

Université de Montréal

Titre du mémoire

**CONTRIBUTION DE LA DÉFICIENCE EN LIPOPROTÉINE LIPASE (LPL) AU
PROFIL CARDIOMÉTABOLIQUE LIÉ À L'ADIPONECTINE CHEZ LES
FEMMES**

Par

Yacine Loucif

Programme de maîtrise en sciences biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine

En vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M.Sc.)

en sciences biomédicales

option générale

Avril 2011

Yacine Loucif, 2011

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

CONTRIBUTION DE LA DÉFICIENCE EN LIPOPROTÉINE LIPASE (LPL) AU
PROFIL CARDIOMÉTABOLIQUE LIÉ À L'ADIPONECTINE CHEZ LES FEMMES

présenté par :

Yacine Loucif

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Charles Couillard,
président-rapporteur

Dr Daniel Gaudet
Directeur de recherche

Dre Diane Brisson
Co-directrice de recherche

Dr Paul Poirier
Membre du jury

Résumé

La déficience partielle en lipoprotéine lipase (LPLD) est associée à une augmentation du risque cardiométabolique chez les hommes et les femmes. L'adiponectine, le syndrome métabolique et la ménopause sont des modulateurs importants de ce risque. L'objectif de cette étude était d'évaluer la contribution de l'adiponectine au profil de risque cardiométabolique de femmes porteuses de variants dans le gène LPL connus pour être associés avec la LPLD.

L'échantillon étudié comprenait 568 femmes d'origine canadienne-française, dont 127 avec une LPLD et 441 non LPLD (contrôles). L'influence de l'adiponectine sur le risque associé à la LPLD a été évaluée en utilisant des analyses de régression multiples prenant en compte l'influence du statut ménopausique, des variables anthropométriques, du bilan lipidique, de la glycémie à jeun et du tabagisme.

Les résultats montrent que les niveaux d'adiponectine étaient significativement plus faibles dans les groupes LPLD. La contribution des valeurs faibles d'adiponectine au profil de risque cardiométabolique des sujets LPLD était indépendante du statut ménopausique et de toutes les autres covariables étudiées. Cela suggère que l'adiponectine contribue au profil de risque cardiométabolique chez les femmes porteuses d'une mutation connue pour être associée avec la LPLD.

Mot Clés : Risque cardiométabolique, Déficience en lipoprotéine lipase, Adiponectine, Ménopause

Abstract

The cardiovascular risk significantly increases after menopause. Lipoprotein lipase (LPL) is a key enzyme in the metabolism of triglyceride (TG)-rich lipoproteins which contributes to cardiometabolic homeostasis. Adiponectin is an adipocytokine which also influences the cardiometabolic status. The objective of this study was to evaluate the contribution of plasma adiponectin to the cardiometabolic status of women carrying loss-of-function LPL gene variants (LPLD). A total of 568 French Canadian women (127 LPLD and 441 controls) were included. The association of plasma adiponectin with LPLD was assessed using multiple regression models. Cardiometabolic covariates included anthropometrics, lipids (TG, HDL-C, LDL-C, apo B), fasting glucose and smoking. Mean plasma adiponectin concentration was significantly lower in women with LPLD. Women carrying loss-of function LPL gene mutations also presented a significantly higher risk of coronary artery disease. In conclusion, these results suggest that low plasma adiponectin significantly contributes to the cardiometabolic risk profile of postmenopausal women carrying loss-of-function LPL gene mutations, independently of anthropometrics, lipids and other covariates.

Key words: Cardiometabolic risk, lipoprotein lipase deficiency, adiponectin, menopause.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	iii
TABLE DES MATIÈRES.....	v
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES FIGURES.....	viii
LISTE DES SIGLES, ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES.....	ix
REMERCIEMENTS.....	xii
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
1.1 LE RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE.....	3
1.1.1. <i>Le syndrome métabolique.....</i>	3
1.1.2. <i>La pathophysiologie du syndrome cardiométabolique.....</i>	6
1.2 LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE ET L’HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIE.....	7
1.2.1. <i>La voie exogène.....</i>	8
1.2.2. <i>La voie endogène.....</i>	8
1.2.3. <i>Le transport à rebours du cholestérol.....</i>	9
1.2.4. <i>L’hypertriglycémie.....</i>	10
1.2.5. <i>Les risques associés à l’hypertriglycémie.....</i>	12
1.2.6. <i>L’hypertriglycémie : les avenues thérapeutiques.....</i>	13
1.3 LA DÉFICIENCE EN LIPOPROTEINE LIPASE.....	14
1.4 L’ADIPONECTINE.....	21
1.5 LA MÉNOPAUSE.....	27
CHAPITRE 2 : PROJET DE RECHERCHE.....	30
2.1 OBJECTIF DE L’ÉTUDE.....	30
2.2 CONTRIBUTION PERSONNELLE.....	30
2.3 CONTRIBUTION DE L’ADIPONECTINE AU RISQUE CARDIOMÉTABOLIQUE CHEZ LES FEMMES MÉNOPAUSÉES PORTEUSES D’UNE MUTATION DANS LE GÈNE DE LA LIPOPROTÉINE LIPASE (LPL).....	31
2.3.1 Résumé.....	32
2.3.2 <i>CONTRIBUTION OF ADIPONECTIN TO THE CARDIOMETABOLIC RISK OF POSTMENOPAUSAL WOMEN CARRYING LOSS-OF-FUNCTION LIPOPROTEIN LIPASE GENE MUTATIONS.....</i>	34

2.3.2.1 Abstract.....	35
2.3.2.2 Introduction.....	37
2.3.2.3 Methods.....	38
2.3.2.4 Results.....	40
2.3.2.5 Discussion.....	42
CHAPITRE 3 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	56
BIBLIOGRAPHIE.....	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les critères du NCEP-ATP III utilisés pour le repérage clinique du syndrome métabolique.....	4
Tableau II : Les critères de l'IDF utilisés pour le repérage clinique du syndrome métabolique.....	5
Tableau III : Les caractéristiques des hypertriglycériidémies primaires	11
Tableau IV : Les causes secondaires d'hypertriglycériidémie.....	12
Supplementary Table I: <i>Characteristics of women carrying loss-of-function LPL gene mutations (LPLD) vs. normo-lipidemic controls</i>	53
Supplementary Table II: <i>Proportion of variance (R^2) in cardiometabolic covariates explained by plasma adiponectin concentration in menopausal women with or without LPLD</i>	54
Supplementary Table III: <i>Multivariate analyses assessing the independent association of low adiponectin with LPLD in women</i>	55

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Métabolisme des lipoprotéines.....	7
Figure 2 : Catabolisme des lipoprotéines riches en triglycéride par la lipoprotéine lipase.....	15
Figure 3 : Mécanismes de contrôle et de régulation de la lipoprotéine lipase.....	16
Figure 4 : Plasma d'un patient sans déficience en LPL et d'un patient atteint d'une hyperchylomicronémie familiale.....	18
Figure 5 : Illustration d'un xanthome éruptif et d'une rétine lipémique.....	19
Figure 6 : Variations répertoriées dans le gène de l'adiponectine.....	22
Figure 7 : Les mécanismes d'action de l'adiponectine.....	24
Figure 8 : Recommandations de l' <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> (ACOG) sur l'utilisation de l'hormonothérapie de remplacement.....	29
Supplementary Figure 1: <i>Association of low plasma HDL-cholesterol concentration, hypertriglyceridemia and low plasma adiponectin concentration with LPLD controlling for the menopausal status</i>	51
Supplementary figure 2: <i>Risk (odds ratio) of coronary artery disease (CAD) associated with loss-of-function LPL gene mutations and the menopausal status</i>	52

LISTE DES SIGLES, ABRÉVIATIONS ET SYMBOLES

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AdipoR1	Récepteur 1 de l'adiponectine
AdipoR2	Récepteur 2 de l'adiponectine
AMPK	Adénosine mono phosphate protéine kinase
Apo	Apolipoprotéine
C	Cholestérol
CETP	Protéine de transfert des esters
CRP	Protéine C-réactive
DT2	Diabète de type 2
EL	Lipase endothéliale
HDL	Lipoprotéine de haute densité
HL	Lipase hépatique
HMW	Adiponectine à haut poids moléculaire
HTR	Hormonothérapie de remplacement
HyperapoB	Hyperapobétalipoprotéïnémie
HyperTG	Hypertriglycéridémie
IDF	Fédération internationale de diabète (<i>International Diabetes Federation</i>)
IDL	Lipoprotéine de densité intermédiaire

LCAT	Lécithine cholestérol acyltransférase
LMW	Adiponectine à faible poids moléculaire
LPL	Lipoprotéine lipase
LPLD	Déficiences en lipoprotéine lipase
MCA	Maladie coronarienne athérosclérotique
MCV	Maladie cardiovasculaire
MMW	Adiponectine à moyen poids moléculaire
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III</i> (Lignes directrices nord-américaines)
OR	Rapport de chances (<i>Odds ratio</i>)
PLTP	Protéine de transfert des phospholipides
PPAR	Récepteur activé de prolifération des peroxyosomes
TG	Triglycérides
VLDL	Lipoprotéine de très faible densité

*À mes parents ainsi qu'à toute ma famille qui,
malgré la distance qui nous sépare, ont toujours
été là pour moi et m'ont offert le soutien
nécessaire pour la réalisation de mes projets.*

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier particulièrement mon directeur de recherche, Dr Daniel Gaudet, pour son soutien et pour avoir rendu cette étude possible. Je le remercie encore pour sa rigueur scientifique, son exigence, sa disponibilité et ses encouragements. Pour m'avoir partagé son expérience et ses connaissances, et aussi pour m'avoir accordé le soutien nécessaire durant ces années.

Je remercie Dre Diane Brisson pour avoir initié le projet, pour m'avoir guidé dans les premières étapes de mes travaux et pour m'avoir ouvert les portes de la recherche. Merci à Dre Julie Méthot pour m'avoir fait rire à chaque fois et pour m'avoir permis d'élargir mes connaissances scientifiques.

Je suis très reconnaissant envers l'ensemble des membres du laboratoire pour m'avoir aussi bien accueilli et plus particulièrement envers Nadia Mior pour sa patience, ses nombreux conseils et son aide inestimable.

Finalement, je tiens à remercier particulièrement un membre de ma famille, Oncle Jamel Guimouz, qui au court de toute mon existence a été un modèle de persévérance et de réussite. Merci pour tous tes prestigieux conseils.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les perturbations du métabolisme des lipides, l'obésité abdominale et le diabète de type 2 sont des facteurs associés au risque cardiométabolique. Ces phénomènes tendent à être plus observés chez les femmes avec l'apparition de la ménopause. En effet, plusieurs auteurs rapportent que les femmes ménopausées présentent des taux de lipoprotéines de faible densité (LDL-C) et de triglycérides (TG) plus élevés comparativement aux femmes pré-ménopausées, rejoignant ainsi les hommes sur le plan du risque cardiométabolique (Tremollieres et al., 1999). L'hypertriglycéridémie (hyperTG) est fortement reliée à la détérioration du profil cardiométabolique, augmentant ainsi le risque de maladie cardiovasculaire (MCV) et de diabète de type 2. L'hyperTG peut être causée par une déficience partielle en lipoprotéine lipase (LPL). La déficience partielle en LPL est caractérisée par des perturbations métaboliques qui incluent une hyperTG, un faible taux de lipoprotéine de haute densité (HDL-C) et une détérioration du profil cardiométabolique (Berg et al., 2002). La LPL est présente dans de nombreux tissus, incluant le tissu adipeux. Ce dernier, organe de stockage et de mobilisation des lipides, est aujourd'hui reconnu pour son activité sécrétoire et joue aussi un rôle important dans la détérioration du profil cardiométabolique.

L'adiponectine est une hormone qui est sécrétée par le tissu adipeux. Sa concentration est corrélée positivement avec les concentrations plasmatiques des HDL-C et négativement avec la triglycéridémie, l'obésité et plusieurs autres composantes du risque cardiométabolique, incluant le diabète de type 2 et la MCV (Mangge et al., 2010).

L'adiponectine a des activités anti-athérogéniques et anti-inflammatoires (van de Woestijne et al., 2011).

Depuis une dizaine d'années, la communauté scientifique supporte l'idée que l'inflammation joue un rôle important dans la MCV (Lopez-Jimenez et Cortes-Bergoderi, 2011). Il y a aussi de plus en plus d'évidences que l'inflammation pourrait avoir des effets délétères sur le métabolisme des lipides et des lipoprotéines, et sur l'homéostasie de la paroi endothéliale, dont l'intégrité biologique est nécessaire à la prévention de la MCV (Lopez-Jimenez et Cortes-Bergoderi, 2011). Tous ces éléments peuvent influencer le profil de risque cardiométabolique dans l'ensemble de la population. Il est donc important que les effets associés à la présence simultanée de différents modulateurs du risque cardiométabolique soient mieux documentés afin de préciser les approches préventives et thérapeutiques mises en place. Ces modulateurs de risque cardiométabolique sont encore plus méconnus chez les femmes que chez les hommes. Dans le cadre du présent projet de maîtrise, nous nous sommes ainsi intéressés à la contribution de l'adiponectine plasmatique au profil cardiométabolique de femmes porteuses d'une mutation associée à une déficience partielle en LPL (LPLD).

Ce projet a permis la rédaction d'un article scientifique qui a été publié dans la revue *Menopause*.

1.1. Le risque cardiométabolique

Le risque cardiométabolique est défini comme étant le risque global de maladie cardiovasculaire (MCV) résultant de la présence de facteurs de risques traditionnels [concentrations en cholestérol contenu dans les lipoprotéines de faible densité qui sont élevées (LDL-C élevées), tabagisme,...] combinée aux éléments du syndrome métabolique (Despres et al., 2008). Le risque cardiométabolique inclut ainsi plusieurs facteurs dont l'obésité viscérale, l'hypertriglycéridémie (hyperTG), les concentrations en cholestérol contenu dans les lipoprotéines de haute densité qui sont faibles (HDL-C faible), l'hypertension artérielle et l'intolérance au glucose (Grassi et al., 2009). Le risque cardiométabolique a suscité beaucoup d'intérêt au cours des dernières années. Plusieurs raisons justifient cet intérêt, dont l'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique dans plusieurs populations du monde (Ford et Giles, 2003).

1.1.1. Le syndrome métabolique

Gerald Reaven fut le premier à définir le syndrome métabolique en 1988 en le nommant le syndrome X (Reaven, 1988). À cette époque, Reaven définissait le syndrome X par l'association d'une hypertension artérielle, d'une intolérance au glucose, d'un taux élevé de triglycérides (TG) et d'un faible taux de HDL-C (Reaven, 1983). Depuis, d'autres définitions ont été proposées dont celle de l'*Adult Treatment Panel* (ATP III) du *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (2002), selon laquelle le syndrome métabolique se définit par un score de points basé sur la présence de cinq critères (1 point/critère).

Selon cette définition, un syndrome métabolique est présent lorsqu'il y a un score de 3/5 ou plus, qu'il y ait ou non présence de diabète (tableau I).

Tableau I : Les critères du NCEP- ATP III utilisés pour le repérage clinique du syndrome métabolique

Facteur de risque	Seuil utilisé
Obésité Abdominale (Tour de taille)	
Homme	> 102 cm
Femme	> 88 cm
Triglycéridémie	>1,7 mmol/L
HDL-C	
Homme	<1,0 mmol/L
Femme	<1,3 mmol/L
Tension artérielle	≥ 130/85 mm Hg
Glycémie à jeun	5,7 – 7,0 mmol/L

Données tirées du NCEP-ATP III: *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.2001.Circulation 106(25): p.3143-3421.*

Plus récemment l'*International Diabetes Federation*, réuni en mai 2005 à Berlin, a proposé de revoir cette définition et l'a remplacée par une triade où l'augmentation du tour de taille (>94 cm chez l'homme et >80 cm chez la femme) est un pré requis (Alberti et al., 2005).

