al., *Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease*. Front Biosci, 2008; 13: p. 424-32.
206. Lloyd, E.E., Gaubatz, J.W., et al., *Sustained elevations in NEFA induce cyclooxygenase-2 activity and potentiate THP-1 macrophage foam cell formation*. Atherosclerosis, 2007; 192(1): p. 49-55.
207. Lonn, E., Yusuf, S., et al., *Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy*. Diabetes Care, 2002; 25(11): p. 1919-27.
208. Lopez-Miranda, J., Williams, C., et al., *Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism*. Br J Nutr, 2007; 98(3): p. 458-73.
209. Lorenzo, C., Serrano-Rios, M., et al., *Is waist circumference an essential component of the metabolic syndrome?* Diabetes Care, 2007; 30(8): p. 2141-2.
210. Luciano, E., Carneiro, E.M., et al., *Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway*. Eur J Endocrinol, 2002; 147(1): p. 149-57.
211. Lund, S.S., Tarnow, L., et al., *Targeting hyperglycaemia with either metformin or repaglinide in non-obese patients with type 2 diabetes:*

- results from a randomized crossover trial.* Diabetes Obes Metab, 2007; 9(3): p. 394-407.
212. Luo, W., Morrison, H., et al., *The burden of adult obesity in Canada.* Chronic Dis Can, 2007; 27(4): p. 135-44.
  213. Luoma, P.V., *Gene activation, apolipoprotein A-I/high density lipoprotein, atherosclerosis prevention and longevity.* Pharmacol Toxicol, 1997; 81(2): p. 57-64.
  214. Lyon, C.J., Law, R.E., et al., *Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis.* Endocrinology, 2003; 144(6): p. 2195-200.
  215. MacDonald, S., Joffres, M.R., et al., *Multiple cardiovascular disease risk factors in Canadian adults. Canadian Heart Health Surveys Research Group.* Cmaj, 1992; 146(11): p. 2021-9.
  216. Mandrekar, P., Catalano, D., et al., *Moderate alcohol intake in humans attenuates monocyte inflammatory responses: inhibition of nuclear regulatory factor kappa B and induction of interleukin 10.* Alcohol Clin Exp Res, 2006; 30(1): p. 135-9.
  217. Marques-Vidal, P., Chioloro, A., et al., *Large differences in the prevalence of normal weight obesity using various cut-offs for excess body fat* e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, 2008; 3(4): p. e159-e162.
  218. Marques-Vidal, P., Mazoyer, E., et al., *Prevalence of insulin resistance syndrome in Southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers.* Diabetes Care, 2002; 25: p. 1371-1377.
  219. Martinez, M.A., Puig, J.G., et al., *Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein: the MADRIC (MADrid Riesgo Cardiovascular) Study.* Metabolism, 2008; 57(9): p. 1232-40.
  220. Matsubara, M., Chiba, H., et al., *Elevated serum leptin concentrations in women with components of multiple risk factor clustering syndrome.* Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2000; 7(4): p. 231-237.
  221. Matsubara, M., Katayose, S., et al., *Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis*

- model assessment ratios*. European Journal of Endocrinology, 2003; 148: p. 343-350.
222. Matsubara, M., Maruoka, S., et al., *Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87(6): p. 2764-9.
223. Mattusch, F., Dufaux, B., et al., *Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training*. Int J Sports Med, 2000; 21(1): p. 21-4.
224. McBride, P.E., *Triglycerides and risk for coronary heart disease*. Jama, 2007; 298(3): p. 336-8.
225. McMillen, I.C. and Robinson, J.S., *Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming*. Physiol Rev, 2005; 85(2): p. 571-633.
226. McNeil, A.M., Rosamond, W.D., et al., *The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study*. Diabetes Care, 2005; 28(2): p. 285-390.
227. Meigs, J.B., Wilson, P.W., et al., *Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2006; 91(8): p. 2906-12.
228. Mellen, P.B., Liese, A.D., et al., *Whole-grain intake and carotid artery atherosclerosis in a multiethnic cohort: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. Am J Clin Nutr, 2007; 85(6): p. 1495-502.
229. Menotti, A., Keys, A., et al., *Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries*. Ann Med, 1989; 21(3): p. 175-9.
230. Miller, A.A., De Silva, T.M., et al., *Effect of gender and sex hormones on vascular oxidative stress*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007; 34(10): p. 1037-43.
231. Miyatake, N., Nishikawa, H., et al., *Daily walking reduces visceral adipose tissue areas and improves insulin resistance in Japanese obese subjects*. Diabetes Res Clin Pract, 2002; 58(2): p. 101-7.

