

Emilie Pelletier Beaumont

**Condition cardiorespiratoire et profil métabolique :  
importance du tissu adipeux viscéral**

Mémoire présenté  
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval  
dans le cadre du programme de maîtrise en kinésiologie  
pour l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.)

FACULTÉ DE MÉDECINE  
UNIVERSITÉ LAVAL  
QUÉBEC

2009

## RÉSUMÉ

Le présent projet de recherche a été réalisé dans le but d'évaluer la contribution du tissu adipeux viscéral dans la relation entre la condition cardiorespiratoire (CCR) et certains paramètres du syndrome métabolique. Les travaux réalisés ont permis d'évaluer la relation entre la condition cardiorespiratoire, le tissu adipeux viscéral et le profil de risque cardiométabolique dans un groupe de femme d'âge moyen.

Il a été démontré que les femmes caractérisées par une faible CCR avaient significativement plus de tissu adipeux viscéral que celles caractérisées par une CCR élevée ainsi qu'un profil métabolique plus détérioré. Toutefois, après appariement sur la base de l'accumulation de tissu adipeux viscéral, plus aucune différence significative n'était observée au sein des femmes caractérisées par une CCR faible ou élevée. En somme, ces travaux suggèrent que l'accumulation de tissu adipeux viscéral pourrait être un élément central expliquant les liens entre la capacité cardiorespiratoire et les éléments du syndrome métabolique.

## AVANT-PROPOS

La réalisation de ce projet de maîtrise n'aurait pu être possible sans l'aide et l'appui de plusieurs personnes qui ont su m'entourer de façon exceptionnelle tout au long de mes études de deuxième cycle. Par conséquent, je tiens à les remercier.

Tout d'abord, je tiens sincèrement à remercier celui qui a rendu mon projet de maîtrise possible, le Dr Jean-Pierre Després. Sa passion pour la recherche, son enthousiasme et son intégrité sont une source de motivation quotidienne. Je le remercie de m'avoir intégré au sein de la grande famille scientifique que constitue sa belle équipe de travail. Une pensée spéciale pour le Dre Isabelle Lemieux qui, par sa grande disponibilité, son savoir et sa patience a été d'une aide inestimable.

Je tiens également à remercier les très chers étudiants avec qui je partage le bureau. Carter, Mielleuse, Beigne, Gege, Marinade et madame Maggie, vous êtes ma source de motivation! Votre présence quotidienne embellit mes journées et l'amitié que nous avons développée m'est très précieuse. Je tiens également à remercier Dominique qui m'a gentiment initiée aux techniques de laboratoire. Les vendredi matins passés en ta compagnie furent très appréciés.

Un merci très sincère également au reste de l'équipe, le Dre Natalie Alméras, Louise Carrier, Michèle Cyr, Vincent et Nancy Parent pour votre aide incomparable. Je veux également remercier Denise pour l'aide linguistique qu'elle m'apporte. Finalement, merci à tous les professionnels de recherche, les nutritionnistes, les kinésologues et les infirmières qui ont rendu possible la réalisation de mon projet.

Pour terminer, je tiens à remercier ma famille qui ont contribué, à leur façon, à l'accomplissement de ce projet. Jean et Lison, merci de croire en moi et d'être toujours là pour moi. Jean-Cristophe et Thomas, merci d'être ce que vous êtes. Finalement, merci à mon complice des 10 dernières années, Fred. Merci pour ton amour et ton appui. Je t'aime!

**LISTE DES FIGURES DES CHAPITRES**

- Figure 1.** Différences sexuelles observées dans la distribution du tissu adipeux telle que proposées par le Professeur Jean Vague
- Figure 2.** Triade métabolique athérogène



**LISTE DES ABRÉVIATIONS LES PLUS UTILISÉES DES CHAPITRES**

MCV : maladies cardiovasculaires  
CCR : condition cardiorespiratoire  
AGL : acides gras libres  
LPL : lipoprotéine lipase  
LDL : lipoprotéine de faible densité  
HDL : lipoprotéine de haute densité

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>ii</b>
<b>AVANT-PROPOS.....</b>	<b>iii</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>iv</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>v</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>vi</b>

### CHAPITRES

<b>I</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>II</b>	<b>Adaptations métaboliques et facteurs de risque associés à l'obésité.....</b>	<b>5</b>
	2.1. Rôle et distribution régionale du tissu adipeux.....	5
	2.2. Syndrome métabolique.....	8
	2.3. Résistance à l'insuline et lipotoxicité.....	10
	2.4. Sédentarité : facteur de risque important.....	15
<b>III</b>	<b>Mécanismes responsables de l'effet protecteur de l'activité physique.....</b>	<b>17</b>
	3.1. Activité physique et tissu adipeux.....	17
	3.2. Activité physique et sensibilité à l'insuline.....	19
	3.3. Activité physique et dyslipidémies.....	20
	3.4. Activité physique, tension artérielle et inflammation.....	21
<b>IV</b>	<b>Condition cardiorespiratoire et profil métabolique : importance du tissu adipeux viscéral.....</b>	<b>23</b>
	4.1. Condition cardiorespiratoire : définition et outils de mesure.....	23
	4.2. Influence de l'activité physique et de la capacité cardiorespiratoire sur les maladies cardiovasculaires et l'adiposité.....	24
	4.3. Influence de l'activité physique et de la capacité cardiorespiratoire sur le diabète de type 2 et l'adiposité.....	25
	4.4. Activité physique, condition cardiorespiratoire et les composantes du syndrome métabolique.....	28
<b>V</b>	<b>Hypothèse et objectifs.....</b>	<b>31</b>
	5.1. Hypothèse.....	31
	5.2. Objectifs.....	31
<b>VI</b>	<b>Condition cardiorespiratoire, tissu adipeux viscéral et tirade métabolique athérogène chez la femme.....</b>	<b>32</b>
<b>VII</b>	<b>Conclusions et perspectives.....</b>	<b>56</b>
<b>VIII</b>	<b>Références des chapitres I, II, III, IV, V et VII.....</b>	<b>59</b>

## CHAPITRE I

### INTRODUCTION

L'industrialisation, l'urbanisation et un important développement socio-économique ont marqué le 20<sup>e</sup> siècle. Bien que nécessaire, ces facteurs, en élevant le niveau de vie, ont paradoxalement modifié les habitudes alimentaires et sédentarisé les populations modernes favorisant ainsi un environnement obésogène. Subséquemment, les pays industrialisés se sont rapidement retrouvés confrontés à l'augmentation quasi pandémique de la prévalence de l'obésité et des conséquences délétères qui y sont associées, dont une augmentation des maladies cardiovasculaires (MCV) et du diabète de type 2 (1). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il est estimé qu'environ 1,1 milliard d'adultes sont en surpoids et qu'au moins 400 millions sont obèses. Des projections permettent d'estimer que d'ici 2015 plus de 1,5 milliards d'adultes seront en surpoids et que plus de 700 millions seront obèses (2). La situation n'est guère plus favorable dans la population infantile avec plus de 155 millions d'enfants souffrant d'embonpoint et d'obésité (3, 4). Lourdemment touché par cette pandémie, le Canada présente également une importante prévalence d'obésité. Il est estimé qu'un canadien sur deux souffre d'embonpoint (5) et l'*Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes* a recensé 33,3 % de la population adulte présentant de l'embonpoint (indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) et 14,9 % étant obèse (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Parallèlement reliée à l'émergence de l'obésité, une augmentation importante de la prévalence mondiale du diabète a aussi été observée (6-8) et il importe de spécifier que la majorité des diabétiques de type 2 ont un surplus de poids (9). On estime présentement à plus de 246 millions le nombre de personnes atteintes mondialement et, avec 7 millions de personnes développant le diabète chaque année, ce chiffre grimpera à 380 millions en 2025 (10). Par ailleurs, les MCV sont la principale cause de mortalité chez les individus diabétiques (11-15). En effet, il a été démontré que les individus souffrant de diabète de type 2 ont un taux de mortalité associé aux MCV de deux à quatre fois plus élevé que les individus sans diabète (13, 16, 17) et les cliniciens reconnaissent que les diabétiques sont plus enclins à mourir de complications cardiaques que du diabète. De ce



fait, les MCV sont la principale cause de mortalité dans les pays industrialisés, et représentent un fardeau économique important pour tous les systèmes de santé. Au Canada, les coûts qui y sont rattachés sont les plus élevés du système de santé et représentent approximativement 13 % des dépenses totales qui y sont accordées. Face aux nombreuses complications induites directement et indirectement par l'obésité, il n'est pas surprenant que son traitement et sa prise en charge soient l'une des principales préoccupations du 21<sup>e</sup> siècle.

Tout d'abord, il importe de comprendre que l'obésité, qui se caractérise par une accumulation excessive de tissu adipeux, constitue un désordre métabolique chronique (18). Dans la majorité des cas, l'obésité résulte d'un déséquilibre entre l'apport et la dépense énergétique. En effet, lorsque le métabolisme reçoit plus qu'il ne dépense, il emmagasine les surplus sous forme de graisse dans le tissu adipeux. Cette accumulation engendre de nombreuses altérations métaboliques et augmente le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 (19-23). Toutefois, l'obésité est beaucoup plus complexe qu'un simple problème de balance énergétique. En fait, il s'agit d'une maladie multifactorielle résultant d'une interaction entre des facteurs génétiques, environnementaux, comportementaux, sociaux et culturels (24). En plus d'interagir, ces facteurs modulent, chacun à leur façon, l'équation de la balance énergétique. Il est même stipulé que l'obésité est le reflet indirect du développement socio-économique d'un pays. Des sociétés de chasseurs-cueilleurs aux sociétés de cultivateurs et d'éleveurs, l'humain a modifié son alimentation et son mode de vie tout en conservant un bagage génétique non adapté à ces modifications. En effet, pendant des millénaires, le corps humain a été habitué à faire face aux carences et la sélection naturelle a plutôt favorisé les individus dont l'organisme était capable de faire des réserves en période d'abondance et de stocker efficacement les calories absorbées afin de faire face aux périodes plus difficiles. Conséquemment, ce sont ces personnes qui sont le moins adaptées à une abondance régulière et à la disponibilité sans cesse grandissante des aliments à haute densité énergétique ainsi qu'au mode de vie sédentaire ayant favorisé l'explosion massive de la prévalence de l'obésité. En effet, l'obésité est souvent le résultat d'une combinaison de prédispositions génétiques conférant une susceptibilité marquée et d'un environnement de

plus en plus obésogène (25). Un mode de vie constitué de peu d'activité physique et une consommation excessive d'aliments à haute densité énergétique sont des facteurs jouant un rôle primordial dans le développement de l'obésité.

Il existe différents types d'obésité mais l'obésité abdominale, plus spécifiquement l'obésité viscérale, est celle qui est la plus délétère et elle est associée à de nombreuses altérations métaboliques (18). De plus, cette forme d'obésité augmente considérablement l'incidence et la prévalence du syndrome métabolique, agglomération de marqueurs de risque cardiovasculaire qui se caractérise par une dyslipidémie athérogène, de la résistance à l'insuline, une tension artérielle élevée et un processus pro-thrombotique et pro-inflammatoire (26). Il a été démontré que les gens avec le syndrome métabolique avaient un risque deux fois plus élevé de développer des MCV, plus particulièrement des maladies coronariennes et de trois à cinq fois plus de risque de développer le diabète de type 2 (27). La prévention et le traitement du syndrome métabolique devraient donc être une priorité pour les systèmes de santé afin de combattre l'épidémie de diabète de type 2 et de diminuer les risques de MCV qui y sont associés. En ce sens, il est maintenant bien démontré que des habitudes de vie néfastes telles qu'une mauvaise alimentation et le manque d'activité physique sont aussi des déterminants qui exacerbent la sévérité de plusieurs facteurs de risque des MCV et du diabète de type 2 (28-30) et leurs effets délétères additifs prédisposent à une surcharge pondérale.

Il est toutefois bien établi que l'obésité n'est pas une fatalité en soi et qu'il existe des moyens efficaces de prévenir et de traiter cette condition. À cet effet, il est maintenant bien accepté que les interventions sur les habitudes de vie sont celles à privilégier autant dans la prévention que dans le traitement de l'embonpoint et de l'obésité (31). L'adoption d'une alimentation saine et équilibrée additionnée à la pratique régulière d'activité physique permettent de prendre en charge l'obésité, les risques qui y sont associés et améliorent considérablement la qualité de vie. En plus d'améliorer la condition physique générale, l'activité physique permet de prévenir de nombreuses maladies, augmente la dépense énergétique et favorise la perte de masse adipeuse. De plus, l'activité physique est un moyen efficace d'améliorer la condition cardiorespiratoire (CCR) (32) et une perte de poids



engendrée par la pratique d'activité physique est associée à une mobilisation préférentielle du tissu adipeux abdominal, plus particulièrement du tissu adipeux viscéral (33).