Tableau II: Les critères de l'IDF utilisés pour le repérage clinique du syndrome métabolique

Facteur de risque	Seuil utilisé
Obésité Abdominale (Tour de taille)	
Homme	≥ 94 cm
Femme	≥ 80 cm
Triglycéridémie	≥1,7 mmol/L
HDL-C	
Homme	<1,03 mmol/L
Femme	<1,29 mmol/L
Tension artérielle	≥ 130/85 mm Hg
Glycémie à jeun	≥5,7 mmol/L

Données tirées de l'*International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2006*; http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf

Plusieurs autres définitions ont été proposées par la suite. Bien qu'il n'y ait pas encore de consensus entre les différentes organisations à l'égard des critères cliniques permettant de diagnostiquer le syndrome métabolique et ses causes sous-jacentes, la communauté médicale est relativement en accord sur les perturbations cardiométaboliques qui lui sont associées. Parmi celles-ci, on retrouve, entre autres, la présence d'une perturbation de

l'homéostasie du glucose et de l'insuline, une dyslipidémie athérogène, une augmentation de la tension artérielle et un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique (Eckel et al., 2005).

1.1.2. La pathophysiologie du syndrome cardiométabolique

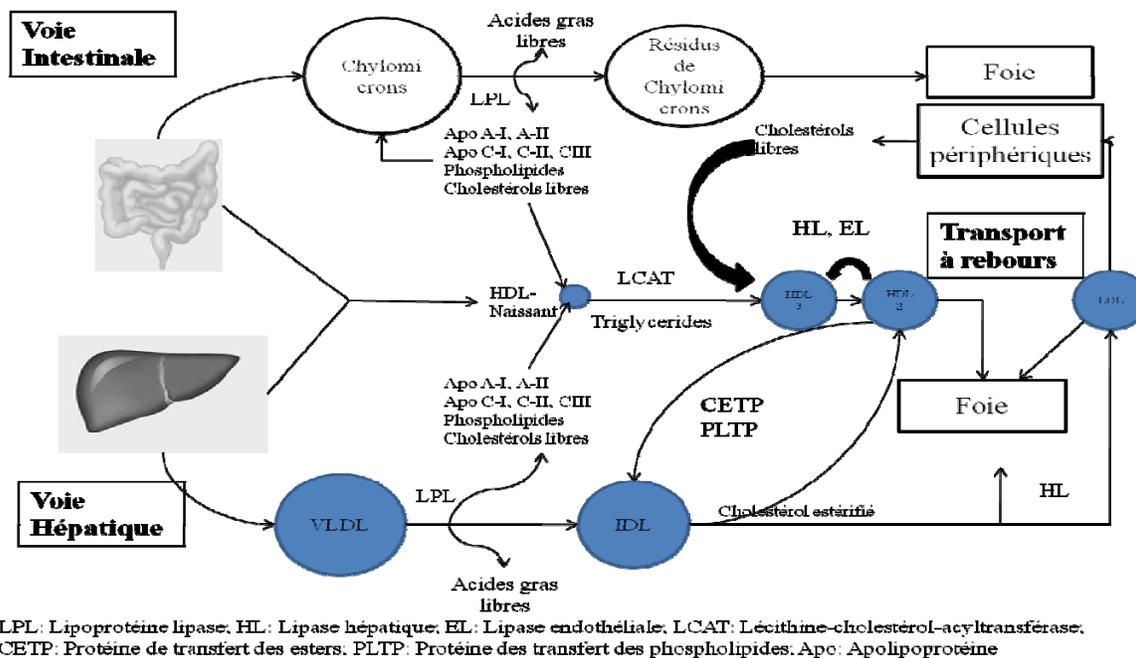
Bien qu'il y ait une variété de perturbations métaboliques, génétiques, inflammatoires et vasculaires connues qui font partie de la chaîne d'évènements conduisant au développement du syndrome cardiométabolique (Erbay et al., 2007; Stehouwer et al., 2008; Tsai et al., 2007), les mécanismes précis qui en modulent le risque ne sont pas encore totalement élucidés. Il est bien connu que l'obésité abdominale et l'augmentation du stockage en TG jouent un rôle majeur dans l'augmentation du risque cardiométabolique (Erbay et al., 2007). L'insulinorésistance y jouerait aussi un rôle central (Einhorn et al., 2003). La relation entre l'obésité abdominale et l'insulinorésistance est toutefois matière à débat entre les communautés scientifiques. Certains tendent à croire que l'obésité abdominale est la cause d'un syndrome métabolique, d'un pré-diabète et d'un diabète chez un individu (Grundy, 2006). D'autres pensent plutôt que l'insulinorésistance est la cause principale d'un pré-diabète (Einhorn et al., 2003). Cependant la plupart sont d'accord pour dire que l'obésité abdominale et l'insulinorésistance conduisent à une augmentation du risque cardiométabolique (Hoerger et Ahmann, 2008). D'autres facteurs peuvent être impliqués, (Barnes et al., 2007) dont la suractivité du système immunitaire qui peut conduire à une accumulation de macrophages et d'autres cellules inflammatoires dans le tissu adipeux (Hotamisligil, 2006). Enfin, différents variant géniques, des habitudes de vie, l'âge et le sexe, sont des

éléments qui influencent aussi significativement le risque cardiométabolique et les perturbations qui lui sont associées (Grassi et al., 2009).

1.2. Le métabolisme lipidique et l'hypertriglycéridémie

Le métabolisme lipidique est une variable majeure du risque cardiométabolique. De part son alimentation, l'homme absorbe une grande quantité de lipides. De plus, pour ses besoins, le métabolisme en produit. À l'état physiologique, le métabolisme lipidique permet la distribution de ces lipides à travers l'organisme par trois voies: la voie exogène (ou intestinale), la voie endogène (ou hépatique) et le transport à rebours du cholestérol (figure 1).

Figure 1 : Métabolisme des lipoprotéines



Tiré du livre: Encyclopedia of heart disease (Source: Ridker, P.M., Genest, J., et Libby, P. (2001). *Risk Factors for Atherosclerotic Disease. Heart Disease*, 6^{ème} édition, p. 1015.)

1.2.1. La voie exogène

Les lipides apportés à l'organisme par l'alimentation et qui sont emmenés à l'intestin sont appelés lipides exogènes (Knott et al., 1985). Une diète normale procure à l'organisme de 250 à 300 mg de cholestérol par jour (Huff, 2003). Les entérocytes en incorporent environ 50% dans les chylomicrons (Levy et Menard, 2000), le reste étant éliminé par le corps. Les entérocytes synthétisent les différentes apolipoprotéines qui se retrouvent à la surface des chylomicrons (Chen et al., 1987) incluant l'apolipoprotéine B48, qui diffère de l'apolipoprotéine B100 hépatique par l'absence d'un fragment dans la portion N-terminale de la protéine (Black, 2007). Ces chylomicrons vont contribuer au transport entéro-hépatique des lipides. La première étape du catabolisme des chylomicrons est l'hydrolyse par la LPL (Steiner, 1972). Les TG des chylomicrons seront alors hydrolysés et captés par les tissus périphériques pour y être stockés au niveau du tissu adipeux ou dégradés à des fins énergétiques au niveau musculaire. Même si les chylomicrons sont appauvris à la suite de leur hydrolyse, ils conservent tout de même leur statut de lipoprotéines. Ils sont maintenant appelés des résidus de chylomicrons (Olivecrona et Olivecrona, 1998). Ces résidus sont ensuite apportés au foie.

1.2.2. La voie endogène

Le foie constitue l'organe central de la gestion du métabolisme et du transport des lipides dans l'organisme (Davis, 1999). Il prend en charge les lipides résiduels d'origine intestinale et les intègre dans de nouvelles lipoprotéines, les VLDL, afin de les redistribuer aux tissus périphériques (Davis, 1999). C'est également dans les cellules

hépatiques que l'ARNm de l'apo B100 est excrétée hors du noyau de ces cellules (Taghibiglou et al., 2000) pour être incorporées aux VLDL naissantes (Davis, 1999). La LPL est responsable du catabolisme des VLDL principalement situées dans les tissus adipeux et musculaires (Brunzell et Deeb, 2001). Entre 30 et 40% des VLDL circulantes sont hydrolysées par la LPL et transformées en lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) (Zambon et al., 2003). Les VLDL résiduelles sont retournées au foie. Normalement, 70% des IDL sont retournées au foie alors que les 30% restant sont hydrolysées en LDL par l'action de la lipase hépatique (Olofsson et Boren, 2005). Le processus catabolique de transformation des VLDL en IDL puis en LDL libère des acides gras libres qui seront captés par les muscles squelettiques, le foie ou le tissu adipeux. Les LDL sont les principaux transporteurs de cholestérol dans la circulation sanguine (Charlton-Menys et Durrington, 2008). Les particules LDL en circulation vont être captées par les récepteurs des LDL qui reconnaissent l'apolipoprotéine B100 à la surface. Cette étape est le début d'une série d'évènements qui mènera à la dégradation des LDL. Le cholestérol libre peut servir de constituant membranaire pour la cellule, il peut être stocké ou il peut simplement quitter la cellule via des lipoprotéines de haute densité (HDL-C) (Charlton-Menys et Durrington, 2008).

1.2.3. Le transport à rebours du cholestérol

Le transport à rebours est la voie métabolique des HDL. La première étape de synthèse de ces lipoprotéines est effectuée dans le foie et dans le petit intestin qui fabriquent des petites particules discoïdales et appauvries en cholestérol (Lewis et Rader, 2005). Ces HDL naissantes sont formées d'une monocouche de phospholipides et des apo AI, AII et

AIV. Elles ne demeurent toutefois pas très longtemps sous cette forme. En effet, elles accumulent le cholestérol non estérifié provenant des membranes cellulaires des tissus (muscle, foie, etc) ou des lipoprotéines (Lewis et Rader, 2005). À ce stade, les particules HDL sont appelées HDL₃. Ces particules continuent d'acquérir du cholestérol libre, en combinaison avec l'activité de la LCAT (*lecithin-cholesterol acyltransferase*), jusqu'à atteindre leur taille maximale (Yokoyama, 2006). À ce stade, on parle de HDL₂. Le catabolisme des HDL se fait par la suite au niveau du foie.

1.2.4. L'hypertriglycéridémie

Les taux normaux de TG se situent aux environs de 0,45 à 1,7 mmol/l (Brunzell et Deep, 2001). L'hyperTG se caractérise par des valeurs élevées de TG associées à des valeurs le plus souvent abaissées d'HDL-C et des valeurs normales de LDL-C et parfois même abaissées (Brunzell, 2007). Elle est due à une augmentation des concentrations plasmatiques d'une ou des deux lipoprotéines riches en TG qui sont les VLDL et les chylomicrons (Ferns et al., 2008). Les facteurs à son origine peuvent être primaires (génétiques) ou secondaires (habitude de vie, maladie, médicament, etc) ou une combinaison des deux (Brunzell, 2007). L'hyperTG peut résulter d'un défaut dans les voies intestinale (hyperchylomicronémie) ou hépatique (hyperTG endogène) du métabolisme lipidique ou dans les deux (hyperTG mixte, hyperlipidémie mixte ou dysbêtalipoprotéinémie) (Brewer et al., 1983; Hopkins et al., 2003) (tableau III).

Tableau III : Les caractéristiques des hypertriglycéridémies primaires

Type	Type selon Fredrickson	Lipoprotéines élevées
Hyperchylomicronémie	I	++ Chylomicrons
Hyperlipidémie mixte	IIb	++ VLDL+ LDL-C
Dysbétalipoprotéïnémie	III	++ IDL
Hyper TG endogène	IV	++ VLDL
HyperTG mixte	V	++ Chylomicrons+ VLDL

Tiré du livre: *Encyclopedia of heart disease.*, M. Gabriel Khan., Page 323 édition 2005

Une déficience en LPL due à la présence de variants géniques est une cause génétique importante de l'hyperTG. Cependant il existe d'autres causes génétiques qui peuvent conduire à une hyperTG comme certaines mutations déficientes que l'on retrouve par exemple dans les gènes des ApoC-II, apoC- III (Bijvoet et al., 1993), ou de l'apoA-V (Kao et al., 2003). Les concentrations plasmatiques en TG peuvent aussi être influencées par de nombreux facteurs secondaires, tels que le diabète, l'obésité et l'alcool (tableau IV).

Tableau IV : Les causes secondaires d'hypertriglycéridémie

	Cholestérol	LDL-C	HDL-C	TG
Diabète	++	++	--	++
Insuffisance Rénale Chronique	++	++	--	++
Abus d'alcool	±	±	++	++
Obésité	++	++	±	++
Médication				
_ Inhibiteur de protéase HIV	++	++	--	++
_ Bêta bloquant			--	++
_ Corticostéroïdes	±	±	±	++

Tiré du livre: *Encyclopedia of heart disease.*, Page 324 édition 2005

1.2.5. Les risques associés à l'hypertriglycéridémie

Bien qu'il y ait une grande variabilité dans les mesures des taux plasmatiques de TG, que ce soit inter ou intra-individuel, il reste que la mesure des TG est un marqueur cliniquement important du risque d'une MCV. L'association entre l'hyperTG et la MCV est toutefois controversée (Austin et al., 1998). Des études ont montré que l'association entre les TG et la MCV est observée seulement lorsqu'il y a ajustement pour la concentration des HDL-C, et que par conséquent, la triglycéridémie ne serait pas un prédicteur indépendant de la MCV (Fager et al., 1981; Goldstein et al., 1973). Cependant, une méta analyse réalisée à partir de 6 études sur les taux de TG et leurs conséquences sur les événements cardiovasculaires a révélé qu'il y aurait une augmentation significative du risque coronarien chez les femmes et les hommes hypertriglycéridémiques et cela, même après ajustement pour les niveaux de HDL-C (Hokanson et Austin, 1996). De plus, chez les femmes âgées de plus de 50 ans,

l'hyperTG confèrerait un risque de maladie coronarienne (Hokanson et Austin, 1996). Une autre étude a aussi révélé que chez les sujets hyperTG, le risque d'avoir une maladie coronarienne serait deux fois plus élevé (Hopkins et al., 2003).

1.2.6. *L'hypertriglycéridémie : les avenues thérapeutiques*

Différentes approches peuvent permettre d'abaisser la triglycéridémie en deça des seuils cliniques souhaitables. Souvent la perte de poids et l'exercice feront en sorte que les médicaments ne seront pas nécessaires (Labib, 2003). D'autres part, chez les patients qui souffrent d'une hyperTG dont la cause est l'abus d'alcool, la cessation de la consommation d'alcool fera généralement en sorte de régler le problème (Erkelens et Brunzell, 1980). Lorsque les médicaments sont nécessaires, les fibrates permettent souvent des réductions de taux de TG allant jusqu'à 30% (Staels et al., 1998). Combinée à une perte de poids et à l'exercice, l'anomalie peut la plupart du temps être ainsi corrigée.