232. Moebus, S., Hanisch, J.U., et al., *Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the Metabolic Syndrome in primary healthcare: The German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS)*. Cardiovasc Diabetol, 2007; 6: p. 22.
233. Moholdt, T., Wisloff, U., et al., *Physical activity and mortality in men and women with coronary heart disease: a prospective population-based cohort study in Norway (the HUNT study)*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008.
234. Molero-Conejo, E., Morales, L.M., et al., *Lean adolescents with increased risk for metabolic syndrome*. Archivos Latinoamericanos de Nutrición, 2003; 53(1): p. 39-46.
235. Mooradian, A.D., Failla, M., et al., *Selected vitamins and minerals in diabetes*. Diabetes Care, 1994; 17(5): p. 464-79.
236. Morgan, J., Carey, C., et al., *High-density lipoprotein subfractions and risk of coronary artery disease*. Curr Atheroscler Rep, 2004; 6(5): p. 359-65.
237. Moussavi, N., Gavino, V., et al., *Could the quality of dietary fat, and not just its quantity, be related to risk of obesity?* Obesity (Silver Spring), 2008; 16(1): p. 7-15.
238. Moyna, N.M. and Thompson, P.D., *The effect of physical activity on endothelial function in man*. Acta Physiol Scand, 2004; 180(2): p. 113-23.
239. Mozaffarian, D., Kumanyika, S.K., et al., *Cereal, fruit, and vegetable fiber intake and the risk of cardiovascular disease in elderly individuals*. Jama, 2003; 289(13): p. 1659-66.
240. Mutanen, M. and Freese, R., *Fats, lipids and blood coagulation*. Curr Opin Lipidol, 2001; 12(1): p. 25-9.
241. Nanri, A., Moore, M.A., et al., *Impact of C-reactive protein on disease risk and its relation to dietary factors*. Asian Pac J Cancer Prev, 2007; 8(2): p. 167-77.

242. Nasir, K., Budoff, M.J., et al., *Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. *Circulation*, 2007; 116(6): p. 619-26.
243. Natali, A., Taddei, S., et al., *Insulin sensitivity, vascular reactivity, and clamp-induced vasodilatation in essential hypertension*. *Circulation*, 1997; 96(3): p. 849-55.
244. Nielsen, A.R. and Pedersen, B.K., *The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15*. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2007; 32(5): p. 833-9.
245. Nishida, M., Moriyama, T., et al., *Abdominal obesity exhibits distinct effect on inflammatory network in apparently healthy Japanese men*. *Cardiovasc Diabetol*, 2007; 6(1): p. 27.
246. O'Connell, B.J. and Genest, J., Jr., *High-density lipoproteins and endothelial function*. *Circulation*, 2001; 104(16): p. 1978-83.
247. O'Shaughnessy, K.M., *Role of diet in hypertension management*. *Curr Hypertens Rep*, 2006; 8(4): p. 292-7.
248. Olofsson, S.O. and Boren, J., *Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis*. *J Intern Med*, 2005; 258(5): p. 395-410.
249. Ordovas, J.M., *Gender, a significant factor in the cross talk between genes, environment, and health*. *Gend Med*, 2007; 4 Suppl B: p. S111-22.
250. Ortlepp, J.R., Metrikat, J., et al., *Relation of body mass index, physical fitness, and the cardiovascular risk profile in 3127 young normal weight men with an apparently optimal lifestyle*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003; 27(8): p. 979-82.
251. Pan, X.R., Li, G.W., et al., *Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study*. *Diabetes Care*, 1997; 20(4): p. 537-44.