Certains auteurs se sont donc interrogés sur l'influence de la CCR, composante principale de la condition physique, et son association avec les risques de MCV et de diabète. Ces interrogations ont amené les auteurs à suggérer qu'une faible CCR est associée à une augmentation de ces risques (34-37). En effet, des gens ne pratiquant pas régulièrement de l'activité physique ont une consommation maximale d'oxygène (mesure qui permet d'établir la CCR) beaucoup plus faible que ceux qui ont un mode de vie actif et ont aussi un tour de taille plus élevé.

À la lumière de ces résultats, nous nous sommes intéressés à évaluer la contribution du tissu adipeux viscéral (AV) dans la relation entre la CCR et certains paramètres du syndrome métabolique dans une cohorte de 211 femmes asymptomatiques. Les travaux effectués dans le cadre de ce mémoire ont permis la rédaction d'un article en préparation pour soumission dans une revue scientifique avec comité de lecture.

## CHAPITRE II

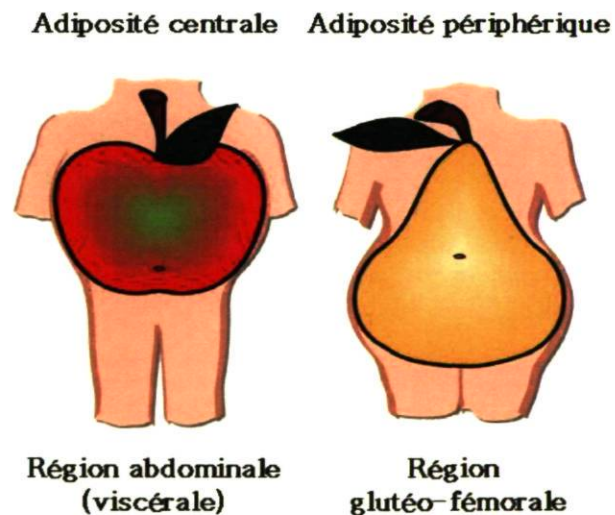
### ADAPTATIONS MÉTABOLIQUES ET FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS À L'OBÉSITÉ

#### 2.1 Rôles et distribution régionale du tissu adipeux

Fondamentalement, l'obésité est le résultat d'une adaptation physiologique des cellules du tissu adipeux, c'est-à-dire les adipocytes, à entreposer l'excès d'énergie. En effet, notre corps ne peut fonctionner qu'en homéostasie alors lorsque l'apport énergétique est supérieur à la dépense énergétique, les adipocytes, qui sont spécialisés dans la synthèse et l'entreposage des triglycérides augmentent en volume et en nombre afin d'entreposer cet excès d'énergie. Ce mécanisme de stockage des graisses, nommé lipogenèse, est une fonction naturelle destinée à constituer des réserves d'énergie pour faire face aux périodes de privation. Toutefois, lorsque les besoins énergétiques de l'organisme sont particulièrement élevés, les triglycérides emprisonnés dans les adipocytes sont mobilisés et transformés en acides gras libres (AGL), phénomène inverse de la lipogenèse qui se nomme lipolyse.

Longtemps considéré comme un organe passif servant seulement à accumuler sous forme de lipides les excédents de calories, on reconnaît maintenant au tissu adipeux des fonctions sécrétoires, autocrines, paracrines et également endocrines (38, 39). En effet, il sécrète une variété de substances bioactives appelées adipocytokines [adiponectine, résistine, leptine, inhibiteur de l'activation du plasminogène-1 (PAI-1), le facteur nécrosant des tumeurs (TNF)- $\alpha$  et l'interleukine (IL)-6] (39-43). L'augmentation du risque de MCV et de diabète de type 2 associée à l'obésité pourrait être, en partie, expliquée par cette activité du tissu adipeux (44) d'autant plus que la sécrétion d'adipocytokines est altérée dans le développement de l'obésité. Toutefois, il ne faut pas oublier que les complications métaboliques associées à l'obésité sont largement attribuables à la distribution régionale du

tissu adipeux. En ce sens, les premières observations concernant les différences dans la distribution régionale du tissu adipeux furent décrites par le professeur Jean Vague en 1947 (45) et c'est en 1956 que ses travaux démontrèrent une association entre la distribution dite androïde d'obésité et une augmentation du risque de MCV (46). Suite à ces observations, d'autres études ont reconnu l'importance de la distribution du tissu adipeux comme facteur médiant le risque métabolique (47, 48) et cette relation demeure un sujet d'importance dans la littérature. En somme, on distingue principalement deux types d'obésité; l'obésité intra-abdominale ou viscérale et l'obésité sous-cutanée ou périphérique (figure 1). Les femmes présentent davantage une adiposité plus périphérique avec une accumulation préférentielle du tissu adipeux dans la région glutéo-fémorale, qui pourrait avoir un effet cardioprotecteur (40, 49, 50), tandis que les hommes sont caractérisés par une adiposité plus centrale que l'on appelle adiposité abdominale viscérale, phénotype d'obésité associé à un risque plus élevé de complications métaboliques (51, 52).



**Figure 1. Différences sexuelles observées dans la distribution du tissu adipeux telle que proposées par le Professeur Jean Vague (La Presse Médicale, 1947)**



Différentes méthodes simples et peu coûteuses permettent d'estimer la distribution viscérale du tissu adipeux. Parmi celles-ci, on retrouve la mesure de la circonférence de taille, le rapport taille/hanche et le diamètre sagittal. Néanmoins, bien que très utiles, ces mesures estiment grossièrement la quantité de graisse viscérale et ne font pas la distinction entre le tissu adipeux viscéral et le tissu adipeux sous-cutané. En ce sens, l'évolution des techniques d'imagerie médicale, plus particulièrement la tomographie axiale, permet maintenant d'obtenir des mesures beaucoup plus valides, reproductibles et précises et permet aussi la différenciation des dépôts sous-cutanés et viscéraux. En somme, l'évolution des techniques d'imagerie médicale a permis d'identifier la contribution spécifique du tissu adipeux viscéral aux complications métaboliques et aux facteurs de risque de MCV (53-55).

Au-delà de la distribution régionale du tissu adipeux, l'anatomie vasculaire et l'activité métabolique du tissu adipeux viscéral pourraient aussi être des facteurs clés prédisposant aux complications métaboliques (56). En effet, le tissu adipeux secrète principalement des AGL (57) suite à la lipolyse des triglycérides emmagasinés dans les adipocytes et lorsque la lipolyse excède la lipogénèse, il se produit une libération importante d'AGL dans la circulation. Cet excès contribuerait aux complications métaboliques (58). De plus, il est maintenant bien connu que les adipocytes du tissu adipeux viscéral ont une activité lipolytique plus élevée en comparaison aux adipocytes du tissu adipeux sous-cutané, ce qui leur confère un plus grand potentiel de mobilisation des acides gras (59-61). Par ailleurs, ils seraient moins sensibles à l'effet inhibiteur de l'insuline (62). De plus, la localisation anatomique privilégiée (en amont du foie) du tissu adipeux viscéral lui confère un rôle d'importance dans le développement de la résistance à l'insuline qu'on appelle l'hypothèse de la veine porte (63). En effet, puisque le tissu adipeux viscéral est drainé par la veine porte, les acides gras sont directement acheminés au foie. Cette augmentation hépatique du flux d'acides gras favorise la synthèse des triglycérides et est accompagnée d'une augmentation de la gluconéogenèse (64, 65). De ce fait, l'augmentation de la sécrétion de glucose par le foie favorise, à son tour, l'augmentation de la sécrétion pancréatique d'insuline. Ces altérations du métabolisme hépatique se soldent par la présence d'hyperlipémie, d'hyperglycémie et d'hyperinsulinémie. Elles contribueraient aussi au

développement de la résistance à l'insuline via un phénomène de compétition de substrats de type Randle (66). En effet, la présence excessive d'acides gras favoriserait l'inhibition des activités enzymatiques de la glycolyse (67).

L'accumulation excessive de tissu adipeux viscéral engendre donc diverses complications métaboliques qui accélèrent le développement de complications athérogènes et diabétogènes et l'ensemble de ces complications constituent le syndrome métabolique (68).

## 2.2 Syndrome métabolique

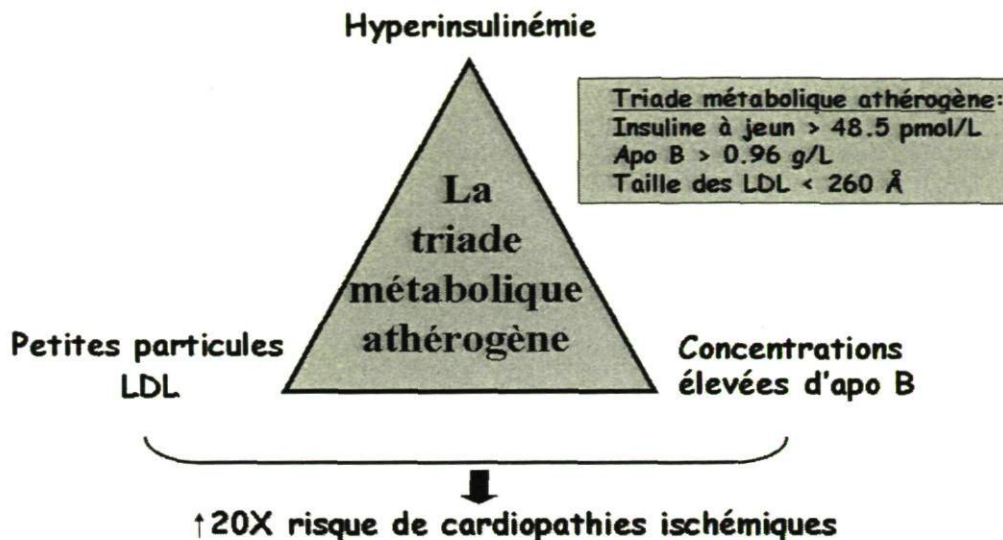
Initialement introduit sous le vocable syndrome X en 1988 par Reaven, plusieurs termes furent par la suite utilisés afin de décrire l'ensemble de facteurs de risque associé à la résistance à l'insuline et à l'obésité abdominale (69-71). Bien qu'aucun terme ne soit universellement adopté dans la littérature, les plus largement utilisés sont le syndrome métabolique (72, 73) ou le syndrome de résistance à l'insuline (74). Son association à l'augmentation du risque de diabète de type 2 et de MCV est maintenant bien établie (75). Parmi les perturbations cardiométaboliques associées au syndrome métabolique, on retrouve principalement la présence d'une dyslipidémie athérogène, une perturbation de l'homéostasie du glucose et de l'insuline, une augmentation de la tension artérielle ainsi qu'un état pro-inflammatoire et pro thrombogène (76). Toutefois, les critères cliniques et les causes sous-jacentes du syndrome métabolique sont encore très controversés. Plusieurs organismes ont établi des critères et des outils cliniques permettant d'identifier les gens présentant le syndrome métabolique mais il n'existe toujours pas de consensus sur les valeurs seuils à utiliser en clinique (77). Les cliniciens doivent donc jongler principalement entre les critères cliniques établis par l'OMS (78), le « *European Group for the Study of Insulin Resistance* » (EGIR) (79) et le « *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* » (NCEP-ATP III) (72). De ces organisations, la définition du NCEP-ATP III est une des plus privilégiées (72). Selon cette organisation, les individus ayant trois ou plus des caractéristiques suivantes ont le syndrome métabolique :



- Circonférence de taille : > 102 cm pour les hommes et > 88 cm pour les femmes
- Triglycérides :  $\geq 1,69$  mmol/L ou médicament (TG)
- Lipoprotéine de haute densité (HDL cholestérol) : < 1,03 mmol/l pour les hommes et < 1,29 mmol/L pour les femmes ou médicament (HDL-C)
- Tension artérielle :  $\geq 130/85$  mm Hg ou médicament (hypotenseur)
- Glycémie à jeun :  $\geq 5,6$  mmol/L (incluant le diabète) ou médicament (glycémie)

Il importe toutefois de spécifier que les critères diagnostiques de ces groupes ne prennent pas en considération l'ethnicité et que certains marqueurs métaboliques, dont l'accumulation de tissu adipeux viscéral sont influencés par ce facteur (80). En ce sens, l'« *International Diabetes Federation* » (IDF), a proposé des valeurs seuils de circonférence de taille qui sont propres aux différentes ethnies (81).