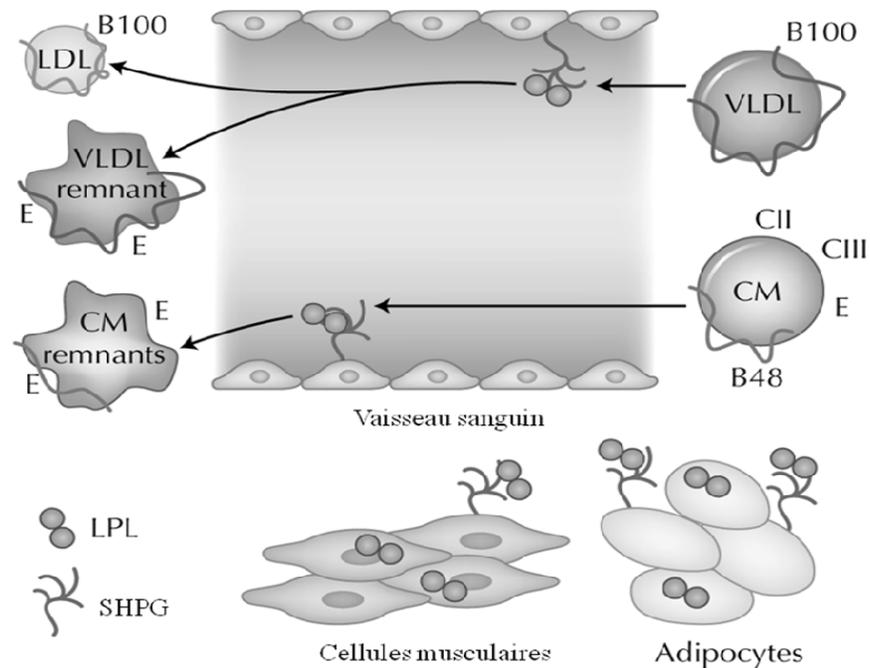
Actuellement il n'existe toutefois pas de traitement pharmacologique permettant de normaliser la triglycéridémie pour les personnes qui souffrent d'une déficience complète en LPL. Certaines stratégies sont cependant disponible et permettent de réduire les risques associés dans une certaine mesure (restriction de l'apport lipidique dans l'alimentation, utilisation d'autres gras à chaîne longue, orlistat,...) et d'autres sont en cours d'études (Gaudet et al., 2010).

1.3. La déficience en lipoprotéine lipase

La LPL est l'enzyme clés du métabolisme des lipoprotéines riches en TG. Elle appartient à la famille des lipases humaines, qui comprend aussi la lipase hépatique (HL), la lipase pancréatique (Auwerx et al., 1992) et la lipase endothéliale (Jaye et al., 1999). Le gène de la LPL est localisé sur le chromosome 8 (8p22). Il comporte 10 segments codants et transcrit une protéine comptant 448 acides aminés à maturité (475 avant clivage). Cette protéine est synthétisée au niveau de nombreux tissus, incluant les tissus adipeux, musculaires et cardiaques (Braun et Severson, 1992; Camps et al., 1990). Son activité biologique réside à la surface luminale des capillaires sanguins où elle s'accroche au sulfate d'héparine des protéoglycans de l'endothélium et catalyse l'hydrolyse des TG transportés par les chylomicrons et les VLDL (Braun et Severson, 1992) (figure 2).

Le rôle premier de la LPL est d'hydrolyser les TG des lipoprotéines en acides gras libres pour que ces derniers soient utilisés comme source d'énergie pour les muscles ou pour le stockage dans le tissu adipeux (Henderson et al., 1999).

Figure 2 : Catabolisme des lipoprotéines riches en triglycéride par la lipoprotéine lipase

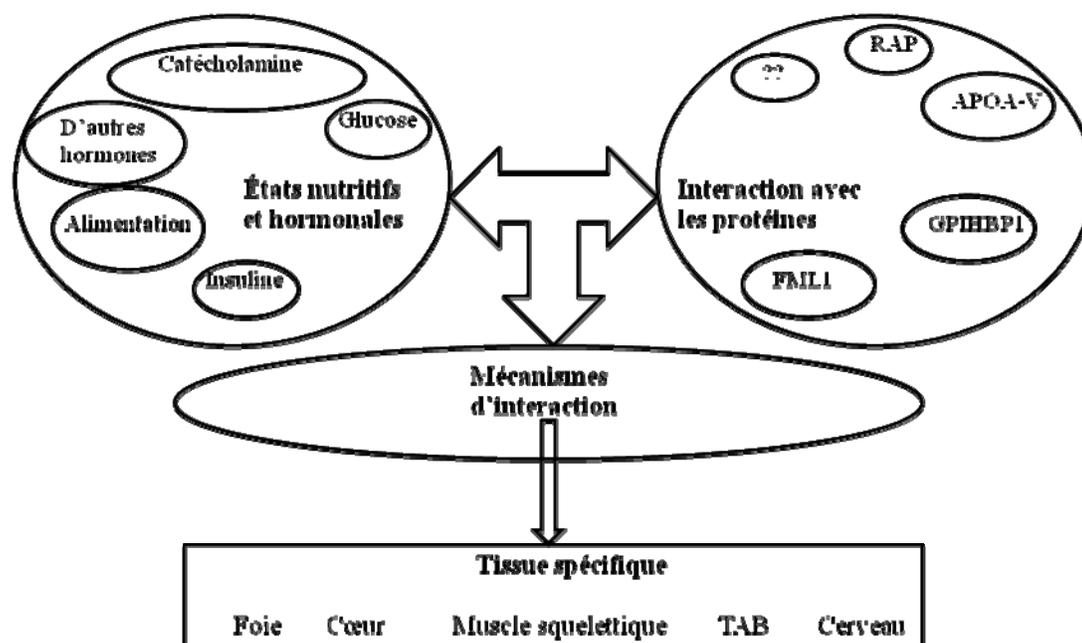


SHPC: Sulfate d'héparine des protéoglycans; CM : Chylomicrons; LPL : Lipoprotéine lipase; B-48 : Apolipoprotéine B-48; C-II : Apolipoprotéine C-II; C-III : Apolipoprotéine C-III; E : Apolipoprotéine E.

Tiré de: Otarod and Golberg /*Clinical Trials and Their Interpretations* 5(2006) 335-342

L'activité enzymatique de la LPL est régulée de manière complexe en réponse à des besoins énergétiques et aux changements hormonaux spécifiques selon chaque type de tissu. Ainsi la régulation de la LPL est soumise à un système de contrôle localisé qui permet une répartition appropriée selon les besoins de chaque tissu (figure3). L'apo C-II, qui est présente à la surface des apolipoprotéines riches en TG, va servir comme cofacteur essentiel à l'activité enzymatique de la LPL (Olivecrona et Beisiegel, 1997).

Figure 3 : Mécanismes de contrôle et de régulation de la lipoprotéine lipase



RAP: Récepteur associé au protéines. APOA-V: Apolipoprotéine A-V. GPIIIBP1: Glycosylphosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1. FAMIL: Facteur de maturation de la lipase. TAB: Tissu adipeux Blanc.

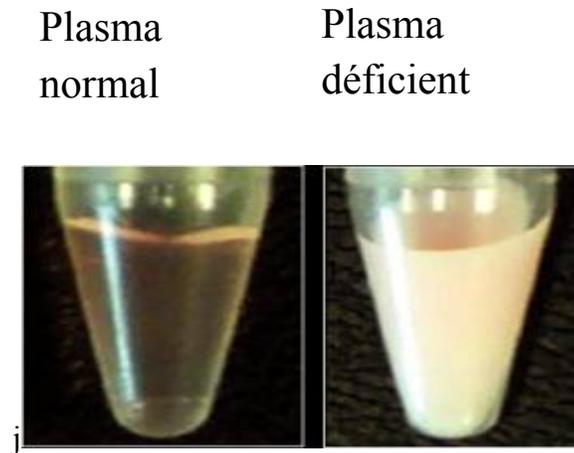
Tiré de: Wang and Eckel /*Amer J Physiol Endocrinol Metab* (2009) 270-288

Une déficience en LPL peut conduire à l'expression d'une hyperTG. Il y a quelques centaines de variations dans le gène de la LPL qui ont été associées à une déficience enzymatique (Gilbert et al., 2001). Certaines de ces variations génétiques sont plus présentes au Québec que dans le reste du monde et jusqu'à 100 fois plus dans certaines régions du Québec (De Braekeleer et Gauthier, 1996). Leur fréquence allélique s'y situe aux environs de 2 à 5 % (Reymer et al., 1995; Samuels et al., 2001). À l'état homozygote, certaines de ces mutations provoquent une déficience complète de la LPL, c'est le cas notamment des mutations P207L, D250N et la G188E (De Braekeleer et al.,

1991). Alors qu'à l'état hétérozygote, la perte d'activité enzymatique qui leur est associée est d'environ 50% (Murthy et al., 1996). Hormis ces mutations, d'autres mutations sont aussi présentes au Québec. Parmi elles, se trouvent la D9N et la N291S (Wittrup et al., 1997). À l'état homozygote, la perte d'activité enzymatique qui leur est associée est d'environ 40 à 60% (Murthy et al., 1996), alors qu'à l'état hétérozygote, ces mutations présentent une perte de l'activité enzymatique de l'ordre de 10 à 30% (Murthy et al., 1996).

Les signes cliniques d'une déficience complète en LPL peuvent être chroniques ou épisodiques. Lorsque la maladie cause des manifestations cliniques, on parle de syndrome de chylomicronémie (type I). Ce syndrome se caractérise par la présence d'un ou de plusieurs symptômes dont des douleurs abdominales avec ou sans pancréatite, des paresthésies, de la dyspnée, une diminution de la mémoire des faits récents et le « *flushing* » qui se caractérise par des bouffées congestives (Chait et Brunzell, 1992). La pancréatite est la manifestation majeure de l'hyperchylomicronémie, bien qu'elle ne se manifeste pas dans tous les cas. Un autre signe clinique est l'aspect de crème de tomate du sang et un plasma lactescent, comme le montre la figure 4.

Figure 4 : Plasma d'un patient sans déficience en LPL et d'un patient atteint d'une hyperchylomicronémie familiale



(Tiré du livre **Les dyslipoprotéines. L'approche clinique 3ème édition 2007** avec autorisation de l'auteur).

Les autres signes cliniques qui caractérisent ce syndrome sont la rétine lipémique, les xanthomes éruptifs (figure 5), l'hépatomégalie et la splénomégalie (Brunzell, 2007). Les trois premiers signes apparaissent de façon intermittente. Les xanthomes éruptifs apparaissent comme une éruption cutanée, résultat de l'accumulation de chylomicrons dans la peau (Brunzell, 2007), tandis que la rétine lipémique réfère à l'apparence blanchâtre des vaisseaux rétiniens et est due aux chylomicrons circulant (figure 5). L'hépatomégalie et la splénomégalie reflètent l'engorgement de ces organes par les chylomicrons (Brunzell, 2007).

Figure 5 : Illustration d'un xanthome éruptif et d'une rétine lipémique



Tiré du livre **Les dyslipoprotéines. L'approche clinique 3ème édition 2007** avec autorisation de l'auteur.

La déficience partielle en LPL, quant à elle, n'est pas associée à un syndrome de chylomicronémie. Les patients sont souvent asymptomatiques (Murthy et al., 1996). Cependant la déficience partielle en LPL peut être associée à un risque cardiovasculaire (Wittrup et al., 1997). Une méta-analyse a rapporté qu'une déficience partielle en LPL augmente de deux fois le risque d'avoir une MCV chez les européens d'origine caucasienne (Hokanson, 1999). Au Québec, la déficience partielle en LPL est dans la majorité des cas associée à certaines mutations bien documentées dans le gène de la LPL (Julien et al., 1998). Parmi ces mutations se retrouve la D9N qui a été associée avec une hyperTG, un faible taux d'HDL-C, des particules LDL-C denses et une augmentation du risque d'une MCV (van Bockxmeer et al., 2001). Une méta-analyse réalisée par Wittrup et al en 1999, a montré que la mutation D9N conduit à une augmentation de 20% des taux de TG, une diminution des taux d'HDL-C et une augmentation d'une fois et demie du risque d'ischémie cardiaque (Wittrup et al., 1999). La mutation N291S, qui est aussi

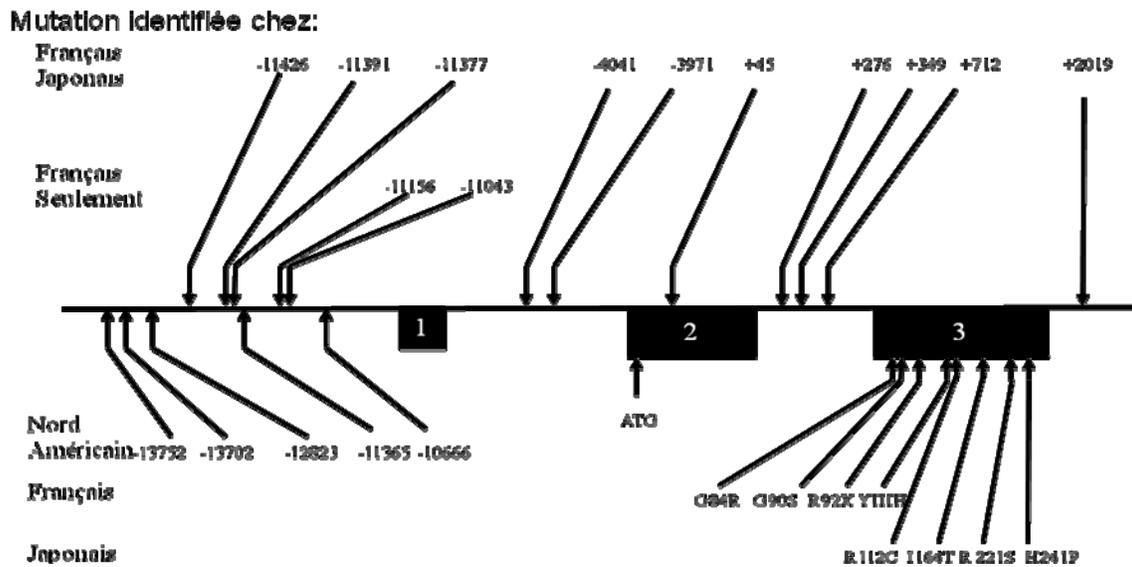
présente au Québec a été associée à une augmentation d'environ 31% des taux de TG et à une diminution de 0,12 mmol/l des taux d'HDL-C (Wittrup et al., 1999). Toutefois, la mutation N291S n'a pas été associée avec une augmentation d'une MCV dans la population en générale (Wittrup et al., 1999). Par contre, les femmes pourraient être plus affectées que les hommes (Hokanson, 1999). Une étude a révélé que les femmes porteuses de la mutation N291S ont un risque cérébrovasculaire deux fois plus élevés que les non porteuses (Wittrup et al., 2000). Cependant, les mutations D9N et N291S aussi ont été trouvées chez des personnes normo-lipidiques dans la population en générale (Fisher et al., 1997). Ce qui démontre que d'autres facteurs tel que l'environnement, les habitudes de vie, ou d'autres facteurs génétiques influencent le phénotype observé.

Certaines mutations présentes dans le gène de la LPL vont plutôt en augmenter l'activité. C'est le cas notamment de la mutation S447X qui a été associée à un clivage prématuré de l'enzyme, à des taux de HDL plus élevés, à une tension artérielle diastolique abaissée, et à un risque coronarien diminué (Clee et al., 2001). Chez les patients qui ont une déficience complète de la LPL, une thérapie génique utilisant le variant LPL S447X est actuellement en cours d'essai et laisse entrevoir des bons résultats (Gaudet et al., 2010).