252. Panagiotakos, D.B., Kokkinos, P., et al., *Physical activity and markers of inflammation and thrombosis related to coronary heart disease*. *Prev Cardiol*, 2004; 7(4): p. 190-4.
253. Pannacciulli, N., De Pergola, G., et al., *Effect of family history of type 2 diabetes on the intima-media thickness of the common carotid artery in normal-weight, overweight, and obese glucose-tolerant young adults*. *Diabetes Care*, 2003; 26(4): p. 1230-4.
254. Park, Y.-W., Zhu, S., et al., *The metabolic syndrome. Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. *Archives of Internal Medicine*, 2003; 163: p. 427-436.
255. Pei, D., Chen, Y.D., et al., *Relationship between insulin-mediated glucose disposal by muscle and adipose tissue lipolysis in healthy volunteers*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80(11): p. 3368-72.
256. Pelusi, B., Gambineri, A., et al., *Type 2 diabetes and the polycystic ovary syndrome*. *Minerva Ginecol*, 2004; 56(1): p. 41-51.
257. Pereira, M.A., Jacobs, D.R., Jr., et al., *Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults*. *Am J Clin Nutr*, 2002; 75(5): p. 848-55.
258. Petersen, A.M. and Pedersen, B.K., *The anti-inflammatory effect of exercise*. *J Appl Physiol*, 2005; 98(4): p. 1154-62.
259. Petersen, A.M. and Pedersen, B.K., *The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise*. *J Physiol Pharmacol*, 2006; 57 Suppl 10: p. 43-51.
260. Phillips, B. and Mannino, D.M., *Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease?* *J Clin Sleep Med*, 2007; 3(5): p. 489-94.
261. Pi-Sunyer, F.X., *The relation of adipose tissue to cardiometabolic risk*. *Clin Cornerstone*, 2006; 8 Suppl 4: p. S14-23.
262. Pi-Sunyer, X., Blackburn, G., et al., *Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes:*



- one-year results of the look AHEAD trial. Diabetes Care, 2007; 30(6): p. 1374-83.*
263. Pitts, S.R. and Adams, R.P., *Emergency department hypertension and regression to the mean. Ann Emerg Med, 1998; 31(2): p. 214-8.*
264. Plaisance, E.P. and Grandjean, P.W., *Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. Sports Med, 2006; 36(5): p. 443-58.*
265. Poirier, P., *Healthy lifestyle: even if you are doing everything right, extra weight carries an excess risk of acute coronary events. Circulation, 2008; 117(24): p. 3057-9.*
266. Pomara, F., Russo, G., et al., *Familial history and predictive risk factors to type 2 diabetes: a cross sectional study in young Sicilian subjects of both sexes. Panminerva Med, 2005; 47(4): p. 259-64.*
267. Rahman, M.M. and Laher, I., *Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. Curr Vasc Pharmacol, 2007; 5(4): p. 276-92.*
268. Ramadhani, M.K., Grobbee, D.E., et al., *Lower birth weight predicts metabolic syndrome in young adults: the Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA)-study. Atherosclerosis, 2006; 184(1): p. 21-7.*
269. Rashid, S. and Genest, J., *Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism. Obesity (Silver Spring), 2007; 15(12): p. 2875-88.*
270. Ratner, R.E., *An update on the Diabetes Prevention Program. Endocr Pract, 2006; 12 Suppl 1: p. 20-4.*
271. Rattarasarn, C., Leelawattana, R., et al., *Regional abdominal fat distribution in lean and obese Thai type 2 diabetic women: relationships with insulin sensitivity and cardiovascular risk factors. Metabolism, 2003; 52(11): p. 1444-7.*
272. Rattazzi, M., Puato, M., et al., *C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? J Hypertens, 2003; 21(10): p. 1787-803.*
273. Rauramaa, R., Halonen, P., et al., *Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO Study: a*