Comme il a été mentionné précédemment, la dyslipidémie athérogène est une composante du syndrome métabolique. La haute athérogénicité associée aux dyslipidémies est probablement reliée aux faibles concentrations plasmatiques de lipoprotéines de haute densité (HDL cholestérol), à des concentrations plasmatiques élevées d'apolipoprotéine B et de triglycérides, ainsi qu'à des anomalies dans la taille des lipoprotéines et de leur distribution (82). Dans ce sens, notre laboratoire a évalué, il y a quelques années déjà, le risque de cardiopathie ischémique associé à la présence de certaines anomalies du syndrome métabolique telles que l'hyperinsulinémie à jeun, une concentration plasmatique élevée d'apolipoprotéine B et de petites particules LDL, ensemble d'anomalies constituant la triade métabolique athérogène (figure 2) (83). À l'aide de l'*Étude cardiovasculaire de Québec*, une étude prospective d'une durée de cinq ans, il a été démontré que la triade métabolique athérogène augmentait de 20 fois le risque de développer une cardiopathie ischémique (83).



**Figure 2. Triade métabolique athérogène**

Aux États-Unis, l'étude « *Third National Health and Nutrition Examination Survey* » (NHANES III) a permis d'estimer qu'un adulte sur quatre (47 millions) est caractérisé par le syndrome métabolique (84). De plus, cette étude a démontré qu'approximativement 85 % des gens avec le diabète sont également caractérisés par le syndrome métabolique alors que seulement 12 % des gens ayant des valeurs de glucose à jeun normales présentaient le syndrome métabolique. Cette prévalence serait largement attribuable à la diète occidentale, riche en glucides et en lipides, et à la diminution de la pratique d'activité physique (85, 86) (thème qui sera abordé à la fin de ce chapitre). Toutefois, il est évident que d'autres études seront nécessaires afin de quantifier le risque absolu de MCV et de diabète de type 2 associé à la présence des éléments du syndrome métabolique.

### **2.3 Résistance à l'insuline et lipotoxicité**

En ce sens, au cours des dernières décennies, de nombreuses recherches ont été effectuées dans le but de comprendre le rôle complexe des multiples désordres métaboliques qui sont reliés au développement de maladies chroniques telles que le diabète de type 2 et les MCV (26, 87-91). Facteur central dans l'étiologie du diabète de type 2 (92, 93), la résistance à



l'insuline, qui est aussi associée à une augmentation du risque de MCV (94), représente une diminution de la sensibilité des récepteurs cellulaires de tissus périphériques, tels que le muscle squelettique et le foie, à réagir à la présence d'insuline plasmatique sur la captation du glucose par les cellules (75, 95). Lorsque la résistance à l'insuline est installée, la captation de glucose induite par l'insuline est diminuée et les adipocytes secrètent davantage d'AGL. Une augmentation de la concentration plasmatique d'AGL inhibe l'action de l'insuline dans le foie, résultant en une augmentation de la gluconéogenèse et en un état hyperglycémique (96-98). Il s'en suit une augmentation de la concentration plasmatique de glucose et le pancréas doit sécréter davantage d'insuline et une hyperinsulinémie compensatoire s'installe (99-102). Avec le temps, les cellules  $\beta$  du pancréas commencent à s'épuiser et ne peuvent sécréter suffisamment d'insuline pour répondre aux concentrations élevées de glucose plasmatique (92, 103). C'est alors qu'un état d'intolérance au glucose se manifeste, ce qui peut mener au diabète de type 2 (104).

Un ensemble de causes diverses peut engendrer le développement de la résistance à l'insuline incluant le vieillissement, une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux, la sédentarité et l'obésité (105). Cependant, les mécanismes précis entraînant la résistance à l'insuline ne sont pas entièrement élucidés mais, tel que démontré par les travaux de DeFronzo au début des années 80 (106), le muscle squelettique semblerait jouer un rôle d'importance. À cet effet, il a été suggéré que l'accumulation de lipides dans le muscle squelettique pourrait être un facteur diminuant la sensibilité à l'insuline (106). C'est ainsi qu'une vision plutôt lipocentrique a été proposée plaçant la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement des cellules  $\beta$  comme étant secondaires au développement du diabète de type 2 en comparaison à l'accumulation ectopique de lipides ou la lipotoxicité (107). Il existe maintenant de nombreuses évidences qui démontrent que les acides gras qui se retrouvent dans le muscle inhibent la captation du glucose induite par l'insuline en interférant avec la translocation du transporteur du glucose (GLUT-4) dans la membrane plasmatique. Toutefois, avant de comprendre les mécanismes par lesquels l'accumulation de lipides se produit à l'intérieur du muscle squelettique, il importe de bien saisir le métabolisme des lipides.

En condition normale, le métabolisme lipidique est principalement régulé par l'insuline, plus particulièrement en période postprandiale, et par les catécholamines en période de jeûne. Les catécholamines sont les principaux régulateurs de la lipolyse adipocytaire (108) alors que l'insuline, par son action sur la lipase hormono-sensible (LHS), inhibe la libération des AGL par le tissu adipeux et la sécrétion des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) (58). Elle est aussi la principale régulatrice de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), une enzyme qui hydrolyse les triglycérides des VLDL et des chylomicrons et un des facteurs majeurs responsables du stockage de l'énergie. Ces effets spécifiques à l'insuline entraînent une diminution des lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons) ce qui abaisse les concentrations plasmatiques de triglycérides. En plus de son rôle sur le métabolisme des lipides, l'insuline agit principalement au niveau de trois tissus cibles. En effet, elle favorise le stockage de glucose dans le foie et dans le muscle squelettique et stimule la synthèse de lipides dans le tissu adipeux. Elle favorise aussi l'entreposage des lipides dans les adipocytes, inhibe la lipolyse et active la synthèse des AGL.

Toutefois, tel qu'expliqué précédemment, l'élévation chronique de la concentration d'acides gras observée en présence d'obésité viscérale inhibe, pour sa part, l'action anti-lipolytique de l'insuline. Cette inhibition augmente la libération d'AGL par le tissu adipeux et de VLDL par le foie dans la circulation (109), réduit la dégradation de ces particules par la LPL et amplifie les anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles. Les anomalies se traduisent par une diminution du captage de glucose par les muscles et par une augmentation de la production hépatique de glucose puisque les acides gras inhibent la suppression induite par l'insuline de la glycogénolyse et la gluconéogenèse (110). Elles sont liées à des défauts multiples dans les mécanismes de signalisation par le récepteur de l'insuline et dans les étapes régulatrices du métabolisme du glucose. Il a été bien démontré que les adipocytes du tissu adipeux viscéral, en comparaison aux adipocytes sous-cutanés, sont plus sensibles à l'effet lipolytique des catécholamines et moins sensibles à l'action anti-lipolytique de l'insuline (111-113).



En somme, une élévation de la concentration d'acides gras résulte en une accumulation intracellulaire de triglycérides (114). Le nombre et le volume des adipocytes sont déterminants afin d'assurer le stockage des triglycérides en période d'abondance alimentaire. Lorsque ces cellules ont atteint une taille critique, de nouveaux adipocytes sont recrutés à partir d'adipoblastes qui vont s'engager dans un processus de prolifération et de différenciation. Il est donc important de disposer d'un certain réservoir de lipides dans le tissu adipeux. Lorsque la capacité des adipocytes périphériques à stocker du gras est dépassée, les cellules deviennent résistantes à l'insuline. Certaines études ont démontré qu'un nombre restreint d'adipocytes prédispose à l'apparition du diabète (115) ce qui signifie que le fait de pouvoir continuer à prendre du poids sans augmenter leur nombre d'adipocytes serait un facteur protecteur. Toutefois, puisque les gens caractérisés par de l'obésité abdominale viscérale présentent de la résistance à l'insuline et une production accrue d'AGL en comparaison avec ceux ayant une obésité périphérique ou sous-cutanée (116, 117), l'augmentation du nombre d'adipocytes doit être observée en périphérie pour qu'un effet protecteur soit remarqué (118). Ainsi, le diabète surviendrait lorsque la masse grasse serait insuffisante pour emmagasiner les lipides hors du foie, des muscles et du pancréas.

En ce qui concerne l'accumulation d'acides gras dans le muscle, plusieurs mécanismes ont été proposés. Tout d'abord, une augmentation de la concentration d'acides gras dans la circulation et/ou une diminution de l'oxydation des acides gras par les mitochondries du muscle pourrait augmenter l'accumulation de lipides dans le muscle. De plus, un dérèglement du mécanisme d'action de l'insuline est associé à une augmentation de la concentration d'acides gras dans le muscle, suggérant qu'une plus grande disponibilité d'acides gras contribue à l'accumulation de ceux-ci dans le muscle (119). Il y a également quelques évidences qui suggèrent qu'un défaut du métabolisme mitochondrial du muscle ainsi qu'une diminution de la capacité d'oxydation des acides gras pourraient être des facteurs directement impliqués dans l'accumulation musculaire de lipides et la résistance à l'insuline. À cet effet, il est suggéré que chez les individus obèses et résistants à l'insuline, l'activité enzymatique du métabolisme oxydatif et l'utilisation des acides gras sont réduites (120). De plus, un déséquilibre entre l'accumulation et l'oxydation des acides gras peut



facilement mener à une accumulation de ces derniers dans le muscle et ceci pourrait entraîner la résistance à l'insuline.

Pour conclure, lorsque le flux d'acides gras est trop important, qu'il soit causé par un excès en apport énergétique, un défaut d'oxydation ou une capacité de stockage du tissu adipeux dépassée, des dépôts ectopiques de lipides apparaissent à l'intérieur du foie, des muscles squelettiques, du cœur ainsi que dans les cellules  $\beta$  du pancréas (121, 122). Cette augmentation du flux d'acides gras résulte en une dyslipidémie, une des principales anomalies rencontrées en présence d'intolérance au glucose et de diabète. En effet, l'hyperlipidémie accompagnant l'obésité viscérale est liée à une diminution de l'action de l'insuline et à l'intolérance au glucose. En somme, plus les concentrations de triglycérides augmentent, plus il y a de substrat lipidique disponible pour le muscle squelettique et plus il s'engorge. La cellule musculaire devient donc très efficace à capter les lipides mais moins efficace à les oxyder. Lorsque le muscle se gorge de lipides, une réduction du métabolisme du glucose est observée, car il ne peut laisser entrer le glucose dans les cellules qui sont déjà remplies de lipides, ce qui mène à l'intolérance au glucose et à une hyperglycémie chronique. De plus, l'exposition chronique à des concentrations élevées d'AGL pourrait être à l'origine de phénomènes apoptotiques par une accumulation d'acyl-CoA dans les cellules  $\beta$  du pancréas qui en altérerait ses fonctions (123), révélant ainsi une action lipotoxique (124-127).

Il pourrait exister une synergie entre une concentration élevée d'AGL et une hyperglycémie chronique qui augmenterait la dysfonction des cellules  $\beta$  et leur apoptose (128). Les cellules  $\beta$  réagissent tout d'abord à une augmentation de leur teneur en triglycérides en se multipliant activement, ce qui augmente transitoirement la production d'insuline. Lorsque le stock lipidique de l'îlot a dépassé de 50 fois sa valeur normale, les cellules  $\beta$  entrent en apoptose et un diabète peut donc en résulter. Il faut noter que la leptine inhibe normalement cette voie métabolique mais le développement d'une résistance à la leptine qui accompagne l'obésité expose davantage les cellules  $\beta$  à la lipotoxicité.

## 2.4 Sédentarité : facteur de risque important

La sédentarité constitue un véritable fléau des temps modernes et sa progression fulgurante au cours des dernières décennies est étroitement liée à l'épidémie d'obésité (129). De récentes publications ont confirmé que le taux de mortalité associé à l'obésité et à la sédentarité ont considérablement augmenté aux États-Unis et que celui-ci est pratiquement le même que le taux de mortalité associé au tabagisme (130, 131). Au Canada, l'*Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes* a recensé que plus de la moitié de la population canadienne (56,5 %) était physiquement inactive pendant ses temps libres. Caractérisée par une faible pratique d'activité physique, la sédentarité est autant une cause qu'une conséquence du gain de poids (132). De plus, il est bien démontré que le manque d'activité physique exacerbe les facteurs de risque cardiométabolique ce qui favorise l'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique. Finalement, bon nombre d'études transversales et longitudinales ont démontré que le manque d'activité physique est un facteur de risque indépendant de diabète de type 2 autant chez les hommes que chez les femmes (133-136) et qu'il est aussi associé à une augmentation du risque de MCV (35, 36, 137-139). Il est même suggéré que l'inactivité physique associée à une faible capacité cardiorespiratoire est un important prédicteur de décès prématuré au même titre que les facteurs de risque traditionnels tels que le tabagisme, l'hypercholestérolémie et l'hypertension (140).