1.4. L'adiponectine

L'adiponectine est une protéine sécrétée par le tissu adipeux qui a été associée à chaque composante du risque cardiométabolique, y compris l'hyperTG. L'adiponectine est impliquée dans les processus de régulation de l'inflammation, du métabolisme des lipides et d'une MCV (Beltowski et al., 2008; Karbowska et Kochan, 2006; Mao et al., 2006). Cette protéine, connue aussi sous le nom de Acrp30 (Scherer et al., 1995), APM1 (Maeda et al., 1996), AdipoQ (Hu et al., 1996), et GBP28 (Nakano et al., 1996), est constituée de 247 acides aminés (30kDa). Le gène APM1 codant pour l'adiponectine est situé sur l'extrémité du bras long du chromosome 3, une région qui a été fortement liée au diabète de type 2, à l'infarctus du myocarde et au syndrome métabolique (état pré diabétique) dans plusieurs populations (française, japonaise, indo-mauricienne, américaines d'origine européenne, hispanique et noire) (Daimon et al., 2003; Mackevics et al., 2006; Schwarz et al., 2006; Vimalaswaran et al., 2008). Le gène s'étale sur 16kb et est composé de 3 exons (Takahashi et al., 2000). Certaines mutations ont été identifiées dans des populations d'Europe, d'Amérique du Nord et du Japon (Ouchi et al., 2001) comme le montre la figure 6.

Figure 6 : Variations répertoriées dans le gène de l'adiponectine



1, 2, 3 : Régions exoniques du gène de l'adiponectine

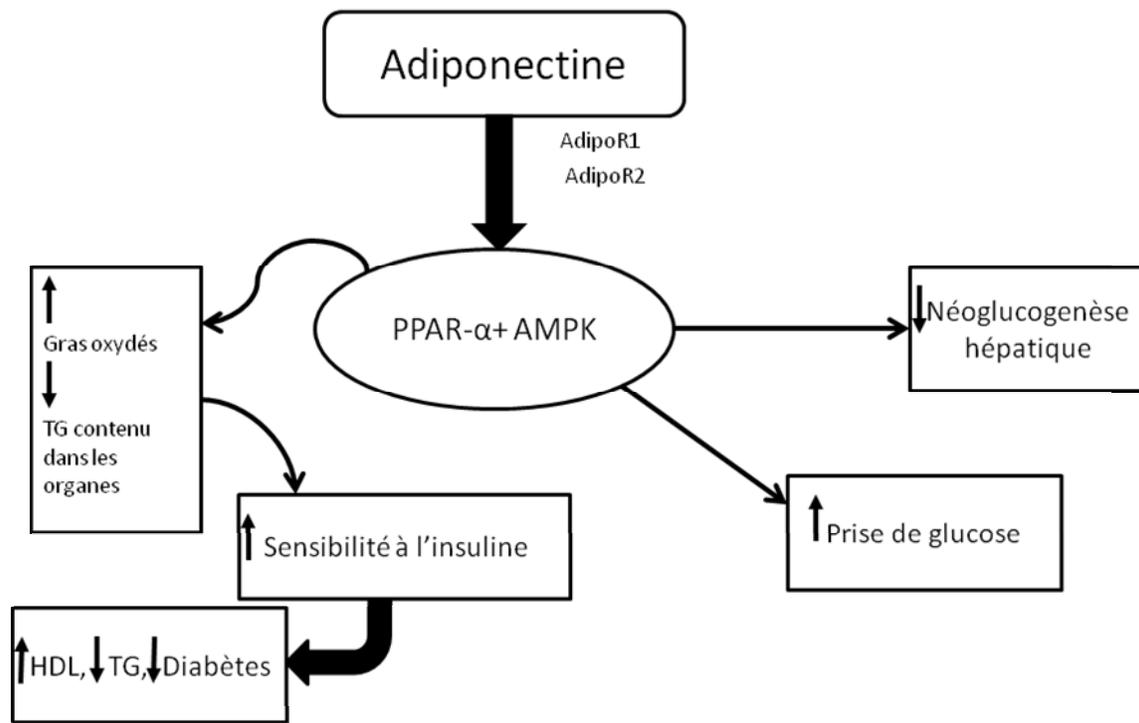
Tiré de: *Gable et al., 2006/ Atherosclerosis 188; 231-244.*

L'adiponectine est sécrétée principalement par les tissus adipeux brun et blanc. Il a toutefois été rapporté qu'elle peut aussi être produite par d'autres types de tissus comme le foie, le tissu musculaire, le placenta et le tissu osseux (Nishida et al., 2007). L'adiponectine est présente dans le plasma sous 3 formes : adiponectine à faible poids moléculaire (trimère) (LMW) constituée de trois monomères fortement collés au domaine globulaire de l'adiponectine; adiponectine à moyen poids moléculaire (hexamère) (MMW); et adiponectine à haut poids moléculaire (multimérique) (HMW) constituée de huit monomères et plus (Giannessi et al., 2007). Des études ont rapporté que le ratio

d'adiponectine est de 40-50% pour HMW, 25-35% pour MMW et 25% pour le LMW (Ebinuma et al., 2006).

L'adiponectine peut se lier à 3 récepteurs connus pour activer la réponse biologique, le récepteur-1 de l'adiponectine (AdipoR1) trouvé dans le tissu musculaire; *le récepteur-2 de l'adiponectine* (AdipoR2) trouvé principalement sur le tissu hépatique; et la *T-cadherine*, trouvée principalement sur la paroi endothéliale des vaisseaux et sur les cellules des muscles lisses (Hug et al., 2004; Takeuchi et al., 2007). L'activation des récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 augmente l'activation des adénosines mono phosphate protéine kinase (AMPK) (Tomas et al., 2002). L'activation de l'AMPK est considérée comme un des rôles primaires de l'adiponectine, stimulant ainsi la prise de glucose, l'augmentation de la sensibilité de l'insuline et la diminution de la néoglucogenèse hépatique (figure 7) (Gable et al., 2006). L'adiponectine active aussi les voies du PPAR- α (Récepteur activé de prolifération des peroxyosomes- α) un autre mécanisme par lequel la régulation du glucose se produit (Maeda et al., 2001).

Figure 7 : Les mécanismes d'action de l'adiponectine



Tiré de: *Gable et al., 2006/ Atherosclerosis 188; 231-244.*

AdipoR1= récepteur-1 de l'adiponectine; AdipoR2= récepteur-2 de l'adiponectine. AMPK = Adénosine mono phosphate protéine kinase; PPAR- α = Récepteur activé de prolifération des peroxyosomes- α ; HDL= Lipoprotéine de haute densité; TG= Triglycéride.

Une hypoadiponectinémie a été associée à un risque de maladie coronarienne athérosclérotique (MCA) et à une augmentation du taux de mortalité chez les patients qui sont à risque d'accidents vasculaires d'origine ischémique et d'infarctus de myocarde (Efstathiou et al., 2005; Pischon et al., 2004). L'adiponectine a des propriétés anti-athérogènes et anti-inflammatoires (Goldstein et Scalia, 2004). Elle augmente aussi la vasodilatation (Tan et al., 2004) et joue un rôle dans le remodelage tissulaire cardiaque

après ischémie (Ishikawa et al., 2003). La concentration plasmatique en adiponectine est inversement corrélée à celle de la protéine C réactive (CRP) (Ouchi et al., 2003). Ces effets sont sans doute en partie dus au fait que l'adiponectine diminue la transformation des macrophages en cellules spumeuses dans la plaque d'athérome (Ouchi et al., 2001).

L'hypoadiponectinémie serait par ailleurs un facteur de risque d'hypertension artérielle (Iwashima et al., 2004). Elle a en plus été associée à l'obésité (Arita et al., 1999). L'administration d'adiponectine à des souris lipodystrophiques ou obèses diminue les concentrations plasmatiques en acides gras et en TG (Combs et al., 2004). Une étude au laboratoire a montré que des souris déficientes en adiponectine deviendraient résistantes à l'insuline en réponse à un régime hyper lipidique (Maeda et al., 2002). L'expression transgénique de l'adiponectine dans le tissu adipeux se traduit par une inhibition de la production hépatique de glucose et une meilleure tolérance au glucose (Combs et al., 2004). La concentration plasmatique en adiponectine est élevée comparée à celle des autres adipokines. En général, l'adiponectinémie diminue toutefois chez les obèses, les patients résistants à l'insuline, diabétiques ou dyslipidémiques (Arita et al., 2002; Kadowaki et al., 2003).

Malgré les risques associés à l'hypoadiponectinémie, aucune stratégie thérapeutique ne cible directement l'augmentation des concentrations d'adiponectine. Plusieurs médicaments peuvent toutefois augmenter ses taux plasmatiques. Parmi ceux-ci, on retrouve les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une classe de médicaments impliqués dans le maintien de la tension artérielle. Des études *in vitro* ont montré qu'ils stimuleraient la sécrétion d'adiponectine provenant des adipocytes (Clasen et al., 2005).

Ainsi l'Irbesartan et le Telmisartan augmenteraient significativement les taux plasmatiques d'adiponectine indépendamment de leur action sur l'angiotensine (Negro et al., 2006). Par ailleurs, les thiazolidinediones, une classe de médicaments antidiabétiques oraux, augmenteraient les taux plasmatiques d'adiponectine en se liant au récepteur nucléaire des PPAR- γ (Yu et al., 2002). Il a été apporté qu'ils augmenteraient plus précisément les HMW d'adiponectine (Tsuchida et al., 2004).

1.5. La Ménopause

La ménopause, qui se définit comme étant l'arrêt permanent des menstruations résultant d'une perte d'activité ovarienne, est un modulateur important du risque cardiométabolique (Velthuis et al., 2009). L'incidence des perturbations cardiométaboliques tend en effet à augmenter chez les femmes aux environs de 50 ans, l'âge moyen à la ménopause au Canada (Bhavnani., 2000).

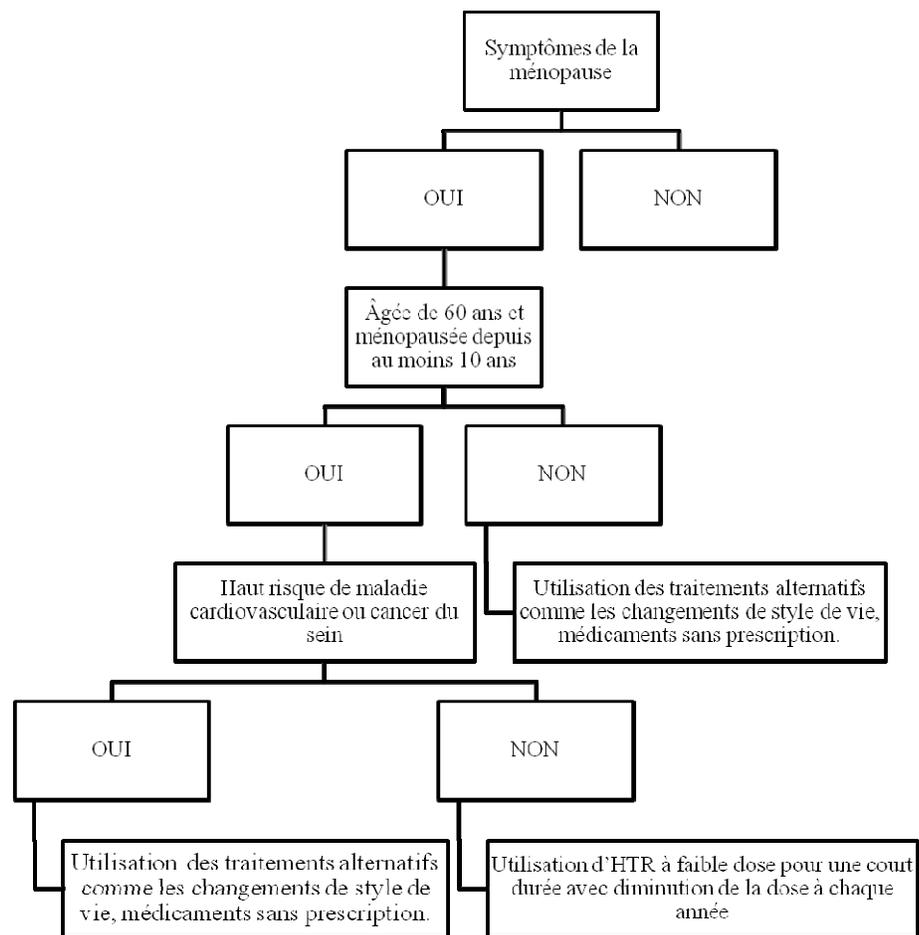
La MCV est la principale cause de décès chez les femmes ménopausées, avec une proportion qui avoisine le tiers des mortalités chez ces dernières (Svendsen, 2004). En incluant des facteurs de risque comme le tabagisme, l'obésité, la sédentarité, l'alimentation et les conditions médicales associées à un risque cardiovasculaire accru (diabète de type 2, l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie), les femmes post-ménopausées peuvent voir leur profil de risque cardiométabolique dramatiquement détérioré (Tremollieres et al., 1999). La ménopause est aussi une des causes de détérioration du profil lipidique (Knopp, 2002). Plusieurs auteurs rapportent en effet que les femmes post-ménopausées présentent des niveaux sanguins de LDL-C et de TG plus élevés comparativement aux femmes pré-ménopausées (Campos et al., 1997; Mudali et al., 2005). L'augmentation de l'adiposité viscérale qui se reflète par une augmentation du tour de taille, peut être en partie à l'origine de dyslipidémies, d'une insulino-résistance et d'une hypertension artérielle. Cependant une question reste toujours en suspens à savoir si la ménopause a un rôle direct sur le risque cardiométabolique ou si son influence est dû principalement à la redistribution de la masse adipeuse vers la région abdominale qui lui est souvent associée.

Par le passé, la prévention de la MCV était basée, entre autre, sur le potentiel bénéfique de l'hormonothérapie de remplacement (HTR). Des études épidémiologiques ont rapporté le potentiel bénéfique de l'utilisation de l'HTR avec une diminution de 50% de la MCV chez les femmes qui utilise l'HTR (Stampfer et al., 1991). Toutefois l'étude prospective HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), une étude randomisée et contrôlée par placebo publiée en 1998, a modifié cette perception quant à l'utilisation d'HTR en prévention secondaire pour la MCV (Hulley et al., 1998). Après 4 ans d'utilisation de l'HTR par des femmes dont l'âge moyen était de 67 ans, les incidents coronariens n'étaient pas été réduits. Les résultats de l'étude de la WHI (*Women's Health Initiative*) publiés en 2002 ont aussi rapporté un risque accru associé à l'utilisation de l'HTR (Rossouw et al., 2002). L'étude prospective randomisée et contrôlée par placebo englobait 16000 femmes âgées de 50 à 79 ans, avec une moyenne d'âge de 63 ans. Le but de cette étude était de savoir si la combinaison d'œstrogène et de progestérone prévenait la MCV. Bien que plusieurs cliniciens critiquaient la prédominance de femmes âgées, les résultats de WHI montraient que la combinaison d'œstrogène et progestérone ne prévenait pas la MCV chez les femmes ménopausées (Rossouw et al., 2002). Récemment, les méta-analyses des données provenant de l'étude WHI, ont confirmé l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les femmes post ménopausées (Rossouw et al., 2007).

Actuellement, la décision d'utiliser l'HTR à la ménopause reste une décision clinique prise entre le médecin et sa patiente. L'ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) a émis certaines recommandations sur la prise en charge des femmes qui

présentent des symptômes de ménopause et sur l'utilisation d'HTR, tel qu'illustré à la figure 4.

Figure 8 : Recommandations de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) sur l'utilisation de l'hormonothérapie de remplacement (HTR)



Tirée de Shifren. Hormone Therapy. *Obstet Gynecol* (2010) 839-855

CHAPITRE 2 : PROJET DE RECHERCHE

2.1. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était d'évaluer la contribution de l'adiponectine plasmatique au profil de risque cardiométabolique chez des femmes porteuses d'une mutation associée à une déficience partielle en LPL.