- six-year randomized, controlled trial. Ann Intern Med, 2004; 140(12): p. 1007-14.*
274. Reaven, G.M., *Banting Lecture 1988 : Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1988; 37(12): p. 1595-1607.*
275. Reusch, J.E. and Draznin, B.B., *Atherosclerosis in diabetes and insulin resistance. Diabetes Obes Metab, 2007; 9(4): p. 455-63.*
276. Rey, A., Tomi, M., et al., *Dictionnaire historique de la langue française. 1998, Le Robert: Paris. p. 4300.*
277. Ridderstrale, M., Gudbjornsdottir, S., et al., *Obesity and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results from the Swedish National Diabetes Register. J Intern Med, 2006; 259(3): p. 314-22.*
278. Rizzo, M. and Berneis, K., *Low-density lipoprotein size and cardiovascular prevention. Eur J Intern Med, 2006; 17(2): p. 77-80.*
279. Rizzo, M. and Berneis, K., *Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. Qjm, 2006; 99(1): p. 1-14.*
280. Rizzo, M., Berneis, K., et al., *How should we manage atherogenic dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome? Am J Obstet Gynecol, 2008; 198(1): p. 28 e1-5.*
281. Robertson, L.A., Kim, A.J., et al., *Mechanisms linking diabetes mellitus to the development of atherosclerosis: a role for endoplasmic reticulum stress and glycogen synthase kinase-3. Can J Physiol Pharmacol, 2006; 84(1): p. 39-48.*
282. Rosenson, R.S., *Low high-density lipoprotein cholesterol disorders and cardiovascular risk: contribution of associated low-density lipoprotein subclass abnormalities. Curr Opin Cardiol, 2005; 20(4): p. 313-7.*
283. Ross, R. and Janssen, I., *Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. Med Sci Sports Exerc, 2001; 33(6 Suppl): p. S521-7; discussion S528-9.*
284. Rothenbacher, D., Hoffmeister, A., et al., *Physical activity, coronary heart disease, and inflammatory response. Arch Intern Med, 2003; 163(10): p. 1200-5.*

285. Ruderman, N.B., Berchtold, P., et al., *Obesity-associated disorders in normal-weight individuals : some speculations*. International Journal of Obesity, 1982; 6(suppl. 1): p. 151-157.
286. Ruderman, N.B., Chrisholm, D., et al., *The metabolically obese, normal-weight individual revisited*. Diabetes, 1998; 47: p. 699-713.
287. Ruderman, N.B., Schneider, S.H., et al., *The "metabolically-obese", normal-weight individual*. The American Journal of Clinical Nutrition, 1981; 34: p. 1617-1621.
288. Ryan, A.S., Berman, D.M., et al., *Plasma adiponectin and leptin levels, body composition, and glucose utilization in adult women with wide ranges of age and obesity*. Diabetes Care, 2003; 26(8): p. 2383-8.
289. Sacks, F.M., Alaupovic, P., et al., *VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial*. Circulation, 2000; 102(16): p. 1886-92.
290. Sacks, F.M. and Campos, H., *Clinical review 163: Cardiovascular endocrinology: Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal*. J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88(10): p. 4525-32.
291. Sasaki, J.E. and dos Santos, M.G., *The role of aerobic exercise on endothelial function and on cardiovascular risk factors*. Arq Bras Cardiol, 2006; 87(5): p. e226-31.
292. Sato, Y., Nagasaki, M., et al., *Physical exercise improves glucose metabolism in lifestyle-related diseases*. Exp Biol Med (Maywood), 2003; 228(10): p. 1208-12.
293. Satsangi, R.K., Ludwig, J.C., et al., *A novel method for the analysis of platelet-activating factor: direct derivatization of glycerophospholipids*. J Lipid Res, 1989; 30(6): p. 929-37.
294. Saunders, E. and Ofili, E., *Epidemiology of atherothrombotic disease and the effectiveness and risks of antiplatelet therapy: race and ethnicity considerations*. Cardiol Rev, 2008; 16(2): p. 82-8.

295. Scarsella, C., Almeras, N., et al., *Prevalence of metabolic alterations predictive of cardiovascular disease risk in the Quebec population*. Can J Cardiol, 2003; 19(1): p. 51-7.
296. Scheffer, P.G., Teerlink, T., et al., *Increased plasma apolipoprotein C-III concentration independently predicts cardiovascular mortality: the Hoorn Study*. Clin Chem, 2008; 54(8): p. 1325-30.
297. Schwalfenberg, G., *Omega-3 fatty acids: their beneficial role in cardiovascular health*. Can Fam Physician, 2006; 52: p. 734-40.
298. Senti, M., Pedro-Botet, J., et al., *Interaction of family history of atherosclerosis with atherogenic lipid traits in men with non-coronary atherosclerosis*. Clin Chim Acta, 1997; 264(2): p. 193-205.
299. Seppälä-Lindroos, A., Vehkavaara, S., et al., *Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2002; 87(7): p. 3023-3028.
300. Shahar, E., Folsom, A.R., et al., *Associations of fish intake and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with a hypocoagulable profile. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Arterioscler Thromb, 1993; 13(8): p. 1205-12.
301. Sharma, A.M. and Chetty, V.T., *Obesity, hypertension and insulin resistance*. Acta Diabetologia, 2005; 42: p. S3-S8.
302. Sharrett, A.R., Ballantyne, C.M., et al., *Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Circulation, 2001; 104(10): p. 1108-13.
303. Shepard, D.S. and Finison, L.J., *Blood pressure reductions: correcting for regression to the mean*. Prev Med, 1983; 12(2): p. 304-17.