Toutefois, il est bien démontré qu'une modification des habitudes de vie, telle que la pratique régulière de l'activité physique et une alimentation saine et équilibrée sont des stratégies importantes dans la prévention et la prise en charge de l'obésité (141). L'activité physique contribue non seulement à l'augmentation de la dépense énergétique et à la diminution de la masse adipeuse mais également au maintien de la masse maigre, améliore la capacité cardiorespiratoire, diminue les risques cardiométaboliques associés à l'obésité et augmente le sentiment de bien-être général (142). Par conséquent, les effets bénéfiques de l'activité physique sur la plupart des composantes du syndrome métabolique (tension artérielle, résistance à l'insuline et l'obésité abdominale) sont très bien documentés (143,

144) et l'augmentation de la pratique d'activité physique améliore considérablement l'ensemble des paramètres du syndrome métabolique (145-147).



## CHAPITRE III

### MÉCANISMES RESPONSABLES DE L'EFFET PROTECTEUR DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

#### 3.1 Activité physique et tissu adipeux

L'activité physique se définit par l'ensemble des mouvements produits par les muscles squelettiques favorisant la dépense énergétique (148). Cette activité peut être accomplie de plusieurs façons dans différents domaines de la vie quotidienne (travail, loisir, transport, occupation, etc.). En fait, il s'agit d'une situation pour laquelle l'organisme doit s'adapter afin de faire face à une demande accrue d'énergie dans le but de produire une contraction musculaire. Puisqu'elle représente le principal levier de la dépense énergétique, l'activité physique régulière constitue un aspect important du traitement et de la prévention de l'obésité. En effet, il est suggéré que la pratique régulière d'activité physique prévient le gain de poids et l'obésité (149-152). Les résultats de la « *Nurses' Health Study* » ont suggéré que 30 % des nouveaux cas d'obésité pourrait être prévenu par l'adoption d'un mode de vie actif, incluant 30 minutes de marche rapide par jour et moins de 10 heures de télévision par semaine (134). D'autres études épidémiologiques suggèrent que 45 à 60 minutes d'activité physique modérée par jour sont nécessaires à la prévention du gain de poids néfaste et de l'obésité (152, 153). Les recommandations actuelles de l'« *American College of Sports Medicine* » (ACSM) et de l'« *American Heart Association* » (AHA) consistent en un minimum de 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée ou plus par jour à raison d'au moins 5 fois par semaine. Cette recommandation est basée sur un ensemble d'études épidémiologiques et d'interventions concernant la dose nécessaire pour que des bienfaits significatifs sur la santé soient observés par la pratique d'activité physique. Il importe toutefois de comprendre qu'il s'agit d'un minimum et que de dépasser cette recommandation ne peut qu'entraîner des effets plus importants et significatifs sur la diminution des facteurs de risque associés aux MCV et au diabète de type 2 (154).

Le mécanisme responsable de la prévention du gain de poids et de l'obésité par l'activité physique pourrait être expliqué par le fait qu'elle favorise un déséquilibre de la balance énergétique en créant un déficit. Par ce déficit, le tissu adipeux hydrolyse les triglycérides stockés dans ses adipocytes dans le but de fournir les AGL nécessaires à la production d'énergie. Il s'agit donc d'une situation pour laquelle la lipolyse est augmentée. Toutefois, bien que la perte de poids induite par la pratique d'activité physique soit associée à une importante amélioration des facteurs de risque de MCV, plusieurs évidences suggèrent que la perte de poids n'est pas nécessaire pour que des bénéfices soient observés. En effet, la pratique régulière d'activité physique est associée à une diminution importante de plusieurs facteurs de risque cardiométaboliques malgré peu ou pas de changement de poids (155-157). Toutefois, plusieurs études ont démontré que même en l'absence de changement de poids suite à la pratique d'activité physique chez des individus de poids normal ou présentant de l'embonpoint, de l'obésité abdominale et du diabète de type 2, une mobilisation préférentielle de l'adiposité viscérale est observée (157, 158). Par ailleurs, indépendamment des changements de l'apport alimentaire, il a été rapporté que l'activité physique diminue l'adiposité abdominale viscérale et l'adiposité sous-cutanée chez des hommes et des femmes en santé, mais présentant un surpoids et de l'obésité (33, 159-162). Ross et coll. ont aussi rapporté que les adipocytes viscéraux sont davantage mobilisés lors de la pratique d'activité physique comparativement aux adipocytes sous-cutanés puisque que cette mobilisation est hétérogène en fonction de la localisation des adipocytes (158). De plus, cette hétérogénéité semblerait être expliquée par le fait que l'activité physique modifie la lipolyse du tissu adipeux viscéral en partie grâce à une augmentation de la réponse  $\beta$ -adrénergique et une diminution de l'activité anti-lipolytique des adipocytes (163-165). En somme, un des rôles thérapeutiques de l'activité physique dans la prévention, le traitement et le contrôle des MCV et des désordres métaboliques tels que le diabète de type 2 pourrait être expliqué par son influence sur le tissu adipeux abdominal et plus particulièrement sur le tissu adipeux viscéral.



### 3.2 Activité physique et sensibilité à l'insuline

L'activité physique a également été associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Suite à la pratique d'une seule session d'activité physique, une augmentation de la sensibilité à l'insuline, qui dure en moyenne 48 à 72 heures, est observée (166) et plus le nombre de sessions d'entraînement est fréquent, plus l'amplitude de cette réponse est augmentée (167), suggérant que l'activité physique a des effets aigus et chroniques sur l'action de l'insuline. Cette amélioration de la sensibilité à l'insuline pourrait être en partie expliquée par des changements dans le métabolisme de signalisation de l'insuline en réponse aux contractions musculaires tels qu'une augmentation de la translocation du transporteur de glucose GLUT4 à la surface des cellules (156, 168, 169). Puisque le muscle est un important déterminant de la résistance à l'insuline, du métabolisme des lipides et du métabolisme de repos (170), la sollicitation musculaire associée à la pratique d'activité physique aurait un effet positif sur l'utilisation des substrats. En effet, l'activité physique augmente l'oxydation des substrats dans le muscle. Les deux principaux substrats énergétiques disponibles pour les muscles au cours d'un exercice physique sont les lipides et les glucides. L'activité physique augmente donc l'oxydation des AGL ce qui a comme effet d'engendrer une moins grande disponibilité de ces derniers dans la circulation et par le fait même une diminution des effets délétères puisque l'accumulation de lipides dans le muscle est associée à la résistance à l'insuline (171). En effet, les lipides musculaires peuvent perturber le métabolisme du glucose en empêchant le glucose d'entrer à l'intérieur des cellules musculaires. De plus, la disponibilité des récepteurs à l'insuline est augmentée lors de l'activité physique contribuant ainsi au maintien d'une concentration plasmatique adéquate de glucose en stimulant la glycogénolyse hépatique. Toutefois, il semblerait que l'augmentation chronique de la sensibilité à l'insuline engendrée par la pratique d'activité physique soit majoritairement attribuable aux changements de la composition corporelle, plus particulièrement à la diminution du tissu adipeux viscéral (33). De plus, il est maintenant reconnu que pour un degré équivalent d'obésité, les gens plus actifs ont une incidence moins élevée de diabète (172).

### 3.3 Activité physique et dyslipidémies

L'activité physique joue aussi un rôle favorable dans le traitement de la dyslipidémie athérogène associée au syndrome métabolique. En effet, bien que l'activité physique ait des effets modestes sur la concentration de lipoprotéines de faible densité (LDL cholestérol), elle diminue les taux d'apolipoprotéine B, augmente la taille des particules LDL et diminue la concentration plasmatique de triglycérides tout en augmentant la concentration de HDL cholestérol (156, 173-175). En ce sens, des études effectuées il y a quelques années déjà ont démontré que le profil lipidique d'athlètes d'endurance était caractérisé par des concentrations de HDL cholestérol de 40 à 50 % plus élevées que celles d'individus sédentaires (176, 177). Il y était aussi observé que les athlètes avaient approximativement 20 % moins de triglycérides et une concentration de LDL cholestérol de 5 à 10 % plus basse que les sujets sédentaires (176, 177). Bien que la pratique régulière d'activité physique soit préférable dans le traitement des dyslipidémies, une diminution de la concentration des triglycérides est observée dans les 18 à 24 heures suivant la pratique d'une seule séance d'activité physique aérobie et cette diminution peut être observée pendant plus de 72 heures (178, 179). La diminution de la concentration de triglycérides induite par la pratique d'activité physique est parallèlement accompagnée d'une augmentation de la concentration de HDL cholestérol (179). Il a été proposé que l'activité physique pourrait engendrer une diminution de la concentration des triglycérides musculaires, une augmentation de la synthèse ou de la translocation de la LPL, ce qui permettrait l'hydrolyse des triglycérides, des VLDL et une synthèse de nouvelles particules de HDL cholestérol (180). Il n'est toutefois pas encore démontré si cet effet est indépendant des modifications que la pratique régulière d'activité physique peut engendrer sur la composition corporelle. Bien que Leon et coll. ont démontré que l'effet de l'activité physique régulière sur l'amélioration du profil lipidique était plus marquée lorsqu'elle était associée à une perte de poids (174), une méta-analyse effectuée par Dudfield et coll. (181) a démontré que la perte de poids n'est pas nécessaire pour que la pratique d'activité physique ait des effets favorables sur les concentrations de triglycérides et de HDL cholestérol.



### **3.4 Activité physique, tension artérielle et inflammation**

L'activité physique a aussi des effets bénéfiques sur d'autres composantes du syndrome métabolique telles que la tension artérielle et l'inflammation. À cet effet, il a été rapporté par Kaul et coll. (182), il y a plus de 40 ans, qu'une simple session d'activité physique était associée à une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique. Cette diminution de la tension artérielle induite par l'activité physique peut durer de 12 à 16 heures (183, 184) et est observée chez des individus normotendus, hypertendus et chez les personnes âgées (185). Plus spécifiquement, d'autres études ont démontré que chez des individus avec une tension artérielle normale, une seule session d'entraînement aérobic était associée à une diminution de 8 à 10 mm Hg et de 3 à 5 mm Hg de la tension artérielle systolique et diastolique, respectivement, et que cette diminution pouvait être jusqu'à deux fois plus élevée chez des sujets hypertendus (186, 187). Des études longitudinales ont aussi démontré que la pratique régulière d'activité physique était associée à une diminution significative de la tension artérielle (188, 189). Une revue systématique de la littérature effectuée par Hagberg et coll. (188) a démontré que la pratique régulière d'activité physique diminuait significativement la tension artérielle systolique et diastolique, de 10,6 mm Hg et de 8,2 mm Hg, respectivement, dans approximativement 75 à 80 % des 74 groupes d'hypertendus étudiés. L'effet chronique de l'activité physique sur la tension artérielle pourrait être expliqué par les changements structuraux et fonctionnels de la vascularisation, une modulation du système rénine-angiotensine, la modulation du système nerveux, des changements dans la concentration des ions intracellulaires et d'interactions génétiques. Il semblerait toutefois que la diminution de la tension artérielle pourrait être médiée par l'amélioration de la composition corporelle, de la sensibilité à l'insuline et l'amélioration de la fonction endothéliale qui sont associés à la pratique d'activité physique (190). Il importe toutefois de noter que la régularité de l'entraînement est un facteur important dans le maintien de l'effet hypotenseur puisqu'il a été démontré qu'après seulement une à deux semaines d'arrêt de la pratique d'activité physique, la tension artérielle avait tendance à revenir à ses valeurs pré-entraînement (186).



Il est aussi reconnu que l'activité physique est associée à une modulation de la réponse inflammatoire immédiate caractérisée par l'augmentation de la sécrétion de substrats pro-inflammatoires tels que la protéine C-réactive (CRP) (191, 192). Toutefois, cette réponse, qui est aussi accompagnée d'une augmentation du stress oxydatif (193), pourrait engendrer des réponses adaptatives qui diminueraient l'inflammation de façon chronique (192). En ce sens, des résultats d'études ont démontré que les individus physiquement actifs avaient une concentration de marqueurs inflammatoires plus faibles que ceux étant moins actifs (192, 194, 195). Encore une fois, il semblerait que cette association soit expliquée par la diminution du tissu adipeux, plus particulièrement du tissu adipeux viscéral, par la diminution de la production de cytokines inflammatoires, par l'augmentation de cytokines anti-inflammatoires ainsi que par l'amélioration des dyslipidémies et de la fonction endothéliale engendrés par la pratique régulière d'activité physique (192, 196-200).