2.2. Contribution personnelle

Le chapitre suivant présente les résultats des travaux de recherche réalisés au cours de cette maîtrise. Cet article est le résultat de mon travail sous la direction des Drs Daniel Gaudet et Diane Brisson. Cet article a été soumis à la revue scientifique *Menopause* et il est maintenant publié et disponible en ligne (PubMed) et on peut y référer ainsi: Loucif Y, Méthot J, Tremblay K, Brisson D, Gaudet D. Contribution of adiponectin to the cardiometabolic risk of postmenopausal women with loss-of-function lipoprotein lipase gene mutations. *Menopause* (2011) May; 18 (5) : 558-62

Les Drs Diane Brisson et Daniel Gaudet ont planifié le devis d'étude, encadré l'analyse des données, leur interprétation et la rédaction du manuscrit. J'ai effectué les analyses, l'interprétation des données et la rédaction du manuscrit.

Les Drs Julie Méthot et Karine Tremblay, ont participé à la révision du manuscrit.

2.3 Contribution de l'adiponectine au risque cardiométabolique chez les femmes ménopausées porteuses d'une mutation déficiente dans le gène de la lipoprotéine lipase (LPL)

Résumé

Le risque cardiovasculaire augmente considérablement après la ménopause. La lipoprotéine lipase (LPL) est une enzyme clé du métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (TG) qui contribue à l'homéostasie cardiometabolique. L'adiponectine est une adipocytokine qui influence aussi le statut de risque cardiometabolique. L'objectif de cette étude était d'évaluer la contribution de l'adiponectinémie plasmatique au profil cardiometabolique chez des femmes porteuses d'une mutation associée à une déficience partielle en LPL (LPLD).

Au total, 568 femmes caucasiennes d'origine canadienne française [127 cas (LPLD) et 441 contrôles] ont fait partie de l'étude. L'association entre l'adiponectine plasmatique et la LPLD a été évaluée en utilisant des modèles de régression multiple. Les covariables utilisées dans les analyses sont les variables anthropométriques et lipidiques (TG, HDL-C, le C-LDL, l'apo B), la glycémie à jeun et le tabagisme. La concentration plasmatique moyenne d'adiponectine est significativement plus faible chez les femmes ayant une LPLD ($8,69 \pm 5,13 \mu\text{g/ml}$ vs $6,50 \pm 4,66\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$). Les femmes porteuses d'une des mutations associées à une LPLD ont également présenté un risque significativement plus élevé de maladie coronarienne ($p = 0,013$). Après la ménopause, l'adiponectine expliquerait une proportion significative ($p < 0,01$) de la variance de covariables cardiometaboliques dans les deux groupes (LPLD et contrôle). Cet effet serait toutefois plus prononcé chez les femmes ayant une mutation associée à la LPLD: 13% contre 8% pour le HDL-cholestérol, 8% contre 4% pour le tour de taille, 9% contre 5% pour les triglycérides à jeun et 6% contre 2% pour la glycémie à jeun. Finalement, une

hypoadiponectinémie exacerbe la détérioration métabolique associée à la déficience en LPLD chez les femmes ménopausées (odds ratio = 5,55, IC 95% = 0,04 à 0,81 p = 0,025). En conclusion, ces résultats suggèrent que des taux faibles d'adiponectine plasmatique contribuent de manière significative au profil de risque cardiométabolique chez les femmes ménopausées porteuses d'une mutation qui provoque la perte de fonction du gène LPL, indépendamment des autres covariables.

Article: Menopause

**CONTRIBUTION OF ADIPONECTIN TO THE CARDIOMETABOLIC RISK OF
POSTMENOPAUSAL WOMEN CARRYING LOSS-OF-FUNCTION
LIPOPROTEIN LIPASE GENE MUTATIONS**

Yacine Loucif, D.M.D.^{a,b}, Julie Méthot, B.Pharm, PhD^{a,b}, Karine Tremblay, PhD^{a,b}, Diane
Brisson, PhD, CCRP^{a,b}, and Daniel Gaudet, MD, PhD^{a,b}

^a Department of Medicine, Université de Montréal, Montréal, ^b ECOGENE-21 Clinical Research
Center, Chicoutimi Hospital, Chicoutimi, QC, Canada

Any conflicts of interest for any of the authors

CORRESPONDING AUTHOR:

Daniel Gaudet, MD, Ph.D.

Department of Medicine, Université de Montréal,

ECOGENE-21 Clinical Research Center

Chicoutimi Hospital

Pavillon des Augustines (5th floor)

225, rue St-Vallier

Chicoutimi (QC), Canada, G7H 7P2

Phone: 418-541-1077

Fax: 418-541-1116

Abstract

The cardiovascular risk significantly increases after menopause. Lipoprotein lipase (LPL) is a key enzyme in the metabolism of triglycerides (TG)-rich lipoproteins, which contributes to cardiometabolic homeostasis. Adiponectin is an adipocytokine, which also influences the cardiometabolic status.

Objective: Objective of this study was to evaluate the contribution of plasma adiponectin to the cardiometabolic status of women carrying loss-of-function LPL gene variants (LPLD).

Methods: Total of 568 white women (127 women with partial lipoprotein lipase deficiency and 441 controls) were included. The association of plasma adiponectin with LPLD was assessed using multiple regression models. Cardiometabolic covariates included anthropometrics, lipids (TG, HDL-C, LDL-C, apo B), fasting glucose and smoking.

Results: Plasma adiponectin concentration was significantly lower in women with LPLD (8.69 ± 5.13 vs. $6.50 \pm 4.66 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$). Women carrying loss-of function LPL gene mutations also presented a significantly higher risk of coronary artery disease ($p = 0.013$). Following menopause, adiponectin explained a significant ($p < 0.01$) proportion of the variance in cardiometabolic covariates in both groups. This effect was more pronounced in women with LPLD: 13% vs. 8% for HDL-cholesterol, 8% vs. 4% for waist circumference, 9% vs. 5% for fasting triglycerides and 6% vs. 2% for fasting glucose. When controlling for cardiometabolic covariates, low adiponectin values independently contributed to the clinical expression of LPLD in postmenopausal women (odds ratio= 5.55; 95%CI= 0.04-0.81 $p = 0.025$).

Conclusion: In conclusion, these results suggest that low plasma adiponectin significantly contributes to the cardiometabolic risk profile of postmenopausal women carrying loss-of-function LPL gene mutations, independently of anthropometrics, lipids and other covariates.

Key Words: lipoprotein lipase, adiponectin, menopausal status

Introduction

Lipoprotein lipase (LPL) is a key enzyme produced by skeletal and heart myocytes, adipocytes or macrophages. It has multiple functions, among which is the catabolism of triglycerides (TG, fatty acid triesters of glycerol, also known as triacylglycerols)-rich lipoproteins, chylomicrons (CM) and very low-density lipoproteins (VLDL) ¹. The LPL gene is located on chromosome 8p22 and comprises 10 exons. To date, more than 70 LPL gene mutations have been described. Although some frequent gain-of-function mutations have been reported, most of known LPL gene mutations are associated with a loss of catalytic function ². Partial LPL deficiency due to loss-of-function mutations (LPLD) is characterized by a cardiometabolic cluster which includes: low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), hypertriglyceridemia, hyperapolipoprotein B, increased coronary artery disease (CAD) and diabetes risk ³. This cardiometabolic cluster also importantly influences the trajectory of women's risk of disease after menopause ⁴, suggesting that LPLD may amplify the potentially deleterious metabolic consequences of menopause.

Adiponectin is an adipocytokine ⁵ that has potential anti-atherogenic properties: it exhibits anti-inflammatory properties by inhibiting TNF- α production ⁶ and binds to collagen I, III, and V in the sub-endothelial space of acutely injured arterial walls ^{7,8}. In addition, the plasma adiponectin concentration is positively correlated with HDL-C plasma levels ⁹ and negatively correlated with other metabolic syndrome (MetS) components such as obesity and type 2 diabetes ^{10,11}.

The objective of this study was to evaluate the contribution of plasma adiponectin to the cardiometabolic risk profile of women carrying loss-of-function LPL gene variants.

Methods

A total of 568 white women of French-Canadian origin (127 with partial LPLD and 441 normo-lipidemic controls) older than 18 years were included in this study. Both groups were matched for age and smoking (Table I). These women were met for cardiovascular risk evaluation conducted as part of a public health cardiovascular screening program¹². In the LPLD group, 45 patients were heterozygotes for null alleles (P207L or G188E), whereas 82 patients carried defective (D9N or N291S) mutations. Participant with complete LPL deficiency (homozygotes for null LPL gene mutations and familial hyperchylomicronemia) and those taking drugs known to affect blood lipid levels were excluded. Anthropometric measures were performed using validated methods¹³. Smoking habits were classified dichotomously as “ever smoked” versus “never smoked”. Menopausal status was classified as follows: (1) premenopausal women and (2) postmenopausal women. Postmenopausal status was defined by a questionnaire and self-reported menstrual status during clinical interviews, or was automatically attributed to all women over 55 years old at the time of the interview. Type 2 diabetes was defined according to the World Health Organization criteria as a 2-h glucose concentration > 11.1 mmol/L following a 75-g oral glucose load, whereas a normal glucose tolerance state was characterized as 2-h glucose concentration below 7.8 mmol/L. Coronary artery disease (CAD) was diagnosed according to clinical and angiographic criteria as previously described¹⁴. A written informed consent was obtained from all participants, and all clinical data were denormalized and codified¹⁵. The Chicoutimi Hospital Ethics Committee approved this project in accordance with the Declaration of Helsinki.

Biochemical analyses

Blood was drawn in a tube containing 0.15% EDTA after a 12-hour fast, and plasma was isolated by centrifugation (2,500 rpm at 4°C for 15 minutes), as previously described¹⁶. Fasting plasma

adiponectin concentrations were measured with ELISA, a commercial enzyme-linked immunosorbent assay (B-Bridge International, Inc. San Jose, CA, USA). Cholesterol, TG, and HDL-C levels were measured by enzymatic assays. Total cholesterol was determined in plasma, and HDL-C was measured in supernatant after precipitation of very low-density lipoprotein (VLDL) and LDL-C with dextran sulfate in magnesium chloride¹⁶. Plasma LDL-C levels were estimated using the Friedewald formula¹³. When TG levels were higher than 4.5 mmol/l, plasma LDL-C levels were calculated using a validated method¹⁷.

Genomic DNA was extracted from 5 ml of whole blood using a Quiagen kit (Mississauga, ON, CANADA). The LPL P207L and G188E mutations were detected by mismatch-polymerase chain reaction (PCR) followed by digestion with restriction enzyme DdeI and AvaII^{18, 19}. The LPL D9N mutation was detected by standard PCR followed by digestion with the enzyme TaqI, as previously described²⁰. The N291S mutation in the LPL gene was detected by mismatch PCR followed by digestion with the enzyme RsaI, as previously described²¹.

Statistical Analysis

Analyses were performed after the cohort had been divided into 2 groups: (1) normo-lipidemic control subjects not carrying known LPL gene mutations and (2) women carrying a loss-of-function LPL gene mutation (LPLD). In order to reduce the skewness of the distribution, plasma adiponectin and TG values were log₁₀-transformed before analysis, and geometric means were calculated. Continuous variables were compared using Student's *t*-test, whereas categorical variables were compared with a chi-squared test. Pearson's correlation coefficient (*r*) and the proportion of variance (*R*²) were computed to quantify the association between plasma adiponectin and HDL-C, LDL-C, waist circumference, fasting glucose and TG. Multiple logistic regression analysis was performed to determine factors independently contributing to the LPLD status. Control subjects were considered as the reference group, to which an odds ratio of 1.0 was

attributed. For all statistical analyses, $p < 0.05$ was considered significant. Statistical analyses were performed using SPSS (version 11.5 for Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Results

The characteristics of the participants are presented in Table I. Plasma TG, waist circumference, LDL-C and total cholesterol were significantly higher in the LPLD group ($P \leq 0.009$), whereas plasma adiponectin and HDL-C were significantly higher among controls ($P < 0.001$). The prevalence of menopause did not differ between the two groups. The two groups were also comparable ($p > 0.05$) as regards the use and type of hormonal replacement therapy (HT).

Since women with LPLD presented lower plasma adiponectin concentrations than controls, additional analyses were performed to assess the association of adiponectin with the clinical expression of LPLD. As shown in Figure 1, when controlling for the menopausal status, low plasma adiponectin concentrations significantly contributed to the clinical expression of LPLD. Additional analyses were then conducted to specifically evaluate the effect of the menopausal status on the clinical expression of LPLD and assess the contribution of adiponectin to the cluster of metabolic perturbations that characterize both LPLD and menopause. As illustrated in Table II, plasma adiponectin concentrations explained a significant proportion of the variance in key cardiometabolic covariates in postmenopausal women, whether or not they were carrying loss-of-function LPL gene mutations. To establish if the contribution of low plasma adiponectin concentration to the clinical expression of LPLD was independent of other cardiometabolic covariates, stepwise logistic regression analyses were performed. Results are presented in Table III. As shown, adiponectin contributed to LPLD in postmenopausal women independently of the effect of waist circumference, as well as plasma HDL-cholesterol, triglyceride, LDL-cholesterol and fasting glucose concentrations (odds ratio= 5.55; 95%CI= 1.23-25.00 $p = 0.025$). Finally,

given the association of low adiponectin and loss-of-function LPL gene mutations with the deleterious cardiometabolic risk profile that also characterizes menopause, we have estimated the contribution of loss-of-function LPL gene mutations to the risk of CAD in premenopausal vs postmenopausal women having participated in this study. As shown in Figure 2, loss-of-function LPL gene mutations are associated with lower adiponectin concentrations and increase the risk of CAD. Results remain the same with specific LPL gene mutations taken separately (data not shown).

Discussion

It is well documented that both LPLD and the menopausal status may be associated with an adverse metabolic risk^{22, 23}. In this study, we evaluated the association of adiponectin with the expression of potentially harmful mutations in the LPL gene in women. We have shown that women carrying loss-of-function LPL gene variants tend to have lower plasma adiponectin concentrations than non-carrier, normo-lipidemic controls. We have demonstrated that adiponectin contributed to the cardiometabolic expression of LPLD in women independently of the effect of known LPLD correlates: HDL-cholesterol, fasting TG and anthropometrics. We have shown that the effect of low plasma adiponectin concentrations on LPLD risk was more pronounced after menopause. Taken together, these results suggest that a low plasma adiponectin concentration is associated with the cardiometabolic cluster which characterizes LPLD, and that this cluster is exacerbated following menopause.

Several loss-of-function LPL gene variants with an allele frequency of > 2% in the general population have been associated with an increased cardiometabolic risk. This is the case in particular of the D9N² and N291S²⁴ mutations. Not all frequent LPL gene mutations are associated with loss of enzyme catalytic function nor increase the risk of disease, however. For instance, the S447X variant which is carried by 20% of white²⁵ is associated with a gain of LPL catalytic function²⁶. It has been recently reported that gain-of-function variants in the LPL gene are associated with higher plasma adiponectin concentrations compared to non-carriers²⁷. This observation is consistent with the result of the present study showing lower adiponectin concentrations in women with LPLD. Gain-of-function mutations in the LPL gene are not characterized by a clinically significant opposite effect on the cardiometabolic covariates that characterize LPL loss-of-function variants. This suggests that the relation between plasma adiponectin and LPL is not dependent only on the effect of LPL on other covariates. It is thus

not surprising that the low adiponectin concentrations observed in LPLD women in this study were not dependent of the effect of HDL-cholesterol, fasting TG, waist circumference and blood glucose, although these covariates all contribute to the variance in adiponectin concentrations, particularly in postmenopausal women. In fact, adiponectin is linked with almost all MetS correlates known to be associated with LPLD. Adiponectin is closely associated with the metabolism of intracellular acylglycerol as well as HDL and TG-rich lipoproteins. A prior study has suggested the association of low levels of adiponectin with dyslipidemia in women²⁸ and low adiponectin were also suggested to be a marker for MetS²⁹. Yamauchi and colleagues (2001) showed that adiponectin administration decreased muscular and hepatic TG in diabetic and obese mice³⁰. In addition, Qiao and colleagues (2008) found that adiponectin over-expression in mice increased LPL expression³¹. They also noted that concomitant VLDL receptor expression can more efficiently recapture TG-rich lipoproteins. These two alterations appear to be caused by adiponectin over-expression, which could explain the reduced plasma TG levels in these mice. LPL hydrolyzes the TG contained in chylomicrons and VLDL to produce fatty acids and glycerol. Fatty acids are involved in forming fats in the form of TG in fatty tissue, or are used by the skeletal and cardiac muscles as substrate for oxidation³². Recent studies have demonstrated a positive relationship between plasma adiponectin levels and post-heparin LPL activity³³⁻³⁵. Moreover, certain mutations in the LPL gene are responsible for a marked decrease in its hydrolytic activity³⁶.