304. Shimomura, I., Funahashi, T., et al., *Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity*. Nat Med, 1996; 2(7): p. 800-3.
305. Shrapnel, W.S., Calvert, G.D., et al., *Diet and coronary heart disease. The National Heart Foundation of Australia*. Med J Aust, 1992; 156 Suppl: p. S9-16.
306. Singh, I.M., Shishehbor, M.H., et al., *High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review*. Jama, 2007; 298(7): p. 786-98.
307. Sjöholm, A. and Nystrom, T., *Endothelial inflammation in insulin resistance*. Lancet, 2005; 365(9459): p. 610-2.
308. Smith, S.C., Jr., Milani, R.V., et al., *Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group II: risk factors*. Circulation, 2004; 109(21): p. 2613-6.
309. Smorawinski, J., Kaciuba-Uscilko, H., et al., *Effects of three-day bed rest on metabolic, hormonal and circulatory responses to an oral glucose load in endurance or strength trained athletes and untrained subjects*. J Physiol Pharmacol, 2000; 51(2): p. 279-89.
310. Song, S.H. and Hardisty, C.A., *Type 2 diabetes mellitus: a high-risk condition for cardiovascular disease irrespective of the different degrees of obesity*. Qjm, 2008.
311. Soufi, M., Sattler, A.M., et al., *Molecular mechanisms involved in atherosclerosis*. Herz, 2002; 27(7): p. 637-48.
312. Sowers, J.R., *Obesity as a cardiovascular risk factor*. Am J Med, 2003; 115 Suppl 8A: p. 37S-41S.
313. St-Onge, M.-P., Janssen, I., et al., *Metabolic syndrome in normal-weight Americans. New definition of the metabolically obese, normal-weight individual*. Diabetes Care, 2004; 27(9): p. 2222-2228.
314. St-Pierre, A.C., Cantin, B., et al., *Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease*. Cmaj, 2005; 172(10): p. 1301-5.

315. Stamler, J., Wentworth, D., et al., *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. *Jama*, 1986; 256(20): p. 2823-8.
316. Starke, A.A., *The influence of diet and physical activity on insulin sensitivity*. *Wien Klin Wochenschr*, 1994; 106(24): p. 768-73.
317. Steinberg, D. and Witztum, J.L., *Lipoproteins and atherogenesis. Current concepts*. *Jama*, 1990; 264(23): p. 3047-52.
318. Steinberg, H.O. and Baron, A.D., *Vascular function, insulin resistance and fatty acids*. *Diabetologia*, 2002; 45(5): p. 623-34.
319. Steinberg, H.O., Tarshoby, M., et al., *Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation*. *J Clin Invest*, 1997; 100(5): p. 1230-9.
320. Steppan, C.M., Bailey, S.T., et al., *The hormone resistin links obesity to diabetes*. *Nature*, 2001; 409(6818): p. 307-12.
321. Succurro, E., Marini, M.A., et al., *Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals*. *Obesity (Silver Spring)*, 2008; 16(8): p. 1881-6.
322. Sugatani, J., Miwa, M., et al., *High-density lipoprotein inhibits the synthesis of platelet-activating factor in human vascular endothelial cells*. *J Lipid Mediat Cell Signal*, 1996; 13(1): p. 73-88.
323. Szmitko, P.E. and Verma, S., *Antiatherogenic potential of red wine: clinician update*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005; 288(5): p. H2023-30.
324. Tai, E.S., Lau, T.N., et al., *Body fat distribution and cardiovascular risk in normal weight women. Associations with insulin resistance, lipids and plasma leptin*. *International Journal of Obesity*, 2000; 24: p. 751-757.