En somme, la pratique régulière d'activité physique réduit l'adiposité corporelle, plus particulièrement l'adiposité viscérale, augmente la sensibilité à l'insuline, améliore la tolérance au glucose, diminue la concentration des triglycérides plasmatiques, augmente les taux de HDL et la taille des particules LDL, diminue la pression artérielle, affecte favorablement les facteurs homéostatiques, améliore la fonction endothéliale et diminue l'inflammation. En fait, tel que mentionné précédemment, l'activité physique joue un rôle déterminant sur l'ensemble des paramètres du syndrome métabolique (145-147).

## CHAPITRE IV

### CONDITION CARDIORESPIRATOIRE ET PROFIL MÉTABOLIQUE : IMPORTANCE DU TISSU ADIPEUX VISCÉRAL

#### 4.1 Condition cardiorespiratoire : définition et outils de mesure

La condition physique représente un ensemble d'attributs physiques qui est améliorée par la pratique régulière d'activité physique (196). La condition cardiorespiratoire (CCR), qui se mesure par un test sous-maximal ou maximal, en est le principal déterminant. Bien que la CCR soit influencée par plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe et certains facteurs génétiques, le volume et l'intensité de l'activité physique pratiquée sont les facteurs ayant le plus d'influence sur la CCR.

Il existe plusieurs méthodes afin de mesurer la CCR mais, de façon générale, elle est principalement déterminée par un test sous-maximal ou maximal sur tapis roulant ou ergocycle. Toutefois, puisque le test utilisé dans l'article de ce mémoire consiste en un  $PWC_{150}$ , il s'agira de la méthode expliquée dans le présent document. Le  $PWC_{150}$  consiste en un test progressif sur ergocycle qui évalue la capacité de travail atteint à une fréquence cardiaque cible de 150 battements par minute. Le protocole établi consiste en trois paliers de six minutes chacun entrecoupés d'une minute de récupération active par palier. Afin de prendre en considération les différences individuelles dans le poids corporel, le  $PWC_{150}$  est exprimé par kg de poids ( $PWC_{150/KG}$ ).

Il a bien été démontré au cours des dernières années qu'une faible CCR est associée à une augmentation du risque de MCV et de diabète de type 2 (34-37) en plus d'augmenter la prévalence du syndrome métabolique. Toutefois, les mécanismes par lesquels cette association est possible ne sont pas vraiment entièrement élucidés. Afin de prévenir l'augmentation de ce risque, il est bien établi que la pratique régulière d'activité physique



est un moyen efficace d'améliorer la CCR et est aussi associée à une réduction de l'obésité abdominale, plus particulièrement du tissu adipeux viscéral. En effet, l'augmentation de la pratique d'activité physique est associée à une amélioration de la CCR qui est associée à une réduction des maladies coronariennes et de mortalité associées aux MCV et cela, indépendamment du poids ou de l'indice de masse corporelle (201, 202).

#### **4.2 Influence de l'activité physique et de la condition cardiorespiratoire sur le risque de maladies cardiovasculaires et de l'adiposité**

L'intérêt pour la relation existante entre l'obésité, l'activité physique, la CCR et le risque de MCV a connu un essor marqué dans les dernières années. Toutefois, les premières études qui ont rapporté des associations ont débuté il y a plus de 50 ans avec les travaux importants du professeur Morris (203) qui fut le premier à établir une relation entre l'activité physique et le taux de mortalité associé aux maladies coronariennes. Ses travaux portant sur les chauffeurs d'autobus et les percepteurs de billets de Londres, démontrèrent que les percepteurs de billets, qui passaient leurs journées à monter et descendre les escaliers des autobus à deux étages avaient un taux de mortalité associé aux maladies coronariennes beaucoup plus faible que les chauffeurs d'autobus qui étaient sédentaires pendant leur quart de travail. Il remarqua la même association chez les facteurs londoniens qui passaient leurs journées à marcher en comparaison aux autres employés de la poste ayant un travail beaucoup plus sédentaire (204). Suite à ces remarquables travaux, l'intérêt pour la contribution de l'activité physique et de la CCR aux facteurs de risque de MCV augmenta considérablement. Quelques années furent toutefois nécessaires avant que Paffenbarger suggère une possible interaction entre l'activité physique, l'adiposité et le risque cardiovasculaire (205). Ses observations portant sur les débardeurs permirent d'établir que ceux ayant un poids se situant dans la moyenne par rapport à leur grandeur et ayant un travail plutôt sédentaire présentaient approximativement 1,7 fois plus d'incidence de mortalité coronarienne que les hommes effectuant le même travail mais de poids inférieur à la moyenne. Toutefois, lorsqu'il comparait les hommes de poids supérieur attirés à un travail plus physique, le taux de mortalité associé aux maladies coronaires n'était que de 1,1 fois supérieure aux hommes de poids inférieur effectuant le même travail.



Suite à ces observations, de nombreuses autres études ont examiné la relation entre l'activité physique, la CCR, l'adiposité et les MCV (34, 132, 202, 205-209). De ces études, l'une de Blair et coll. (34) démontra qu'une CCR faible était associée à un risque relatif de MCV beaucoup plus élevé (femmes=9,25 %, hommes=7,93 %) qu'une CCR élevée (femmes=1,0 %, hommes= 1,0 %). Quelques années plus tard, des observations de Lee et coll. (209) effectuées auprès de la même cohorte démontrèrent que des individus avec surpoids ou obèses ( $IMC \geq 27,8 \text{ kg/m}^2$ ) et caractérisés par une CCR élevée, avaient un risque relatif de mortalité associé aux MCV plus faible que les individus de poids normal ( $IMC < 25,0 \text{ kg/m}^2$ ) ayant une faible CCR.

En somme, ces études épidémiologiques ont permis de démontrer qu'un mode de vie actif, résultant en une CCR élevée, réduit le risque de MCV chez les personnes présentant de l'embonpoint ou de l'obésité. De ces observations, le terme « *fat and fit* » fit son apparition dans la littérature afin de désigner les individus caractérisés par une CCR adéquate et présentant un surplus de poids ou de l'obésité mais ayant un faible risque de MCV et diabète de type 2.

Toutefois, dans une étude réalisée par Christou et coll. (210) en 2005, il a été suggéré que la CCR n'était pas aussi importante que l'adiposité dans l'association des différences individuelles du profil de risque cardiovasculaire et de la condition physique (210). En effet, l'association potentielle entre la condition physique, l'adiposité et les marqueurs de risque cardiovasculaires a été évaluée par des analyses de régressions linéaires multiples. Ces analyses ont permis aux auteurs de conclure que l'adiposité est un meilleur facteur de prédiction du risque cardiovasculaire que la CCR.

#### **4.3 Influence de l'activité physique et de la capacité cardiorespiratoire sur le diabète de type 2 et l'adiposité**

Bien que de nombreux facteurs génétiques et environnementaux augmentent le risque de diabète, de récentes études épidémiologiques ont suggéré que l'épidémie mondiale de diabète de type 2 est largement attribuable aux changements dans les habitudes de vie tels

qu'une alimentation de mauvaise qualité et la sédentarité (211). À cet effet, la pratique régulière d'activité physique comme moyen de prévention du diabète de type 2 est clairement établie. Une récente revue de littérature portant sur 10 études prospectives a démontré que les gens ayant un mode de vie actif ont approximativement 30 % moins de risque de développer le diabète de type 2 que les gens inactifs (212).

Tel que mentionné au chapitre précédent, la résistance à l'insuline est un facteur central dans le développement du diabète de type 2 (92, 93) et le muscle squelettique est principalement affecté par la résistance à l'insuline (213). En présence de résistance à l'insuline, une « rigidité métabolique » est rencontrée (214). Cette « rigidité métabolique » se caractérise par un dérèglement de l'oxydation des lipides en période de jeûne et un dérèglement de l'oxydation du glucose en réponse à l'augmentation de la sécrétion d'insuline suite à l'absorption de glucides. Un programme de perte de poids et une amélioration de la CCR peuvent augmenter cette flexibilité métabolique et, par le fait même, la sensibilité à l'insuline puisque la flexibilité métabolique est positivement corrélée à la sensibilité à l'insuline (215, 216).

Le groupe de Ruderman fut le premier à remarquer une augmentation de la sensibilité de l'insuline mesurée directement suite à la pratique d'activité physique (217). Par la suite, de nombreux autres groupes de recherche se sont également intéressés au sujet. Il semblerait toutefois que l'effet de l'activité physique sur la sensibilité à l'insuline soit plus important s'il est associé à une réduction du poids (187). Toutefois, même en l'absence de perte de poids, la pratique d'activité physique peut modifier la composition corporelle et la distribution du tissu adipeux, et donc influencer la résistance à l'insuline. En effet, une diminution du tissu adipeux viscéral est associée à une amélioration de l'homéostasie du glucose et de l'insuline (53).

Bien que de nombreuses études portant sur l'association entre l'activité physique et le diabète de type 2 aient été réalisées, seulement six études épidémiologiques et prospectives ont examiné l'association entre la CCR et le diabète de type 2 (35, 172, 218-221). Dans un premier temps, il a été démontré qu'une faible CCR était inversement associée au risque de



diabète de type 2 (218). Il a aussi été démontré qu'une CCR élevée était associée à un risque plus faible de diabète de type 2 dans une cohorte d'hommes finlandais après ajustement pour l'âge, le glucose à jeun, et autres facteurs de risque (35). Une autre étude a démontré que pour chaque augmentation d'une unité de la CCR, une diminution de 54 % du risque de développer le diabète de type 2 était observée après ajustement pour les facteurs confondants (220). Quant à eux, Lee et coll. (219) ont rapporté, dans une cohorte de 8 633 hommes âgés de 30 à 79 ans, qu'une faible CCR était associée à un risque 3,7 fois plus élevé de développer le diabète de type 2 en comparaison aux hommes qui avaient une CCR élevée. Pour sa part, l'étude CARDIA (The Coronary Artery Risk Development in Young Adults) avait comme objectif d'évaluer chez 4 487 américains âgés de 18 à 30 ans (hommes et femmes) si une faible CCR, estimée par un test maximal sur tapis roulant, prédisait le risque de développer le diabète de type 2 et le syndrome métabolique, et si une amélioration de la CCR était associée à une diminution de ce risque. Les auteurs conclurent que les participants ayant une faible CCR étaient deux fois plus à risque de développer le diabète de type 2 ou le syndrome métabolique que ceux ayant une bonne CCR. De plus, les participants ayant augmenté leur CCR au cours des sept ans de suivi, présentaient une diminution de 60 % du risque de développer le diabète de type 2 et une diminution de 50 % du risque de développer le syndrome métabolique (172). Finalement, dans une cohorte d'hommes japonais âgés de 20 à 40 ans, une faible CCR, mesurée par un test maximal sur vélo, était associée à une augmentation de l'incidence du diabète de type 2 (221).

Il importe toutefois de mentionner que la plus récente étude réalisée sur ce sujet a examiné l'association entre la CCR et la résistance à l'insuline dans une cohorte de 127 femmes post ménopausées, sédentaires et non diabétiques âgées de 46 à 70 ans (222). Les résultats ont démontré que les femmes se situant dans le dernier tertile de la sensibilité à l'insuline présentaient une CCR significativement plus élevée que celles se situant dans le premier tertile. Toutefois, après ajustement pour l'accumulation de tissu adipeux viscéral, cette différence n'était plus significative. Ces résultats suggèrent que le tissu adipeux viscéral pourrait être un médiateur important de la relation entre la CCR et la résistance à l'insuline.