Postmenopausal women are at greater risk of developing cardiovascular diseases than premenopausal women^{28, 37}. In the present study however, the highest risk of CAD was observed among LPLD patients, particularly premenopausal women. As a group, these women presented the lowest mean plasma adiponectin values. This is consistent with previous work from Gupta and colleagues (2008) who suggested that plasma adiponectin levels were not influenced by the menopausal status³⁸. Our results suggest that the risk of CAD associated with loss-of-function

LPL gene mutations in women tend to be as important as the effect of menopause. After menopause, an important proportion of the variance of plasma adiponectinemia is explained by other cardiometabolic risk factors known to be affected by the menopausal status, particularly HDL-cholesterol, waist circumference and fasting TG³⁹. Premenopausal women with LPLD present this deleterious metabolic profile at a younger age. On top of LPLD, several factors influence adiponectin concentrations, the LPL enzymatic workload and the health trajectory, among which life habits (physical activity and diet) and numerous gene–environment or gene–gene interactions^{40,41}.

Conclusion

In conclusion, results of the present study suggest that adiponectin is associated with the cardiometabolic cluster which characterizes LPLD and could be a significant marker of cardiovascular risk in postmenopausal women.

Acknowledgments:

Special thanks to the staff of the ECOGENE-21 Clinical Research Center, Chicoutimi Hospital. Daniel Gaudet is the holder of the Canada Research Chair in Preventive Genetics and Community Genomics (www.chairs.gc.ca). K. Tremblay is a Université de Montréal post-doctoral and CCRP fellow and receives support from the Canadian Heart and Stroke Foundation. J. Méthot is a Université de Montréal post-doctoral fellow and received support from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). This work was supported by a CIHR Team grant (#CTP-82941).

Address all correspondence and requests for reprints to: Dr. Daniel Gaudet, M.D, université de Montréal ECOGENE-21 Clinical Research Center. Chicoutimi Hospital. Pavillon des Augustines (5th floor), 225, rue St-Vallier. Chicoutimi (QC), Canada, G7H 7P2.

Disclosure Summary: The authors have nothing to declare.

References

1. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res* 1996;**37**:693-707.
2. Kastelein JJ, Groenemeyer BE, Hallman DM, et al. The Asn9 variant of lipoprotein lipase is associated with the -93G promoter mutation and an increased risk of coronary artery disease. The Regress Study Group. *Clin Genet* 1998;**53**:27-33.
3. Saiki A, Oyama T, Endo K, et al. Preheparin serum lipoprotein lipase mass might be a biomarker of metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;**76**:93-101.
4. Middelberg RP, Spector TD, Swaminathan R, Snieder H. Genetic and environmental influences on lipids, lipoproteins, and apolipoproteins: effects of menopause. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;**22**:1142-1147.
5. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;**13**:84-89.
6. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;**96**:939-949.
7. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2005;**111**:747-753.
8. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;**32**:47-50.
9. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, 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. *Clin Sci (Lond)* 2002;**103**:137-142.
10. Bouhali T, Brisson D, St-Pierre J, et al. Low plasma adiponectin exacerbates the risk of premature coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2008;**196**:262-269.
11. Chan DC, Watts GF, Ng TW, et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chem* 2005;**51**:578-585.
12. Gaudet D, Tremblay G, Perron P, Gagne C, Ouadahi Y, Moorjani S. [Familial hypercholesterolemia in eastern Quebec: a public health problem? The experience of the hyperlipidemia clinic of Chicoutimi]. *Union Med Can* 1995;**124**:54-60.
13. 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**:499-502.
14. Gaudet D, Vohl MC, Perron P, et al. Relationships of abdominal obesity and hyperinsulinemia to angiographically assessed coronary artery disease in men with known mutations in the LDL receptor gene. *Circulation* 1998;**97**:871-877.
15. Gaudet D, Arsenuit S, Belanger C, et al. Procedure to protect confidentiality of familial data in community genetics and genomic research. *Clin Genet* 1999;**55**:259-264.
16. Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1982;**28**:1379-1388.
17. Chen Y, Zhang X, Pan B, et al. A modified formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol values. *Lipids Health Dis* 2010;**9**:52.
18. Bijvoet SM, Hayden MR. Mismatch PCR: a rapid method to screen for the Pro207-->Leu mutation in the lipoprotein lipase (LPL) gene. *Hum Mol Genet* 1992;**1**:541.
19. Ebara T, Endo Y, Yoshiike S, et al. A 60-y-old chylomicronemia patient homozygous for missense mutation (G188E) in the lipoprotein lipase gene showed no accelerated atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2007;**386**:100-104.

20. Maily F, Tugrul Y, Reymer PW, et al. A common variant in the gene for lipoprotein lipase (Asp9-->Asn). Functional implications and prevalence in normal and hyperlipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;**15**:468-478.
21. Zhang H, Reymer PW, Liu MS, et al. Patients with apoE3 deficiency (E2/2, E3/2, and E4/2) who manifest with hyperlipidemia have increased frequency of an Asn 291-->Ser mutation in the human LPL gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;**15**:1695-1703.
22. Henneman P, Janssens AC, Zillikens MC, et al. Menopause impacts the relation of plasma adiponectin levels with the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2010;**267**:402-409.
23. Hokanson JE. Lipoprotein lipase gene variants and risk of coronary disease: a quantitative analysis of population-based studies. *Int J Clin Lab Res* 1997;**27**:24-34.
24. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Abildgaard S, Steffensen R, Schnohr P, Nordestgaard BG. A common substitution (Asn291Ser) in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease. *J Clin Invest* 1997;**99**:1606-1613.
25. Clee SM, Loubser O, Collins J, Kastelein JJ, Hayden MR. The LPL S447X cSNP is associated with decreased blood pressure and plasma triglycerides, and reduced risk of coronary artery disease. *Clin Genet* 2001;**60**:293-300.
26. Rip J, Nierman MC, Ross CJ, et al. Lipoprotein lipase S447X: a naturally occurring gain-of-function mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;**26**:1236-1245.
27. Fujiwara S, Kotani K, Sano Y, et al. S447X polymorphism in the lipoprotein lipase gene and the adiponectin level in the general population: results from the Mima study. *J Atheroscler Thromb* 2009;**16**:188-193.
28. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;**87**:2764-2769.
29. Hulthe J, Hulthen LM, Fagerberg B. Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism* 2003;**52**:1612-1614.
30. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;**7**:941-946.
31. Qiao L, Zou C, van der Westhuyzen DR, Shao J. Adiponectin reduces plasma triglyceride by increasing VLDL triglyceride catabolism. *Diabetes* 2008;**57**:1824-1833.
32. Levak-Frank S, Hofmann W, Weinstock PH, et al. Induced mutant mouse lines that express lipoprotein lipase in cardiac muscle, but not in skeletal muscle and adipose tissue, have normal plasma triglyceride and high-density lipoprotein-cholesterol levels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;**96**:3165-3170.
33. von Eynatten M, Schneider JG, Humpert PM, et al. Decreased plasma lipoprotein lipase in hypoadiponectinemia: an association independent of systemic inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2004;**27**:2925-2929.
34. De Vries R, Wolffenbuttel BH, Sluiter WJ, van Tol A, Dullaart RP. Post-heparin plasma lipoprotein lipase, but not hepatic lipase activity, is related to plasma adiponectin in type 2 diabetic patients and healthy subjects. *Clin Lab* 2005;**51**:403-409.
35. Kobayashi J, Kusunoki M, Murase Y, et al. Relationship of lipoprotein lipase and hepatic triacylglycerol lipase activity to serum adiponectin levels in Japanese hyperlipidemic men. *Horm Metab Res* 2005;**37**:505-509.
36. Mattei MG, Etienne J, Chuat JC, et al. Assignment of the human lipoprotein lipase (LPL) gene to chromosome band 8p22. *Cytogenet Cell Genet* 1993;**63**:45-46.
37. Cho GJ, Lee JH, Park HT, et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause* 2008;**15**:524-529.

38. Gupta P, Harte A, Sturdee DW, et al. Effects of menopausal status on circulating calcitonin gene-related peptide and adipokines: implications for insulin resistance and cardiovascular risks. *Climacteric* 2008;**11**:364-372.
39. Manigrasso MR, Ferroni P, Santilli F, et al. Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:5876-5879.
40. Gable DR, Matin J, Whittall R, et al. Common adiponectin gene variants show different effects on risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes in European subjects. *Ann Hum Genet* 2007;**71**:453-466.
41. Santos JL, Boutin P, Verdich C, et al. Genotype-by-nutrient interactions assessed in European obese women. A case-only study. *Eur J Nutr* 2006;**45**:454-462.

Figure legends

Figure 1: Association of low plasma HDL-cholesterol concentration, hypertriglyceridemia and low plasma adiponectin concentration with LPLD controlling for the menopausal status. TG and adiponectin were log-transformed to normalize their distribution.

Figure 2: Risk (odds ratio) of coronary artery disease (CAD) associated with loss-of-function LPL gene mutations and the menopausal status.

Figure 1

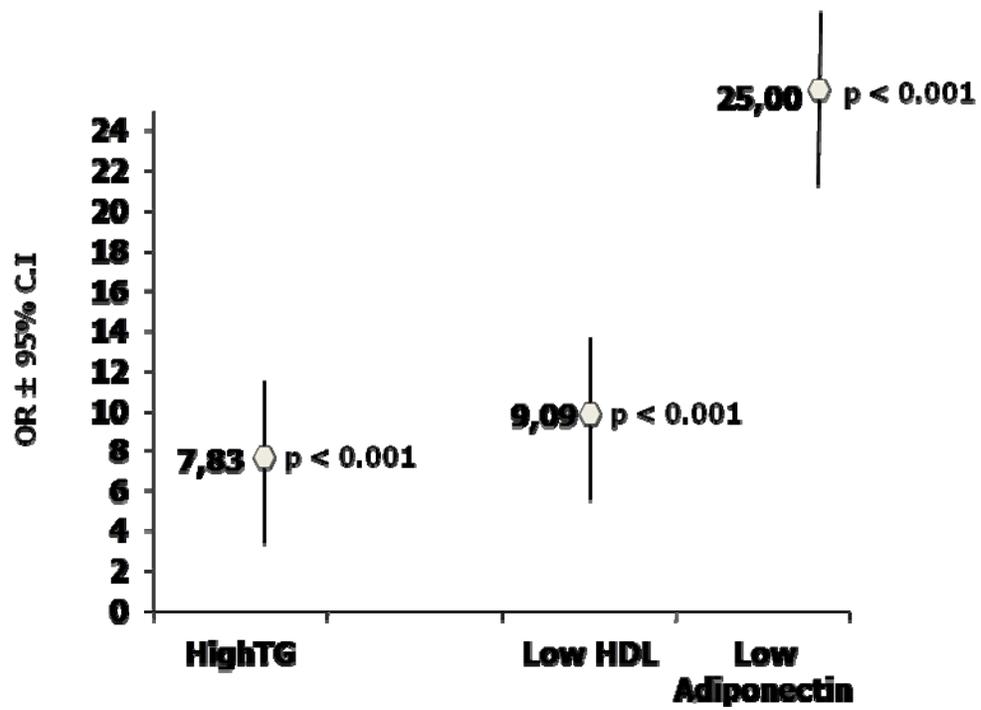


Figure 2

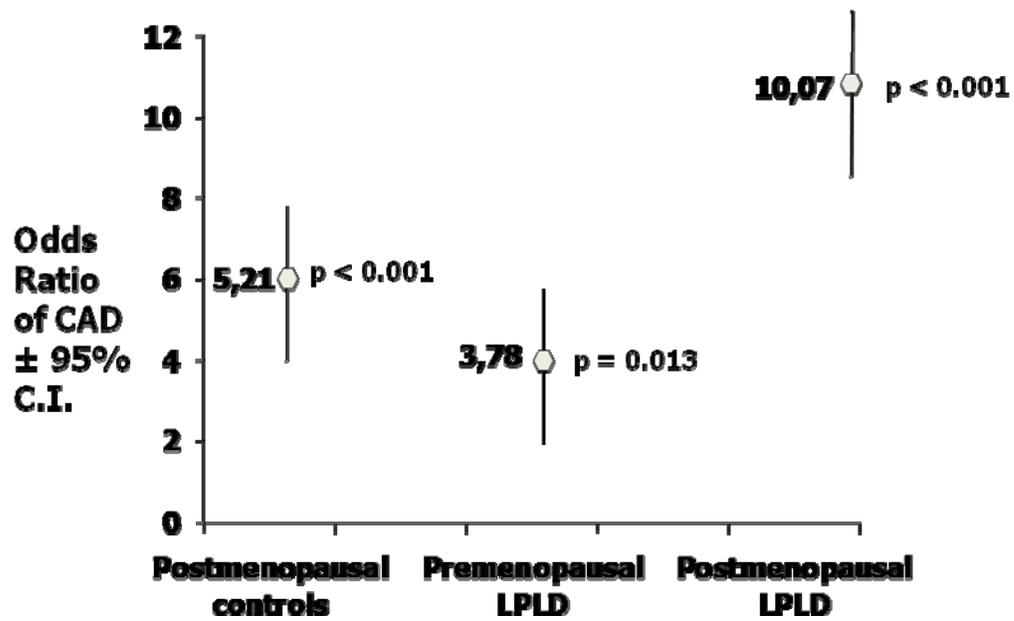


TABLE 1: Characteristics of women carrying loss-of-function LPL gene mutations (LPLD) vs. normo-lipidemic controls.

	Controls n=441	LPLD n=127	P-value
Age (years)	49.7±13.8	51.5±12.7	N.S
Range	[19-90]	[19-82]	
Menopause (%)¹	56.0	64.6	N.S
Smoking (%)¹	51.2	52.7	N.S
Total Cholesterol (mmol/l)	5.28±0.94	6.63±2.15	<0.001
HDL-Cholesterol (mmol/l)	1.55±0.48	1.12±0.43	<0.001
LDL-Cholesterol (mmol/l)	3.19±0.80	3.60±1.65	0.009
Triglycerides (mmol/l)²	1.10±0.41	2.76±4.09	<0.001
Waist Circumference (cm)	81.7±12.8	87.4±12.5	<0.001
Fasting Glucose (mmol/l)	5.29±1.24	5.60±1.53	0.037
Adiponectin (µg/ml)²	8.69±5.13	6.50±4.66	<0.001

N.S=p>0.05

¹Data are means ± SD or Proportion (%).

²Geometric mean and p-value after log₁₀-transformation were used for plasma triglyceride and adiponectin levels.

TABLE 2: Proportion of variance (R^2) in cardiometabolic covariates explained by plasma adiponectin concentration in menopausal women with or without LPLD.