325. Takashima, Y., Sumiya, Y., et al., *Magnitude of the regression to the mean within one-year intra-individual changes in serum lipid levels among Japanese male workers*. J Epidemiol, 2001; 11(2): p. 61-9.
326. Tan, J.T., Tan, L.S., et al., *A family history of type 2 diabetes is associated with glucose intolerance and obesity-related traits with evidence of excess maternal transmission for obesity-related traits in a South East Asian population*. Diabetes Res Clin Pract, 2008; 82(2): p. 268-75.
327. Tanaka, S., Togashi, K., et al., *Is adiposity at normal body weight relevant for cardiovascular disease risk ?* International Journal of Obesity, 2002; 26: p. 176-183.
328. Tanaka, S., Togashi, K., et al., *Sex differences in the relationships of abdominal fat to cardiovascular disease risk among normal-weight white subjects*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004; 28(2): p. 320-3.
329. Taylor, A.J., Arora, N.S., et al., *Conventional, emerging, heredity, lifestyle, and psychosocial coronary risk factors: relationships to subclinical atherosclerosis*. Prev Cardiol, 2006; 9(1): p. 25-32.
330. Tedgui, A. and Mallat, Z., *Anti-inflammatory mechanisms in the vascular wall*. Circ Res, 2001; 88(9): p. 877-87.
331. Tedgui, A. and Mallat, Z., *Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways*. Physiol Rev, 2006; 86(2): p. 515-81.
332. Thompson, P.D., Cullinane, E.M., et al., *Modest changes in high-density lipoprotein concentration and metabolism with prolonged exercise training*. Circulation, 1988; 78(1): p. 25-34.
333. Tilg, H. and Moschen, A.R., *Adipokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity*. Nat Rev Immunol, 2006; 6(10): p. 772-83.
334. Tosiello, L., *Hypomagnesemia and diabetes mellitus. A review of clinical implications*. Arch Intern Med, 1996; 156(11): p. 1143-8.

335. Trayhurn, P. and Wood, I.S., *Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity*. *Biochem Soc Trans*, 2005; 33(Pt 5): p. 1078-81.
336. Tremblay, F., Dubois, M.J., et al., *Regulation of GLUT4 traffic and function by insulin and contraction in skeletal muscle*. *Front Biosci*, 2003; 8: p. d1072-84.
337. Trochim, W.M.K. and Donnelly, J.P., *The Research Methods Knowledge Base*. 2e ed. 2006: Cornell University.
338. Trzebski, A., Tafil, M., et al., *Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension*. *Cardiovasc Res*, 1982; 16(3): p. 163-72.
339. Tsao, P.S. and Cooke, J.P., *Endothelial alterations in hypercholesterolemia: more than simply vasodilator dysfunction*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998; 32 Suppl 3: p. S48-53.
340. Tuomi, T., *Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common?* *Diabetes*, 2005; 54 Suppl 2: p. S40-5.
341. Vaag, A. and Lund, S.S., *Non-obese patients with type 2 diabetes and prediabetic subjects: distinct phenotypes requiring special diabetes treatment and (or) prevention?* *Appl Physiol Nutr Metab*, 2007; 32(5): p. 912-20.
342. Vale, S., *Psychosocial stress and cardiovascular diseases*. *Postgrad Med J*, 2005; 81(957): p. 429-35.
343. Van Hoof, R., Hespel, P., et al., *Effect of endurance training on blood pressure at rest, during exercise and during 24 hours in sedentary men*. *Am J Cardiol*, 1989; 63(13): p. 945-9.
344. Van Horn, L., McCain, M., et al., *The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease*. *J Am Diet Assoc*, 2008; 108(2): p. 287-331.
345. Verma, S., Kuliszewski, M.A., et al., *C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further*



- evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. Circulation, 2004; 109(17): p. 2058-67.*
346. Vila, E. and Salaices, M., *Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005; 288(3): p. H1016-21.*
347. Vitale, C., Miceli, M., et al., *Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. Climacteric, 2007; 10 Suppl 2: p. 16-20.*
348. von Kanel, R., Hong, S., et al., *Association of blood pressure and fitness with levels of atherosclerotic risk markers pre-exercise and post-exercise. Am J Hypertens, 2007; 20(6): p. 670-5.*
349. Vona, M., Rossi, A., et al., *Impact of physical training and detraining on endothelium-dependent vasodilation in patients with recent acute myocardial infarction. Am Heart J, 2004; 147(6): p. 1039-46.*
350. Vouyouka, A.G. and Kent, K.C., *Arterial vascular disease in women. J Vasc Surg, 2007; 46(6): p. 1295-302.*
351. Walldius, G. and Jungner, I., *The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. J Intern Med, 2006; 259(5): p. 493-519.*
352. Walldius, G. and Jungner, I., *Apolipoprotein A-I versus HDL cholesterol in the prediction of risk for myocardial infarction and stroke. Curr Opin Cardiol, 2007; 22(4): p. 359-67.*
353. Walsh, J.H., Bilsborough, W., et al., *Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease. J Appl Physiol, 2003; 95(1): p. 20-5.*
354. Wannamethee, S.G. and Shaper, A.G., *Physical activity in the prevention of cardiovascular disease: an epidemiological perspective. Sports Med, 2001; 31(2): p. 101-14.*