#### **4.4 Activité physique, capacité cardiorespiratoire et les composants du syndrome métabolique**

L'activité physique est reconnue pour son action préventive sur le diabète de type 2 et les MCV en partie par ses effets favorables sur les facteurs qui caractérisent le syndrome métabolique (29, 137, 138, 223-229). Il est rapporté qu'un niveau élevé d'activité physique ainsi qu'une CCR élevée sont associés à une prévalence plus faible du syndrome métabolique autant chez les hommes que chez les femmes. En effet, plusieurs études ont démontré que la présence du syndrome métabolique était plus faible chez les sujets caractérisés par une CCR élevée comparativement aux individus qui avaient une CCR faible (172, 223, 230, 231). À ce sujet, des résultats obtenus chez 612 hommes par Laaksonen et coll. (223) ont montré que les hommes ayant la CCR la plus élevée présentaient un risque plus faible de développer le syndrome métabolique [rapport de cotes: 0.25, (95% CI, 0,13-0,49)]. Par la suite, l'étude CARDIA a permis d'observer qu'une CCR élevée était associée à une diminution du risque de développer le syndrome métabolique dans un échantillon de 2 029 hommes et 2 458 femmes (172). Des observations similaires furent aussi rapportées par Ferreira et coll. (230). En effet, pendant le suivi de 24 ans chez 364 participants, les participants qui n'ont pas développé le syndrome métabolique avaient une CCR significativement plus élevée que ceux ayant développé le syndrome métabolique.

De plus, l'étude HERITAGE (The Health Risk Factors Exercise Training and Genetics Study) (232) a démontré que la prévalence du syndrome métabolique a diminué de 16,9 % à 11,8 % chez les 621 sujets participant au projet après un entraînement aérobie de 20 semaines sur ergocycle. Des 105 participants ayant initialement le syndrome métabolique selon les critères du NCEP-ATP III (voir chapitre 2), 32 (30 %) ne rencontraient plus ces critères à la fin de l'étude. De ces 32 participants, 43 % ont diminué leurs triglycérides, 16 % ont augmenté leurs HDL cholestérol, 38 % ont diminué leur pression artérielle, 9 % ont amélioré leur glycémie à jeun et 28 % ont diminué leur circonférence de taille. D'autres évidences de l'efficacité de l'activité physique sur l'incidence du syndrome métabolique ont été obtenues dans l'étude américaine DPP (US Diabetes Prevention Program). Cette

étude avait pour but d'examiner les effets induits par la modification des habitudes de vie et ceux induits pharmacologiquement par la prise de metformine chez des patients présentant de l'intolérance au glucose. Initialement, la prévalence du syndrome métabolique, toujours selon les critères du NCEP-ATP III, était de 53 %. Parmi les 1 523 sujets ayant initialement le syndrome métabolique, la prévalence diminua de 41 % au sein du groupe intervention portant sur les modifications des habitudes de vie (activité physique et alimentation) alors que la prévalence pour le groupe attiré au traitement à la metformine diminua de 17 % seulement après 3 ans de suivi (233). Par la suite, une étude menée chez 1 069 hommes finlandais sans diabète, MCV et cancer, a aussi démontré que ceux pratiquant une activité physique d'intensité modérée ou intense moins d'une heure par semaine avaient 60 % plus de chance d'avoir le syndrome métabolique que ceux pratiquant plus de 3 heures par semaine une activité physique d'intensité modérée ou intense (195).

En concordance avec ces résultats, des travaux effectués dans notre laboratoire sur une cohorte de 169 hommes âgés de 18 à 65 ans ont démontré que le maintien d'un faible niveau d'obésité viscérale était probablement un facteur par lequel la CCR pouvait diminuer le risque de MCV. En effet, après appariement sur la base de l'indice de masse corporelle, les hommes caractérisés par une faible CCR avaient significativement plus de tissu adipeux viscéral (approximativement 30 %) que ceux caractérisés par une CCR élevée. Ces hommes avec une faible CCR présentaient aussi un profil métabolique détérioré caractérisé par plusieurs éléments du syndrome métabolique. Toutefois, après appariement sur la base de l'accumulation de tissu adipeux viscéral, plus aucune différence significative n'était observée au sein des hommes caractérisés par une CCR faible ou élevée (234).

En effet, la pratique d'activité physique diminue l'accumulation de tissu adipeux viscéral (33), améliore la sensibilité à l'insuline (33), diminue la concentration plasmatique de triglycérides, augmente la concentration d'HDL cholestérol et diminue la pression artérielle. D'après des études épidémiologiques, la pratique régulière d'activité physique préviendrait en grande partie le diabète de type 2 (138, 227), les MCV (137, 228, 229) et les décès prématurés notamment par son action sur les facteurs de risque. Dans la plupart des études, une relation entre la dose et la réponse est observée.

En somme, être physiquement actif et avoir une CCR élevée est associée à de nombreux bénéfices pour la santé. De plus, il est maintenant bien démontré que l'activité physique et la CCR peuvent prévenir ou retarder l'apparition du syndrome métabolique. Puisque l'augmentation fulgurante du syndrome métabolique touche la majorité des pays industrialisés, l'augmentation de la pratique d'activité physique demeure une stratégie à privilégier afin d'en diminuer sa prévalence et de minimiser la morbidité et la mortalité qui y sont associées.



## CHAPITRE V

### HYPOTHÈSE ET OBJECTIFS

#### 5.1 Hypothèse

Il a été suggéré qu'une faible CCR avait un fort pouvoir de prédiction de la survenue des maladies cardiovasculaires et qu'elle augmentait considérablement le risque de développer le diabète de type 2 chez les hommes et les femmes et ce, indépendamment du poids. D'ailleurs, des études récentes ont démontré qu'une faible CCR était associée à certains paramètres du syndrome métabolique tels qu'un profil anthropométrique et métabolique détérioré. Toutefois, bien qu'une faible CCR soit associée à certains paramètres du syndrome métabolique, le rôle joué par le tissu adipeux viscéral dans cette relation est incertain, particulièrement chez la femme. Des analyses effectuées dans notre laboratoire ont démontré que lorsqu'on apparie un groupe d'hommes, sur la base de leur IMC, on remarque que ceux ayant une CCR faible ont significativement plus de tissu adipeux viscéral (environ 30%). Ils ont aussi un profil métabolique détérioré comparativement aux hommes de même IMC et ayant une circonférence de taille similaire, mais une CCR élevée (234). Il est donc suggéré que l'accumulation de tissu adipeux viscéral pourrait être un élément central expliquant les liens entre la CCR et les éléments du syndrome métabolique.

#### 5.2 Objectifs

Évaluer la relation entre la CCR, le tissu adipeux viscéral et le profil de risque cardiométabolique, dans un groupe de femmes d'âge moyen, et déterminer si la relation entre la CCR et le profil de risque cardiométabolique est attribuable à l'accumulation de tissu adipeux viscéral.

## CHAPITRE VI

### CONDITION CARDIORESPIRATOIRE, TISSU ADIPEUX VISCÉRAL ET TRIADE MÉTABOLIQUE ATHÉROGÈNE CHEZ LA FEMME

Emilie Pelletier Beaumont B. Sc., Benoit J. Arsenault M.Sc., Isabelle Lemieux Ph. D.,

Natalie Alméras Ph. D., Angelo Tremblay Ph. D., Louis Pérusse Ph. D.,

Claude Bouchard Ph. D. and Jean-Pierre Després Ph. D., FAHA

L'article composant ce chapitre s'intitule :

**Cardiorespiratory Fitness, Intra-abdominal Adipose Tissue  
Accumulation and the Atherogenic Metabolic Triad in Women**



## RÉSUMÉ

Bien qu'une faible condition cardiorespiratoire (CCR) soit associée à certains paramètres du syndrome métabolique, le rôle joué par le tissu adipeux viscéral dans cette relation est incertain, et ce, particulièrement chez la femme. **Objectif:** Évaluer la contribution du tissu adipeux viscéral dans la relation entre la CCR et certains paramètres du syndrome métabolique. **Méthode:** Chez les 211 femmes (28 post-ménopausées) en bonne santé de l'étude ( $35,8 \pm 12,8$  ans), la CCR a été évaluée à l'aide d'un test d'effort sous-maximal ( $PWC_{150/kg}$ ), la quantité de tissu adipeux viscéral a été mesurée par tomographie axiale et un bilan lipidique complet a été obtenu à jeun. **Résultats:** Les femmes du tertile inférieur de CCR avaient une accumulation de tissu adipeux viscéral plus élevée que celles du tertile supérieur ( $109,5 \pm 57,9$  vs.  $61,5 \pm 43,2$   $cm^2$ ,  $p < 0,0001$ ). Conséquemment, les concentrations d'apolipoprotéine B et de triglycérides étaient plus élevées et les niveaux de cholestérol-HDL plus faibles chez ces femmes comparativement à celles du tertile supérieur ( $0,96 \pm 0,21$  vs.  $0,86 \pm 0,21$  g/L,  $1,37 \pm 0,63$  vs.  $1,07 \pm 0,50$  mmol/L et  $1,29 \pm 0,32$  vs.  $1,41 \pm 0,36$  mmol/L, respectivement pour l'apolipoprotéine B, les triglycérides et le cholestérol-HDL,  $p \leq 0,03$  après ajustement pour l'âge). Les concentrations d'insuline ( $82,9 \pm 64,9$  vs.  $44,7 \pm 25,5$  pmol/L) et de glucose à jeun ( $5,08 \pm 0,46$  vs.  $4,89 \pm 0,41$  mmol/L) étaient plus élevées chez les femmes du tertile inférieur ( $p \leq 0,04$ ). La prévalence des porteuses de 2/3 éléments de la triade métabolique athérogène (insuline  $\geq 48,5$  pmol/L, apolipoprotéine B  $\geq 0,96$  g/L et taille des LDL  $< 260$  Å) avec accumulation faible de tissu adipeux viscéral ( $< 100$   $cm^2$ ) était de 13% chez les femmes avec faible CCR ( $< 50^e$  percentile) comparativement à 19% pour celles ayant une CCR élevée ( $\geq 50^e$  percentile). Chez les femmes ayant une accumulation élevée de tissu adipeux viscéral ( $\geq 100$   $cm^2$ ), la prévalence de la triade était de 53 % et 46 %, respectivement pour une CCR faible et élevée. **Conclusion:** Chez la femme, la relation entre la CCR et le syndrome métabolique pourrait être attribuable, en grande partie, à la quantité élevée de tissu adipeux viscéral qui accompagne généralement une faible CCR.

**Mots-clés:** capacité cardiorespiratoire, tissu adipeux viscéral, syndrome métabolique.

**TITLE****Cardiorespiratory fitness, visceral adipose tissue accumulation and the atherogenic metabolic triad in women**

Running title: CRF and Intra abdominal adipose tissue

**AUTHORS**

Emilie Pelletier Beaumont<sup>1,2</sup>, Benoit J. Arsenault<sup>1,3</sup>, Isabelle Lemieux<sup>1</sup>, Natalie Alméras<sup>1</sup>,  
Angelo Tremblay<sup>1,2</sup>, Louis Pérusse<sup>1,2</sup>, Claude Bouchard<sup>4</sup> and  
Jean-Pierre Després<sup>1,2</sup>

From the <sup>1</sup>Québec Heart Institute, Laval Hospital Research Center, Québec, Canada;

<sup>2</sup>Division of Kinesiology, Department of Social and Preventive Medicine, Laval University, Québec, Canada;

<sup>3</sup>Department of Anatomy and Physiology, Laval University, Québec, Canada

<sup>4</sup>Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, LA, United States

**Address for correspondence:**

Jean-Pierre Després, Ph.D., FAHA  
Director of Research, Cardiology  
Québec Heart Institute  
Laval Hospital Research Center  
2725, chemin Ste-Foy  
Pavilion Marguerite-D'Youville, 4<sup>th</sup> Floor  
Québec  
CANADA G1V 4G5  
TEL: (418) 656-4863 FAX: (418) 656-4610  
E-mail: [jean-pierre.despres@crhl.ulaval.ca](mailto:jean-pierre.despres@crhl.ulaval.ca)



## ABSTRACT

It is well recognized that low cardiorespiratory fitness (CRF) is associated with features of the metabolic syndrome. However, the role of intra-abdominal adiposity as a potential confounder in this relationship is not well established, especially in women. **Objective:** To evaluate the contribution of visceral adipose tissue (AT) accumulation in the relationship between CRF and the component of the metabolic syndrome. **Research Methods and Procedures:** Cardiorespiratory fitness (CRF) assessed by a submaximal physical working capacity test performed at 150 beats/min ( $PWC_{150/kg}$ ), visceral AT accumulation measured by CT and a complete plasma lipoprotein-lipid profile were obtained in 211 (28 postmenopausal) healthy women ( $35.8 \pm 12.8$  years). **Results:** Women in the bottom CRF tertile had more visceral AT accumulation than women in the top CRF tertile ( $109.5 \pm 57.9$  vs.  $61.5 \pm 43.2$   $cm^2$ ,  $p < 0.0001$ ). Consequently, levels of apoB and triglycerides (TG) were higher whereas high-density lipoprotein (HDL) cholesterol concentrations were lower in the bottom CRF tertile in comparison with the top CRF tertile ( $0.96 \pm 0.21$  vs.  $0.86 \pm 0.21$  g/L,  $1.37 \pm 0.63$  vs.  $1.07 \pm 0.50$  mmol/L and  $1.29 \pm 0.32$  vs.  $1.41 \pm 0.36$  mmol/L for apoB, TG and HDL cholesterol respectively,  $p \leq 0.03$  after adjusting for age). Moreover, fasting insulin ( $83 \pm 65$  vs.  $45 \pm 26$  pmol/L) and glucose levels ( $5.08 \pm 0.46$  vs.  $4.89 \pm 0.41$  mmol/L) were higher in the bottom than in the top CRF tertile ( $p \leq 0.04$ ). Prevalence of carriers of the atherogenic metabolic triad (insulin  $> 48.5$  pmol/L, apoB  $> 0.96$  g/L and LDL particle size  $< 260 \text{ \AA}$ ) was quantified across four subgroups defined using the 50<sup>th</sup> percentile of CRF and a cutoff value of  $100 \text{ cm}^2$  for visceral AT accumulation. Among women with low levels of visceral AT accumulation ( $< 100 \text{ cm}^2$ ), the percentage of carriers of 2-3 features of the atherogenic metabolic triad was 13% in unfit compared to 19% in fit women. In women with high levels of visceral AT accumulation ( $\geq 100 \text{ cm}^2$ ), 53% and 46% of unfit and fit women had 2-3 features of the atherogenic metabolic triad. **Conclusion:** In this study, independently from CRF, women with an elevated visceral AT accumulation were more likely to be characterized by specific features of the metabolic syndrome.