	Postmenopausal controls (N=247)		Postmenopausal LPLD (N=87)	
	R^2	p-Value	R^2	p-Value
HDL-C	0.08	<0.001	0.13	0.004
Triglycerides¹	0.05	0.001	0.09	0.006
Waist Circumference	0.04	0.001	0.12	0.001
Fasting glucose	0.02	0.021	0.06*	0.05

¹ Geometric mean and p-value after \log_{10} -transformation were used for plasma triglyceride and adiponectin levels. *: non-diabetic women only.

TABLE 3: Multivariate analyses assessing the independent association of low adiponectin with LPLD in women.

Variable	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5
Adiponectin^a	5.26	3.84	4.17	4.76	5.55
95%CI	0.05-0.72	0.06-1.07	0.05-1.00	0.05-0.89	0.04-0.81
p-Value	0.015	0.062	0.05	0.034	0.025
Fasting TG	7.83	6.78	7.12	5.92	6.26
95%CI	4.33-14.19	3.66-12.56	3.77-13.43	3.17-11.06	3.31-11.87
p-Value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
HDL-C		0.38	0.35	0.41	0.37
95%CI		0.17-0.83	0.16-0.79	0.50-1.83	0.16-0.85
p-Value		0.016	0.011	0.033	0.02
Waist Circumference			0.99	0.99	0.99
95% CI			0.97-1.01	0.97-1.02	0.97-1.02
p-Value			0.41	0.46	0.777
LDL-C				1.44	1.42
95%CI				1.10-1.90	1.07-1.88
p-Value				0.009	0.014
Fasting glucose					0.63
95%					0.37-1.07
p-Value					0.087

Stepwise multiple logistic regression model.

CHAPITRE 3: Conclusion et perspectives

Depuis quelques décennies, la première cause de mortalité en Amérique du Nord est la MCV (Rosamond et al., 2008). Selon Santé Canada, la mortalité chez les femmes ménopausées attribuée à la MCV dépasse maintenant celle des hommes (Rosamond et al., 2008). Pourtant, selon les mêmes statistiques, le taux de mortalité attribué à la MCV chez les femmes préménopausées est inférieur à celui des hommes du même âge. Il est donc clair que la ménopause joue un rôle important dans l'augmentation du risque de la MCV (Meadows et Vaughan, 2011). Toutefois, il est encore incertain si son effet va au-delà du risque associé à la relocalisation de la masse adipeuse vers la région abdominale qui caractérise souvent la ménopause. Par ailleurs, d'autres facteurs peuvent être mis en cause parmi eux, la prévalence croissante de l'obésité abdominale qui s'exprime de plus en plus tôt, et des facteurs de risque cardiométabolique associés qui augmentent de façon importante le risque de la MCV et de diabète de type 2. Dans cette optique, la prise en charge d'un patient atteint d'une MCV ou d'un diabète de type 2 doit être effectuée en prenant en considération tous les facteurs environnementaux, métaboliques et génétiques qui peuvent modifier le risque cardiométabolique. La déficience en LPL est parmi les causes génétiques du risque cardiométabolique les plus fréquentes. En effet, la perturbation de l'activité de la LPL contribue aux manifestations de plusieurs conditions pathologiques liées au métabolisme des lipoprotéines riches en TG. La déficience en LPL a été associée avec la pathogénèse de plusieurs dyslipidémies dont l'hyperTG sévère.

La dyslipidémie constitue un facteur de risque majeur de la MCV sur lequel il est souvent possible d'intervenir avec des traitements pharmacologiques. Parmi ces traitements, les statines permettent notamment de diminuer les taux plasmatiques des LDL-C alors que les fibrates ciblent la diminution des taux plasmatiques des TG (Staels et al., 1998). D'autres approches thérapeutiques ciblant différentes composantes lipidiques existent (Brousseau et al., 2004; Gagne et al., 2002). Cependant, traiter une personne dyslipidémique n'est pas simplement une lutte contre un chiffre élevé de cholestérol ou de TG, mais fait appel à une démarche globale et systématique qui mène au diagnostic, à la détermination du traitement et permet d'établir le plan de suivi. Il faut se rappeler qu'il faut traiter la personne dyslipidémique et non la dyslipidémie elle-même. L'évaluation du niveau de risque cardiovasculaire global du patient permet de déterminer le niveau de risque et l'intensité des interventions médicales à mettre en place. L'objectif est de réduire le risque cardiovasculaire global et les facteurs de risque qui y sont reliés.

L'accumulation du gras viscérale est un autre facteur de risque de la MCV (Rao et al., 2011). L'obésité abdominale est souvent associée à une augmentation de la concentration de marqueurs pro-inflammatoires, tels que la CRP, et à la diminution des taux plasmatiques d'adiponectine (Mangge et al., 2010). L'adiponectine, qui est très abondante dans le sang, est une hormone sécrétée par le tissu adipeux. Elle a été associée à chaque composante du risque cardiométabolique, dont l'hypertriglycéridémie (van de Woestijne et al., 2011). Il est donc intéressant de documenter les relations existant entre l'adiponectine et certaines mutations de la LPL chez les femmes ménopausées et leurs effets sur le profil de risque cardiométabolique. Cela était l'objectif de notre étude.

Dans notre étude, il a été possible de constater que, chez les femmes ménopausées, l'adiponectine serait être un bon prédicteur de la déficience en LPL, indépendamment des taux TG, d'HDL-C et d'autres variables anthropométriques. Nous avons aussi démontré que les femmes porteuses d'une mutation dans le gène de la LPL ont tendance à avoir des concentrations plasmatiques d'adiponectine plus faibles que les non porteuses. Dans des études précédentes, l'adiponectine a été corrélée négativement avec la plupart des marqueurs cardiométaboliques, tels que l'obésité, le diabète et le tour de taille (Chan et al., 2005). Selon nos observations, il semble que la déficience en LPL augmente deux fois plus le risque cardiométabolique et cela indépendamment du diabète. Toutefois, il ne faut pas exclure la possibilité que les variations d'adiponectine puissent dépendre d'autres facteurs comme l'activité physique, le régime alimentaire et d'autres interactions gène-environnement, et même des interactions gène-gène. L'adiponectine semble donc un important modulateur de la détérioration métabolique associée à la déficience en LPL et qu'à ce titre, il faudrait l'inclure dans le profil cardiométabolique de base afin d'aider les professionnels de la santé dans le traitement des personnes affichant une déficience en LPL.

Nos travaux permettent de mettre en lumière certains nouveaux aspects concernant l'adiponectine, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles possibilités de recherche. En effet, avec le même groupe de femmes, nous avons par la suite tenté de savoir si l'adiponectine était associée avec l'expression du syndrome métabolique. Nos données indiquent qu'un faible taux d'adiponectine ne serait pas seulement associé au risque de syndrome métabolique mais aussi à l'expression d'un diabète de type 2 et cela même chez les

femmes ménopausées. Cette relation entre l'adiponectine et les perturbations cardiométaboliques pourraient être utilisée pour voir l'association entre l'adiponectine, l'hyperTG et l'intolérance au glucose, chez les femmes pré-ménopausées comparées aux femmes post-ménopausées. Enfin, plusieurs études ont montré une corrélation positive entre l'adiponectine et les taux d'HDL, cependant aucune étude n'a montré hors de tout doute lequel entre ces deux marqueurs influence l'autre. Il serait ainsi intéressant de planifier une étude afin de comparer l'effet d'un inhibiteur de l'enzyme de transfert de cholestérol (CETP) sur les niveaux d'adiponectine, à l'effet des thiazolidinediones sur les concentrations d'HDL-C.

En résumé, les maladies cardiovasculaires, le diabète et les éléments du syndrome métabolique sont des conditions de morbidité et mortalité croissante dans le monde entier. Pour en diminuer les conséquences, les efforts doivent être dirigés vers tous les facteurs de risque qui peuvent influencer positivement ou négativement le risque cardiométabolique afin de préciser les approches préventives et thérapeutiques mises en place. L'implication de l'adiponectine au risque cardiométabolique suggère que celle-ci est une molécule cible qu'il faut étudier d'avantage afin de mieux comprendre les mécanismes pathophysiologiques de la MCV.

BIBLIOGRAPHIE

(2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106, 3143-3421.

Alberti, K.G., Zimmet, P. et Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 366, 1059-1062.

Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Maeda, K., Kuriyama, H., Okamoto, Y., Kumada, M., Hotta, K., Nishida, M., Takahashi, M., *et al.* (2002). Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 105, 2893-2898.

Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J., Hotta, K., Shimomura, I., Nakamura, T., Miyaoka, K., *et al.* (1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257, 79-83.

Austin, M.A., Hokanson, J.E. et Edwards, K.L. (1998). Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 81, 7B-12B.

Auwerx, J., Leroy, P. et Schoonjans, K. (1992). Lipoprotein lipase: recent contributions from molecular biology. *Crit Rev Clin Lab Sci* 29, 243-268.

Barnes, L.A., Opitz, J.M. et Gilbert-Barnes, E. (2007). Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *Am J Med Genet A* 143A, 3016-3034.

Beltowski, J., Jamroz-Wisniewska, A. et Widomska, S. (2008). Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 8, 7-46.

Berg, A.H., Combs, T.P. et Scherer, P.E. (2002). ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 13, 84-89.

Bijvoet, S.M., Bruin, T. et Kastelein, J.J. (1993). The familial hyperchylomicronaemia syndrome. *Neth J Med* 42, 36-44.

Black, D.D. (2007). Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293, G519-524.

Braun, J.E. et Severson, D.L. (1992). Regulation of the synthesis, processing and translocation of lipoprotein lipase. *Biochem J* 287 (Pt 2), 337-347.

Brewer, H.B., Jr., Zech, L.A., Gregg, R.E., Schwartz, D. et Schaefer, E.J. (1983). NIH conference. Type III hyperlipoproteinemia: diagnosis, molecular defects, pathology, and treatment. *Ann Intern Med* 98, 623-640.

Brousseau, M.E., Schaefer, E.J., Wolfe, M.L., Bloedon, L.T., Digenio, A.G., Clark, R.W., Mancuso, J.P. et Rader, D.J. (2004). Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 350, 1505-1515.

Brunzell, J.D. (2007). Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 357, 1009-1017.

Campos, H., Walsh, B.W., Judge, H. et Sacks, F.M. (1997). Effect of estrogen on very low density lipoprotein and low density lipoprotein subclass metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 3955-3963.

Camps, L., Reina, M., Llobera, M., Vilaro, S. et Olivecrona, T. (1990). Lipoprotein lipase: cellular origin and functional distribution. *Am J Physiol* 258, C673-681.

Chait, A. et Brunzell, J.D. (1992). Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med* 37, 249-273.

Chan, D.C., Watts, G.F., Ng, T.W., Uchida, Y., Sakai, N., Yamashita, S. et Barrett, P.H. (2005). Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clin Chem* 51, 578-585.

Charlton-Menys, V. et Durrington, P.N. (2008). Human cholesterol metabolism and therapeutic molecules. *Exp Physiol* 93, 27-42.

Chen, S.H., Habib, G., Yang, C.Y., Gu, Z.W., Lee, B.R., Weng, S.A., Silberman, S.R., Cai, S.J., Deslypere, J.P., Rosseneu, M., *et al.* (1987). Apolipoprotein B-48 is the product of a messenger RNA with an organ-specific in-frame stop codon. *Science* 238, 363-366.

Clasen, R., Schupp, M., Foryst-Ludwig, A., Sprang, C., Clemenz, M., Krikov, M., Thone-Reineke, C., Unger, T. et Kintscher, U. (2005). PPARgamma-activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin. *Hypertension* 46, 137-143.

Clee, S.M., Loubser, O., Collins, J., Kastelein, J.J. et Hayden, M.R. (2001). The LPL S447X cSNP is associated with decreased blood pressure and plasma triglycerides, and reduced risk of coronary artery disease. *Clin Genet* 60, 293-300.

Combs, T.P., Pajvani, U.B., Berg, A.H., Lin, Y., Jelicks, L.A., Laplante, M., Nawrocki, A.R., Rajala, M.W., Parlow, A.F., Cheeseboro, L., *et al.* (2004). A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology* *145*, 367-383.

Daimon, M., Oizumi, T., Saitoh, T., Kameda, W., Hirata, A., Yamaguchi, H., Ohnuma, H., Igarashi, M., Tominaga, M. et Kato, T. (2003). Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care* *26*, 2015-2020.

Davis, R.A. (1999). Cell and molecular biology of the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by the liver. *Biochim Biophys Acta* *1440*, 1-31.

De Braekeleer, M., Dionne, C., Gagne, C., Julien, P., Brun, D., Ven Murthy, M.R. et Lupien, P.J. (1991). Founder effect in familial hyperchylomicronemia among French Canadians of Quebec. *Hum Hered* *41*, 168-173.

De Braekeleer, M. et Gauthier, S. (1996). Autosomal recessive disorders in Saguenay-Lac-St-Jean, Quebec: study of kinship. *Hum Biol* *68*, 371-381.

Despres, J.P., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E., Rodes-Cabau, J., Bertrand, O.F. et Poirier, P. (2008). Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* *28*, 1039-1049.

Ebinuma, H., Miyazaki, O., Yago, H., Hara, K., Yamauchi, T. et Kadowaki, T. (2006). A novel ELISA system for selective measurement of human adiponectin multimers by using proteases. *Clin Chim Acta* *372*, 47-53.

Eckel, R.H., Grundy, S.M. et Zimmet, P.Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet* 365, 1415-1428.

Efstathiou, S.P., Tsioulos, D.I., Tsiakou, A.G., Gratsias, Y.E., Pefanis, A.V. et Mountokalakis, T.D. (2005). Plasma adiponectin levels and five-year survival after first-ever ischemic stroke. *Stroke* 36, 1915-1919.

Einhorn, D., Reaven, G.M., Cobin, R.H., Ford, E., Ganda, O.P., Handelsman, Y., Hellman, R., Jellinger, P.S., Kendall, D., Krauss, R.M., *et al.* (2003). American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 9, 237-252.

Erbay, E., Cao, H. et Hotamisligil, G.S. (2007). Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins in metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 9, 222-229.

Erkelens, D.W. et Brunzell, J.D. (1980). Effect of controlled alcohol feeding on triglycerides in patients with outpatient 'alcohol hypertriglyceridemia'. *J Hum Nutr* 34, 370-375.

Fager, G., Wiklund, O., Olofsson, S.O., Wilhelmsen, L. et Bondjers, G. (1981). Multivariate analyses of serum apolipoproteins and risk factors in relation to acute myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1, 273-279.

Ferns, G., Ketis, V. et Griffin, B. (2008). Investigation and management of hypertriglyceridaemia. *J Clin Pathol* 61, 1174-1183.

Fisher, R.M., Humphries, S.E. et Talmud, P.J. (1997). Common variation in the lipoprotein lipase gene: effects on plasma lipids and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 135, 145-159.

Ford, E.S. et Giles, W.H. (2003). A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 26, 575-581.

Gable, D.R., Hurel, S.J. et Humphries, S.E. (2006). Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 188, 231-244.

Gagne, C., Gaudet, D. et Bruckert, E. (2002). Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 105, 2469-2475.

Gaudet, D., de Wal, J., Tremblay, K., Dery, S., van Deventer, S., Freidig, A., Brisson, D. et Methot, J. (2010). Review of the clinical development of alipogene tiparovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atheroscler Suppl* 11, 55-60.

Giannessi, D., Maltinti, M. et Del Ry, S. (2007). Adiponectin circulating levels: a new emerging biomarker of cardiovascular risk. *Pharmacol Res* 56, 459-467.

Gilbert, B., Rouis, M., Griglio, S., de Lumley, L. et Laplaud, P. (2001). Lipoprotein lipase (LPL) deficiency: a new patient homozygote for the preponderant mutation Gly188Glu in the human LPL gene and review of reported mutations: 75 % are clustered in exons 5 and 6. *Ann Genet* 44, 25-32.