355. Wat, N.M.S., Lam, T.H., et al., *Central obesity predicts the worsening of glycemia in southern Chinese*. International Journal of Obesity, 2001; 25: p. 1789-1793.
356. Watts, G.F., Chan, D.C., et al., *Fish oils, phytosterols and weight loss in the regulation of lipoprotein transport in the metabolic syndrome: lessons from stable isotope tracer studies*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006; 33(9): p. 877-82.
357. Watts, K., Beye, P., et al., *Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents*. J Am Coll Cardiol, 2004; 43(10): p. 1823-7.
358. Wauters, M., Considine, R.V., et al., *Leptin levels in type 2 diabetes: associations with measures of insulin resistance and insulin secretion*. Horm Metab Res, 2003; 35(2): p. 92-6.
359. Wei, M., Kampert, J.B., et al., *Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men*. Jama, 1999; 282(16): p. 1547-53.
360. Whitehead, J.P., Richards, A.A., et al., *Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome*. Diabetes Obes Metab, 2006; 8(3): p. 264-80.
361. WHO, *Physical status : The use and interpretation of anthropometry*. 1995, World Health Organisation: Geneva, Switzerland. p. 462.
362. WHO, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. 1999, World Health Organisation: Geneva, Switzerland.
363. Wildman, R.P., Muntner, P., et al., *The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004)*. Arch Intern Med, 2008; 168(15): p. 1617-24.
364. Wilkinson, I. and Cockcroft, J.R., *Cholesterol, lipids and arterial stiffness*. Adv Cardiol, 2007; 44: p. 261-77.

365. Willcox, B.J., Curb, J.D., et al., *Antioxidants in cardiovascular health and disease: key lessons from epidemiologic studies*. Am J Cardiol, 2008; 101(10A): p. 75D-86D.
366. Wilmore, J.H., Stanforth, P.R., et al., *Heart rate and blood pressure changes with endurance training: the HERITAGE Family Study*. Med Sci Sports Exerc, 2001; 33(1): p. 107-16.
367. Wingard, D.L. and Barrett-Connor, E., *Family history of diabetes and cardiovascular disease risk factors and mortality among euglycemic, borderline hyperglycemic, and diabetic adults*. Am J Epidemiol, 1987; 125(6): p. 948-58.
368. Winkler, K., Hoffmann, M.M., et al., *Apolipoprotein A-II Is a negative risk indicator for cardiovascular and total mortality: findings from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study*. Clin Chem, 2008; 54(8): p. 1405-6.
369. Wolever, T., Barbeau, M.-C., et al., *Guidelines for the nutritional management of diabetes mellitus in the new millennium : a position statement by the Canadian Diabetes Association*. Canadian Journal of Diabetes Care, 1999; 23(3): p. 56-69.
370. Wu, H., Dwyer, K.M., et al., *Dietary fiber and progression of atherosclerosis: the Los Angeles Atherosclerosis Study*. Am J Clin Nutr, 2003; 78(6): p. 1085-91.
371. Yamamoto, Y., Hirose, H., et al., *Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population*. Clinical Science, 2002; 103: p. 137-142.
372. Yang, H. and Kenny, A., *The role of fish oil in hypertension*. Conn Med, 2007; 71(9): p. 533-8.
373. Yang, R. and Barouch, L.A., *Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences*. Circ Res, 2007; 101(6): p. 545-59.

374. Yang, Z., Harrison, C.M., et al., *The role of tobacco smoke induced mitochondrial damage in vascular dysfunction and atherosclerosis*. *Mutat Res*, 2007; 621(1-2): p. 61-74.
375. Yatagai, T., Nagasaka, S., et al., *Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type II diabetes mellitus*. *Metabolism*, 2003; 52: p. 1274-1278.