These results suggest that the well recognized relationship between low CRF and cardiovascular disease might be, to a certain extent, attributable to the elevated visceral AT accumulation which often accompanies low CRF.

**Key words: cardiorespiratory fitness, intra-abdominal adipose tissue, metabolic syndrome.**



## INTRODUCTION

Physical inactivity is nowadays recognized as risk factor for cardiovascular disease (CVD) (1, 2). In order to reduce CVD burden associated with physical inactivity, the Center for Disease Control recommends that every adult cumulates 30 minutes or more of moderate-intensity physical activity on most or preferably all days of the week (3). In fact, regular physical activity is known to be an effective means of improving cardiorespiratory fitness (CRF) and as higher levels of physical fitness appear to delay the onset of CVD (4), increasing physical activity levels should be encouraged at the population levels. Moreover, sedentary individuals are more predisposed to obesity, hypertension, metabolic syndrome, diabetes, and overall CVD than individuals who report being physically active (5). Several prospective studies have shown that CRF is inversely associated with CVD mortality in asymptomatic women and men (4, 6), an observation likely to be attributable to the fact that individuals with higher levels of CRF are characterized by a more favorable cardiometabolic risk profile (7-9).

On the other hand, the adverse health consequences of obesity are well established and it is now well recognized that, on top of body mass index (BMI), abdominal adiposity is associated with a deteriorated cardiometabolic risk profile and CVD risk (10-12). Evidence available suggests that intra-abdominal or visceral obesity is the most prevalent form of the metabolic syndrome (blood lipid disorders, low-grade inflammation, insulin resistance and hypertension), another important CVD risk factors (13). Furthermore, even in the absence of weight loss, endurance exercise training could produce a selective loss of visceral adipose tissue (AT) (14). In fact, although elevated visceral fat accumulation and low CRF levels are both important predictors of a deteriorated cardiometabolic risk profile (15), recent results suggest that the relationship between CRF and features of the metabolic syndrome might be attributable to the fact that individuals with low CRF levels have a higher visceral AT accumulation. However, this relationship has never been examined in women. Therefore, the objective of the present study was to test the hypothesis that, independently of BMI, women with high CRF have less visceral AT accumulation than women with low CRF. We also sought to determine whether the associations between

elevated CRF levels and a favorable cardiometabolic risk profile was attributable to the fact that fit women are most likely to be characterized by a low accumulation of visceral AT.



## RESEARCH METHODS AND PROCEDURES

### Subjects

The subjects of this study were participants of the Québec Family Study (QFS), which is a population-based study of French Canadian families living in and around the Québec City metropolitan area, province of Québec. The objective of the QFS was to investigate the role of genetics in the etiology of obesity and related cardiovascular risk factors. All subjects were recruited through the media and gave their written informed consent. The present analyses included 211 healthy non-smoking women who participated in phase 2 of the study and were tested between 1989 and 1997. Only women without diabetes mellitus, cardiovascular disease, dyslipidemia, or endocrine disorders were selected for the analyses. The study was approved by the Medical Ethics Committee of Université Laval. Further details about the Québec Family Study were previously described (16).

### Anthropometric Measurements

Body weight, height (17) and waist circumference (18) were measured following standardized procedures. Body density was determined by the underwater weighing technique (19) and the Siri formula was used to estimate the percentage body fat from body density. Fat mass and fat-free mass (FFM) were derived from the measurement of body density assessed by underwater weighing (20). The measurement of cross-sectional area of abdominal visceral AT accumulation was performed using computerized tomography scan (CT) between the 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> lumbar vertebrae (16, 21).

### Plasma Lipoprotein-Lipid Profile

Subjects were asked to fast for 12h before blood sampling. A catheter was inserted into a forearm vein and a fasting blood sample was taken into vacuum tubes (Vacutainer; Becton, Dickinson and Co, Franklin Lakes, New Jersey) containing EDTA (Miles Pharmaceuticals, Rexdale, Ontario) to determine plasma levels of lipids and lipoproteins. Levels of fasting triglyceride and cholesterol were determined enzymatically on a Technicon RA-500 (Bayer Corporation Inc., Tarrytown, NY) as previously described (22).

Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was first isolated by centrifugation and the high-density lipoprotein fraction was obtained after precipitation of LDL in the infranatant (density  $\geq 1.006\text{g/mL}$ ) with heparin and manganese chloride (23, 24) and levels of LDL were calculated using the Friedewald formula (25). The rocket immunoelectrophoretic method of Laurell (26) was used to measure the levels of apolipoprotein B. Lyophilized serum standards for apolipoprotein B measurements were prepared in our laboratory and were calibrated using reference standards obtained from the Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA). The LDL peak particle size was measured by 2 % to 16 % nondenaturing polyacrylamide gradient gel electrophoresis performed on whole plasma as previously described (27).

### **Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)**

After an overnight fast of at least 12 hours, patient completed a 3-hour 75g oral glucose tolerance test in the morning. Blood samples were collected from an antecubital vein through a venous catheter and then transferred to vacutainers containing EDTA for the determination of plasma glucose and insulin levels. Plasma insulin and plasma glucose levels were measured by a radioimmunoassay with polyethylene glycol separation (28, 29) and an enzymatic method. The total area under the curve for glucose and insulin were calculated by the trapezoidal method.

### **Cardiorespiratory fitness**

The physical working capacity at 150 beats $\cdot\text{min}^{-1}$ ( $\text{PWC}_{150}$ ) of each participant was assessed by a submaximal exercise test on a Monark cycle ergometer. The protocol comprised three submaximal workloads of 3-6 minutes duration, separated by 1 minute rest periods. Heart rate was monitored through a single electrocardiogram derivation. The workloads were selected to produce steady-state heart rate of 150 beats/min at the end of the last workload. The regression of heart rate over the workload was used to determine the PWC at 150 beats $\cdot\text{min}^{-1}$ . The values of physical work capacity were finally divided by the subject's weight to provide measures of physical work capacity per kilogram of body weight ( $\text{PWC}_{150/\text{kg}}$ ).



### **Statistical Analyses**

All data are reported as mean  $\pm$  standard deviation in tables and as mean  $\pm$  standard error in figures. Student unpaired *t* tests were used to compare women with high vs low CRF. A one-way analysis of covariance (ANCOVA) was used to determine the effect of CRF on anthropometric and metabolic risk variable, using the general linear model with adjustment for age. To know the best predictor of low CRF, stepwise multiple regression analyses were computed to sort out the independent contribution of anthropometric and body composition variables to the variance of CRF. In our sample, the 50<sup>th</sup> percentile for PWC<sub>150kg</sub> corresponded to a value of 6.88 kiloponds/min (kpm) per kilogram. Subjects with a PWC<sub>150kg</sub> of 6.88 kpm/kg or less were classed as unfit (low CRF), and subjects with a PWC<sub>150kg</sub> greater than 6.88 kpm/kg were classed as fit (high CRF). Finally, we used logistic regression using CRF and visceral AT accumulation to predict the presence of the atherogenic metabolic triad. SAS software (version 8.02, Institute Ins., Cary, NC, USA) was used to perform all statistical analyses.

## RESULTS

Mean age of the 211 women of the study was  $35.8 \pm 12.8$  years and BMI was  $23.0 \pm 5.7$  kg/m<sup>2</sup>. **Table 1** shows the anthropometric and metabolic risk profile of women divided into tertiles of CRF levels. After statistical adjustment for age, significant differences were observed across groups for most adiposity indices. Plasma levels of several risk markers appeared to be influenced by CRF levels. Overall, women who had higher CRF levels were more likely to have more favorable risk profiles than women with low CRF. Although plasma levels of total and LDL cholesterol levels did not appear to be influenced by CRF, women with high CRF levels had lower plasma levels of triglycerides, apolipoprotein B, CRP, as well as higher HDL cholesterol levels. These women were also characterized by more favorable indices of the glucose-insulin homeostasis. .

In order to investigate the best predictors of CRF, a multiple linear regression analyses were performed. This analysis revealed that waist circumference ( $-0.36$ ,  $P < 0.0001$ ), BMI ( $-0.041$ ,  $P < 0.0001$ ) and visceral AT accumulation ( $-0.45$ ,  $P < 0.0001$ ) were the best predictors. After statistical adjustment for visceral AT accumulation, the correlation between BMI and CRF was not significant but the correlation coefficient between visceral AT accumulation and CRF was unaffected when we controlled for BMI.

**Table 2** and **Table 3** show respectively anthropometric measurements and metabolic risk profiles of women matched for BMI and visceral AT with high or low CRF. Since, women with high CRF tend to have lower adiposity, we matched them on the basis of BMI. Even with similar BMI, women with high CRF had significantly more fat free mass and less visceral AT accumulation. Women with high CRF had lower LDL concentration and apo B and lower total cholesterol concentrations than women with low CRF. Moreover, plasma glucose and insulin response ( $P < 0.07$ ) during OGTT in subjects with high CRF tend to be lower. We then matched subjects according to their visceral AT accumulation (within a  $5.0$  cm<sup>2</sup> variation). We obtained results demonstrating that women, matched for visceral AT accumulation, with high vs low CRF had no longer difference in their metabolic profiles.

In order to investigate the respective contribution of visceral AT accumulation and CRF to the variation of the metabolic risk profile, we classified subjects according to visceral AT accumulation ( $\leq 100$  or  $>100$  cm<sup>2</sup>) and CRF ( $\leq 6.88$  or  $>6.88$  kpm/kg). **Figure 1** indicates that subjects with high visceral AT accumulation had significantly higher concentration of triglycerides and apo B and higher cholesterol/HDL ratio than women with low visceral AT accumulation, independently from CRF. In the same way, **Figure 2** shows that the plasma glucose and insulin response to the 75-g oral glucose tolerance test were higher in subjects with high visceral AT accumulation, independently of CRF. It is well established that the atherogenic metabolic triad, defined by the presence of hyperinsulinemia, hyperapoprotein B and small LDL particles, is a predictive factor of increasing CHD risk. As shown in **figure 3**, the proportion of women with 2 or more features of the atherogenic metabolic triad was higher in women with a higher visceral AT accumulation irrespective of CRF, with prevalence reaching 46% for high CRF and 53% for low CRF. On the other hands, the proportion of women with 2 or more features of the atherogenic metabolic triad was lower in women with a lower visceral AT accumulation, with prevalence reaching 19% for high CRF and 13% for low CRF.

Of the 211 women in the study, 28 were postmenopausal. When the analyses were performed among pre-menopausal women only, the results did not change markedly from those including the postmenopausal women. Therefore, postmenopausal women were included in all analyses.



## DISCUSSION

Results of the present study lend further to support the notion that women with low fitness levels are characterized by an altered body composition as well as by a pro atherogenic/diabetogenic risk profile. However, to the best of our knowledge, this study is the first to show that independently from their fitness level, women with an elevated visceral AT accumulation are most likely to be characterized by a cardiometabolic risk profile predictive of an increased risk of CVD. These results extend our previous findings reported in a group of men to middle-aged women (30). Based on these observations, we believe that irrespective of their fitness/BMI levels, individuals characterized by an altered cardiometabolic risk profile are viscerally obese.