Goldstein, B.J. et Scalia, R. (2004). Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2563-2568.

Goldstein, J.L., Schrott, H.G., Hazzard, W.R., Bierman, E.L. et Motulsky, A.G. (1973). Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176

families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 52, 1544-1568.

Grassi, G., Seravalle, G., Quarti-Trevano, F., Dell'Oro, R., Bombelli, M. et Mancia, G. (2009). Metabolic syndrome and cardiometabolic risk: an update. *Blood Press* 18, 7-16.

Grundy, S.M. (2006). Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 47, 1093-1100.

Henderson, H.E., Kastelein, J.J., Zwinderman, A.H., Gagne, E., Jukema, J.W., Reymers, P.W., Groenemeyer, B.E., Lie, K.I., Bruschke, A.V., Hayden, M.R., *et al.* (1999). Lipoprotein lipase activity is decreased in a large cohort of patients with coronary artery disease and is associated with changes in lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 40, 735-743.

Hoerger, T.J. et Ahmann, A.J. (2008). The impact of diabetes and associated cardiometabolic risk factors on members: strategies for optimizing outcomes. *J Manag Care Pharm* 14, S2-14; quiz 15-16.

Hokanson, J.E. (1999). Functional variants in the lipoprotein lipase gene and risk cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 10, 393-399.

Hokanson, J.E. et Austin, M.A. (1996). Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 3, 213-219.

Hopkins, P.N., Heiss, G., Ellison, R.C., Province, M.A., Pankow, J.S., Eckfeldt, J.H. et Hunt, S.C. (2003). Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 108, 519-523.

- Hotamisligil, G.S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature* *444*, 860-867.
- Hu, E., Liang, P. et Spiegelman, B.M. (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* *271*, 10697-10703.
- Huff, M.W. (2003). Dietary cholesterol, cholesterol absorption, postprandial lipemia and atherosclerosis. *Can J Clin Pharmacol* *10 Suppl A*, 26A-32A.
- Hug, C., Wang, J., Ahmad, N.S., Bogan, J.S., Tsao, T.S. et Lodish, H.F. (2004). T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* *101*, 10308-10313.
- Hulley, S., Grady, D., Bush, T., Furberg, C., Herrington, D., Riggs, B. et Vittinghoff, E. (1998). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* *280*, 605-613.
- Ishikawa, Y., Akasaka, Y., Ishii, T., Yoda-Murakami, M., Choi-Miura, N.H., Tomita, M., Ito, K., Zhang, L., Akishima, Y., Ishihara, M., *et al.* (2003). Changes in the distribution pattern of gelatin-binding protein of 28 kDa (adiponectin) in myocardial remodelling after ischaemic injury. *Histopathology* *42*, 43-52.
- Iwashima, Y., Katsuya, T., Ishikawa, K., Ouchi, N., Ohishi, M., Sugimoto, K., Fu, Y., Motone, M., Yamamoto, K., Matsuo, A., *et al.* (2004). Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* *43*, 1318-1323.
- Jaye, M., Lynch, K.J., Krawiec, J., Marchadier, D., Maugeais, C., Doan, K., South, V., Amin, D., Perrone, M. et Rader, D.J. (1999). A novel endothelial-derived lipase that modulates HDL metabolism. *Nat Genet* *21*, 424-428.

Julien, P., Gagne, C., Murthy, M.R., Levesque, G., Moorjani, S., Cadelis, F., Hayden, M.R. et Lupien, P.J. (1998). Dyslipidemias associated with heterozygous lipoprotein lipase mutations in the French-Canadian population. *Hum Mutat Suppl 1*, S148-153.

Kadowaki, T., Hara, K., Yamauchi, T., Terauchi, Y., Tobe, K. et Nagai, R. (2003). Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. *Exp Biol Med (Maywood)* 228, 1111-1117.

Kao, J.T., Wen, H.C., Chien, K.L., Hsu, H.C. et Lin, S.W. (2003). A novel genetic variant in the apolipoprotein A5 gene is associated with hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 12, 2533-2539.

Karbowska, J. et Kochan, Z. (2006). Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *J Physiol Pharmacol* 57 *Suppl 6*, 103-113.

Knopp, R.H. (2002). Risk factors for coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 89, 28E-34E; discussion 34E-35E.

Knott, T.J., Rall, S.C., Jr., Innerarity, T.L., Jacobson, S.F., Urdea, M.S., Levy-Wilson, B., Powell, L.M., Pease, R.J., Eddy, R., Nakai, H., *et al.* (1985). Human apolipoprotein B: structure of carboxyl-terminal domains, sites of gene expression, and chromosomal localization. *Science* 230, 37-43.

Labib, M. (2003). *acp Best Practice No 168*. The investigation and management of obesity. *J Clin Pathol* 56, 17-25.

Levy, E. et Menard, D. (2000). Developmental aspects of lipid and lipoprotein synthesis and secretion in human gut. *Microsc Res Tech* 49, 363-373.

Lewis, G.F. et Rader, D.J. (2005). New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 96, 1221-1232.

Lopez-Jimenez, F. et Cortes-Bergoderi, M. (2011). Update: systemic diseases and the cardiovascular system (i): obesity and the heart. *Rev Esp Cardiol* 64, 140-149.

Mackevics, V., Heid, I.M., Wagner, S.A., Cip, P., Doppelmayr, H., Lejnieks, A., Gohlke, H., Ladurner, G., Illig, T., Iglseder, B., *et al.* (2006). The adiponectin gene is associated with adiponectin levels but not with characteristics of the insulin resistance syndrome in healthy Caucasians. *Eur J Hum Genet* 14, 349-356.

Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. et Matsubara, K. (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 221, 286-289.

Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., Furuyama, N., Kondo, H., Takahashi, M., Arita, Y., *et al.* (2002). Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 8, 731-737.

Maeda, N., Takahashi, M., Funahashi, T., Kihara, S., Nishizawa, H., Kishida, K., Nagaretani, H., Matsuda, M., Komuro, R., Ouchi, N., *et al.* (2001). PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 50, 2094-2099.

Mangge, H., Almer, G., Truschnig-Wilders, M., Schmidt, A., Gasser, R. et Fuchs, D. (2010). Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk. *Curr Med Chem* 17, 4511-4520.

Mao, X., Hong, J.Y. et Dong, L.Q. (2006). The adiponectin signaling pathway as a novel pharmacological target. *Mini Rev Med Chem* 6, 1331-1340.

Meadows, J.L. et Vaughan, D.E. (2011). Endothelial biology in the post-menopausal obese woman. *Maturitas* 69, 120-125.

Mudali, S., Dobs, A.S., Ding, J., Cauley, J.A., Szklo, M. et Golden, S.H. (2005). Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: the atherosclerosis risk in communities study. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 1202-1209.

Murthy, V., Julien, P. et Gagne, C. (1996). Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene. *Pharmacol Ther* 70, 101-135.

Nakano, Y., Tobe, T., Choi-Miura, N.H., Mazda, T. et Tomita, M. (1996). Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 120, 803-812.

Negro, R., Formoso, G. et Hassan, H. (2006). The effects of irbesartan and telmisartan on metabolic parameters and blood pressure in obese, insulin resistant, hypertensive patients. *J Endocrinol Invest* 29, 957-961.

Nishida, M., Funahashi, T. et Shimomura, I. (2007). Pathophysiological significance of adiponectin. *Med Mol Morphol* 40, 55-67.

Olivecrona, G. et Beisiegel, U. (1997). Lipid binding of apolipoprotein CII is required for stimulation of lipoprotein lipase activity against apolipoprotein CII-deficient chylomicrons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17, 1545-1549.

Olivecrona, G. et Olivecrona, T. (1998). Clearance of artificial triacylglycerol particles. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1, 143-151.

Olofsson, S.O. et Boren, J. (2005). Apolipoprotein B: a clinically important apolipoprotein which assembles atherogenic lipoproteins and promotes the development of atherosclerosis. *J Intern Med* 258, 395-410.

Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Nishida, M., Matsuyama, A., Okamoto, Y., Ishigami, M., Kuriyama, H., Kishida, K., Nishizawa, H., *et al.* (2001). Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 103, 1057-1063.

Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Nakamura, T., Nishida, M., Kumada, M., Okamoto, Y., Ohashi, K., Nagaretani, H., Kishida, K., *et al.* (2003). Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 107, 671-674.

Pischon, T., Girman, C.J., Hotamisligil, G.S., Rifai, N., Hu, F.B. et Rimm, E.B. (2004). Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 291, 1730-1737.

Rao, G.H., Thethi, I. et Fareed, J. (2011). Vascular disease: obesity and excess weight as modulators of risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 9, 525-534.

Reaven, G.M. (1983). Therapeutic approaches to reducing insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 74, 109-112.

Reaven, G.M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37, 1595-1607.

Reymer, P.W., Groenemeyer, B.E., Gagne, E., Miao, L., Appelman, E.E., Seidel, J.C., Kromhout, D., Bijvoet, S.M., van de Oever, K., Bruin, T., *et al.* (1995). A frequently occurring mutation in the lipoprotein lipase gene (Asn291Ser) contributes to the expression of familial combined hyperlipidemia. *Hum Mol Genet* 4, 1543-1549.

Rosamond, W., Flegal, K., Furie, K., Go, A., Greenlund, K., Haase, N., Hailpern, S.M., Ho, M., Howard, V., Kissela, B., *et al.* (2008). Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 117, e25-146.

Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., LaCroix, A.Z., Kooperberg, C., Stefanick, M.L., Jackson, R.D., Beresford, S.A., Howard, B.V., Johnson, K.C., *et al.* (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288, 321-333.

Rossouw, J.E., Prentice, R.L., Manson, J.E., Wu, L., Barad, D., Barnabei, V.M., Ko, M., LaCroix, A.Z., Margolis, K.L. et Stefanick, M.L. (2007). Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 297, 1465-1477.

Samuels, M.E., Forbey, K.C., Reid, J.E., Abkevich, V., Bulka, K., Wardell, B.R., Bowen, B.R., Hopkins, P.N., Hunt, S.C., Ballinger, D.G., *et al.* (2001). Identification of a common variant in the lipoprotein lipase gene in a large Utah kindred ascertained for coronary heart disease: the -93G/D9N variant predisposes to low HDL-C/high triglycerides. *Clin Genet* 59, 88-98.

Scherer, P.E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G. et Lodish, H.F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270, 26746-26749.

Schwarz, P.E., Towers, G.W., Fischer, S., Govindarajalu, S., Schulze, J., Bornstein, S.R., Hanefeld, M. et Vasseur, F. (2006). Hypoadiponectinemia is associated with progression toward type 2 diabetes and genetic variation in the ADIPOQ gene promoter. *Diabetes Care* 29, 1645-1650.

Staels, B., Dallongeville, J., Auwerx, J., Schoonjans, K., Leitersdorf, E. et Fruchart, J.C. (1998). Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 98, 2088-2093.

Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willett, W.C., Manson, J.E., Rosner, B., Speizer, F.E. et Hennekens, C.H. (1991). Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 325, 756-762.

Stehouwer, C.D., Henry, R.M. et Ferreira, I. (2008). Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 51, 527-539.

Steiner, G. (1972). Biosynthesis, physiologic role and normal patterns of lipoproteins in normal human plasma. *Acta Diabetol Lat* 9 *Suppl* 2, 3-17.

Svensden, A. (2004). The current status of cardiovascular disease in Canada--a call to action. *Can J Cardiovasc Nurs* 14, 5-7.

Taghibiglou, C., Rudy, D., Van Iderstine, S.C., Aiton, A., Cavallo, D., Cheung, R. et Adeli, K. (2000). Intracellular mechanisms regulating apoB-containing lipoprotein assembly and secretion in primary hamster hepatocytes. *J Lipid Res* 41, 499-513.

Takahashi, M., Arita, Y., Yamagata, K., Matsukawa, Y., Okutomi, K., Horie, M., Shimomura, I., Hotta, K., Kuriyama, H., Kihara, S., *et al.* (2000). Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* *24*, 861-868.

Takeuchi, T., Adachi, Y., Ohtsuki, Y. et Furihata, M. (2007). Adiponectin receptors, with special focus on the role of the third receptor, T-cadherin, in vascular disease. *Med Mol Morphol* *40*, 115-120.

Tan, K.C., Xu, A., Chow, W.S., Lam, M.C., Ai, V.H., Tam, S.C. et Lam, K.S. (2004). Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab* *89*, 765-769.

Tomas, E., Tsao, T.S., Saha, A.K., Murrey, H.E., Zhang Cc, C., Itani, S.I., Lodish, H.F. et Ruderman, N.B. (2002). Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* *99*, 16309-16313.

Tremollieres, F.A., Pouilles, J.M., Cauneille, C. et Ribot, C. (1999). Coronary heart disease risk factors and menopause: a study in 1684 French women. *Atherosclerosis* *142*, 415-423.

Tsai, W.C., Lin, C.C., Huang, Y.Y., Chen, J.Y. et Chen, J.H. (2007). Association of increased arterial stiffness and inflammation with proteinuria and left ventricular hypertrophy in non-diabetic hypertensive patients. *Blood Press* *16*, 270-275.

Tsuchida, A., Yamauchi, T., Ito, Y., Hada, Y., Maki, T., Takekawa, S., Kamon, J., Kobayashi, M., Suzuki, R., Hara, K., *et al.* (2004). Insulin/Foxo1 pathway regulates

expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. *J Biol Chem* 279, 30817-30822.

van Bockxmeer, F.M., Liu, Q., Mamotte, C., Burke, V. et Taylor, R. (2001). Lipoprotein lipase D9N, N291S and S447X polymorphisms: their influence on premature coronary heart disease and plasma lipids. *Atherosclerosis* 157, 123-129.

van de Woestijne, A.P., Monajemi, H., Kalkhoven, E. et Visseren, F.L. (2011). Adipose tissue dysfunction and hypertriglyceridemia: mechanisms and management. *Obes Rev* 12, 829-840.

Velthuis, M.J., Schuit, A.J., Peeters, P.H. et Monninkhof, E.M. (2009). Exercise program affects body composition but not weight in postmenopausal women. *Menopause* 16, 777-784.

Vimaleswaran, K.S., Radha, V., Ramya, K., Babu, H.N., Savitha, N., Roopa, V., Monalisa, D., Deepa, R., Ghosh, S., Majumder, P.P., *et al.* (2008). A novel association of a polymorphism in the first intron of adiponectin gene with type 2 diabetes, obesity and hypoadiponectinemia in Asian Indians. *Hum Genet* 123, 599-605.

Wittrup, H.H., Nordestgaard, B.G., Sillesen, H., Schnohr, P. et Tybjaerg-Hansen, A. (2000). A common mutation in lipoprotein lipase confers a 2-fold increase in risk of ischemic cerebrovascular disease in women but not in men. *Circulation* 101, 2393-2397.

Wittrup, H.H., Tybjaerg-Hansen, A., Abildgaard, S., Steffensen, R., Schnohr, P. et Nordestgaard, B.G. (1997). A common substitution (Asn291Ser) in lipoprotein lipase is associated with increased risk of ischemic heart disease. *J Clin Invest* 99, 1606-1613.

Wittrup, H.H., Tybjaerg-Hansen, A. et Nordestgaard, B.G. (1999). Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. *Circulation* *99*, 2901-2907.

Yokoyama, S. (2006). Assembly of high-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* *26*, 20-27.

Yu, J.G., Javorschi, S., Hevener, A.L., Kruszynska, Y.T., Norman, R.A., Sinha, M. et Olefsky, J.M. (2002). The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* *51*, 2968-2974.

Zambon, A., Bertocco, S., Vitturi, N., Polentarutti, V., Vianello, D. et Crepaldi, G. (2003). Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol-rich lipoproteins. *Biochem Soc Trans* *31*, 1070-1074.