Janssen et al. (31) reported that, for a given BMI, men and women with higher CRF levels had lower amounts of visceral AT compared with individuals with low CRF levels. Ross and Kaztmarzyk (32) also reported that, at any given BMI, high CRF was associated with lower levels of total and abdominal obesity compared with those with low CRF. We also observed that women with high levels of CRF were characterized by lower visceral AT accumulation than women with low CRF, even after control for BMI, a finding which is consistent with the results of the above-mentioned studies. Women of our study characterized by lower levels of CRF presented a less favorable metabolic profile than women with higher levels of CRF. Although women with low levels of CRF tend to be older, adjustment for age failed to eliminate differences in the metabolic risk profile. However, differences in the metabolic profile between women with low and high CRF were no longer significant when women were matched on the basis of their visceral AT accumulation. Finally, the proportion of women with the atherogenic metabolic triad was higher in women with a high accumulation of visceral AT than women with a low visceral AT accumulation, irrespective of CRF.

Since elevated visceral AT accumulation is associated with a deteriorated cardiometabolic risk profile (33, 34), these observations suggest that mobilization of visceral AT might be a mechanism by which CRF attenuates CVD risk. However, others

mechanisms may mediate its beneficial effects in patients with the metabolic syndrome. In fact, higher CRF levels are associated with reduction of CVD risk burden, independently from adiposity (35, 36). Moreover, exercise training has been shown to improve insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, fibrinolysis and endothelial function (37-39). Therefore, exercise-mediated changes in body composition and in cardiometabolic risk profile may explain the relationship between low CRF levels and incident CVD/type 2 diabetes (40, 41).

The major limitation of this investigation was its cross-sectional design which prevented us from inferring a causal relationship between visceral AT and an altered cardiometabolic risk profile. Since our findings are derived from a sample of Caucasian women, results of our study cannot be extended to other ethnic groups. Prospective studies are needed to further explore the influence of visceral AT accumulation on the relationship between CRF and components of the metabolic syndrome and overall CVD risk.

In summary, our results indicate that the previously reported relationship between low CRF levels and CVD might be, to a certain extent, attributable to the elevated visceral AT accumulation, a phenotype frequently observed in individuals with low CRF. Even if low CRF levels were not necessarily associated with deteriorations of the metabolic risk profile in individuals without visceral adiposity, physical activity should be promoted in every individual in order to reduce CVD risk through factors that are independent from metabolic risk factors. Despite the fact that more studies are needed to understand the underlying mechanisms involved in this relationship, these findings reinforce the notion that visceral AT should be recognized as a primary target of therapy for the prevention of metabolic syndrome, CVD, and type 2 diabetes.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

This study was supported by the Canadian Institutes of Health Research (MT-14014) and by the Canadian Diabetes Association. We would like to express our gratitude to the study subjects for their contribution to the present study and to our staff for their dedicated work.



## REFERENCES

- 1 Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002;347:716-25.
- 2 Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and coronary heart disease risk in men: does the duration of exercise episodes predict risk? *Circulation* 2000;102:981-6.
- 3 Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama* 1995;273:402-7.
- 4 Blair SN, Kohl HW, 3rd, Paffenbarger RS, Jr., Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *Jama* 1989;262:2395-401.
- 5 O'Keefe JH, Jr., Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer. *Mayo Clin Proc* 2004;79:101-8.
- 6 Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, 3rd, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *Jama* 1996;276:205-10.
- 7 McMurray RG, Ainsworth BE, Harrell JS, Griggs TR, Williams OD. Is physical activity or aerobic power more influential on reducing cardiovascular disease risk factors? *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1521-9.
- 8 Williams PT. Relationships of heart disease risk factors to exercise quantity and intensity. *Arch Intern Med* 1998;158:237-45.
- 9 Jakes RW, Day NE, Khaw KT, et al. Television viewing and low participation in vigorous recreation are independently associated with obesity and markers of cardiovascular disease risk: EPIC-Norfolk population-based study. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1089-96.
- 10 Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J, 3rd, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:183-90.
- 11 Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:2696-8.
- 12 Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 2002;23:706-13.
- 13 Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7.
- 14 Ross R, Dagnone D, Jones PJ, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:92-103.
- 15 Nagano M, Kai Y, Zou B, et al. The contribution of cardiorespiratory fitness and visceral fat to risk factors in Japanese patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2004;53:644-9.
- 16 Rice T, Perusse L, Bouchard C, Rao DC. Familial clustering of abdominal visceral fat and total fat mass: the Quebec Family Study. *Obes Res* 1996;4:253-61.



- 17 Lohman T RA, Martorel R, eds. The Airlie (VA) Consensus Conference: Standardization of Anthropometric Measurements. 1988. In: *Human Kinetics Publishers*: Champaign, IL: 39-80.
- 18 van der Kooy K, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg P, Visser M. Abdominal diameters as indicators of visceral fat: comparison between magnetic resonance imaging and anthropometry. *Br J Nutr* 1993;70:47-58.
- 19 Bouchard C, Perusse L, Leblanc C, Tremblay A, Theriault G. Inheritance of the amount and distribution of human body fat. *Int J Obes* 1988;12:205-15.
- 20 Siri WE. The gross composition of the body. *Adv Biol Med Phys* 1956;4:239-80.
- 21 Ferland M, Despres JP, Tremblay A, et al. Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: association with body density and anthropometric measurements. *Br J Nutr* 1989;61:139-48.
- 22 Moorjani S, Dupont A, Labrie F, et al. Increase in plasma high-density lipoprotein concentration following complete androgen blockage in men with prostatic carcinoma. *Metabolism* 1987;36:244-50.
- 23 Havel RJ, Eder HA, Bragdon JH. The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 1955;34:1345-53.
- 24 Burstein M, Samaille J. [On a rapid determination of the cholesterol bound to the serum alpha- and beta-lipoproteins.]. *Clin Chim Acta* 1960;5:609.
- 25 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.
- 26 Laurell CB. Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal Biochem* 1966;15:45-52.
- 27 St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, et al. Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. *Circulation* 2001;104:2295-9.
- 28 Richterich R, Dauwalder H. [Determination of plasma glucose by hexokinase-glucose-6-phosphate dehydrogenase method]. *Schweiz Med Wochenschr* 1971;101:615-8.
- 29 Desbuquois B, Aurbach GD. Use of polyethylene glycol to separate free and antibody-bound peptide hormones in radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33:732-8.
- 30 Arsenault BJ, Lachance D, Lemieux I, et al. Visceral adipose tissue accumulation, cardiorespiratory fitness, and features of the metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2007;167:1518-25.
- 31 Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R, et al. Fitness alters the associations of BMI and waist circumference with total and abdominal fat. *Obes Res* 2004;12:525-37.
- 32 Ross R, Katzmarzyk PT. Cardiorespiratory fitness is associated with diminished total and abdominal obesity independent of body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:204-10.
- 33 Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497-511.

- 34 Pascot A, Despres JP, Lemieux I, et al. Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2000;43:1126-35.
- 35 Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr* 1999;69:373-80.
- 36 Wei M, Kampert JB, Barlow CE, et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *Jama* 1999;282:1547-53.
- 37 Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
- 38 Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454-60.
- 39 Mayer-Davis EJ, D'Agostino R, Jr., Karter AJ, et al. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Jama* 1998;279:669-74.
- 40 Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, et al. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Arch Intern Med* 2001;161:825-31.
- 41 Lee S, Kuk JL, Katzmarzyk PT, Blair SN, Church TS, Ross R. Cardiorespiratory fitness attenuates metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men. *Diabetes Care* 2005;28:895-901.



**Table 1.** Anthropometric and metabolic characteristics among 211 women in the study

Characteristics	Cardiorespiratory Fitness		
	Low tertile	Middle tertile	High tertile
Age (yr)	38.1 ± 13.2	34.8 ± 13.1	34.4 ± 12.0
Physical working capacity, kilopounds/min per kilogram	4.66 ± 0.80	6.88 ± 0.541	9.95 ± 1.88 <sup>1,2</sup>
Blood pressure (mm Hg)			
Systolic	116 ± 11	111 ± 131	109 ± 13 <sup>1</sup>
Diastolic	73 ± 8	67 ± 91	67 ± 9 <sup>1</sup>
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29.9 ± 7.7	26.0 ± 5.51	23.2 ± 3.8 <sup>1,2</sup>
Weight (kg)	76.9 ± 19.0	67.5 ± 15.41	61.0 ± 11.4 <sup>1,2</sup>
Fat mass (kg)	30.1 ± 13.7	22.4 ± 10.61	15.8 ± 7.5 <sup>1,2</sup>
Fat free mass (kg)	47.1 ± 6.9	45.8 ± 5.9	45.2 ± 5.7
Waist circumference (cm)	87.6 ± 17.0	80.0 ± 13.11	74.1 ± 10.2 <sup>1,2</sup>
Adipose tissue accumulation (cm <sup>2</sup> )			
Total	520.7 ± 233.5	386.7 ± 170.21	283.8 ± 148.6 <sup>1,2</sup>
Visceral	109.5 ± 57.9	75.5 ± 37.71	61.5 ± 43.2 <sup>1</sup>
Subcutaneous	411.2 ± 193.7	311.3 ± 143.21	222.3 ± 114.8 <sup>1,2</sup>
Cholesterol (mmol/L)	4.94 ± 0.97	4.61 ± 0.921	4.66 ± 0.88
LDL cholesterol (mmol/L)	3.03 ± 0.89	2.68 ± 0.831	2.77 ± 0.73
HDL cholesterol (mmol/L)	1.29 ± 0.32	1.35 ± 0.34	1.41 ± 0.36
Cholesterol/HDL cholesterol	3.99 ± 1.04	3.60 ± 1.051	3.48 ± 0.96 <sup>1</sup>
Triglycerides (mmol/L)	1.37 ± 0.63	1.30 ± 0.56	1.07 ± 0.50 <sup>1,2</sup>
Apolipoprotein B level (g/L)	0.96 ± 0.21	0.86 ± 0.221	0.86 ± 0.21 <sup>1</sup>
LDL peak particle (Å)	264.5 ± 4.4	265.3 ± 4.2	265.1 ± 4.5
Glucose level (mmol/L)	5.08 ± 0.46	4.98 ± 0.46	4.89 ± 0.54
Insulin level (mmol/L)	82.94 ± 64.92	68.28 ± 49.57	44.66 ± 39.56
Area under the curve, per minute x 10 <sup>-3</sup>			
Glucose (mmol/L)	1.14 ± 0.20	1.16 ± 0.24	1.08 ± 0.21 <sup>2</sup>
Insulin (mmol/L)	84.33 ± 53.36	86.23 ± 80.43	52.64 ± 17.17 <sup>2</sup>
C-reactive protein level (mmol/L)	3.28 ± 2.68	2.36 ± 1.98	1.67 ± 1.94 <sup>1,2</sup>

Variables are presented as mean ± SD.

**Table 2.** Anthropometric characteristics of women matched on the basis of body mass index or visceral adipose tissue accumulation with either high vs low cardiorespiratory fitness levels.

Characteristic	Matched for BMI (n=69)		Matched for Visceral AT (n=57)	
	High CRF	Low CRF	High CRF	Low CRF
Age (yr)	33.5 ± 12.1	37.0 ± 13.5	35.4 ± 11.3	35.0 ± 12.5
Physical working capacity, kilopounds/min per kilogram	8.65 ± 1.32	5.40 ± 1.05*	8.93 ± 1.94	5.34 ± 1.07*
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 ± 4.8	25.4 ± 4.8	25.5 ± 4.3	25.2 ± 5.0
Fat free mass (kg)	46.28 ± 5.89	44.12 ± 4.94*	47.26 ± 5.90	44.37 ± 4.78*
Fat mass (kg)	20.13 ± 9.69	22.09 ± 8.74	20.25 ± 8.67	21.08 ± 8.85
Waist circumference (cm)	78.42 ± 11.73	78.34 ± 12.08	79.59 ± 10.19	77.57 ± 11.26
Adipose tissue accumulation (cm <sup>2</sup> )				
Total	344.41 ± 163.61	388.39 ± 160.14	366.77 ± 140.83	372.99 ± 152.71
Visceral	66.34 ± 40.99	82.83 ± 45.77*	74.54 ± 35.88	74.86 ± 35.92
Subcutaneous	278.07 ± 135.45	305.56 ± 129.14	292.23 ± 118.88	298.13 ± 128.45

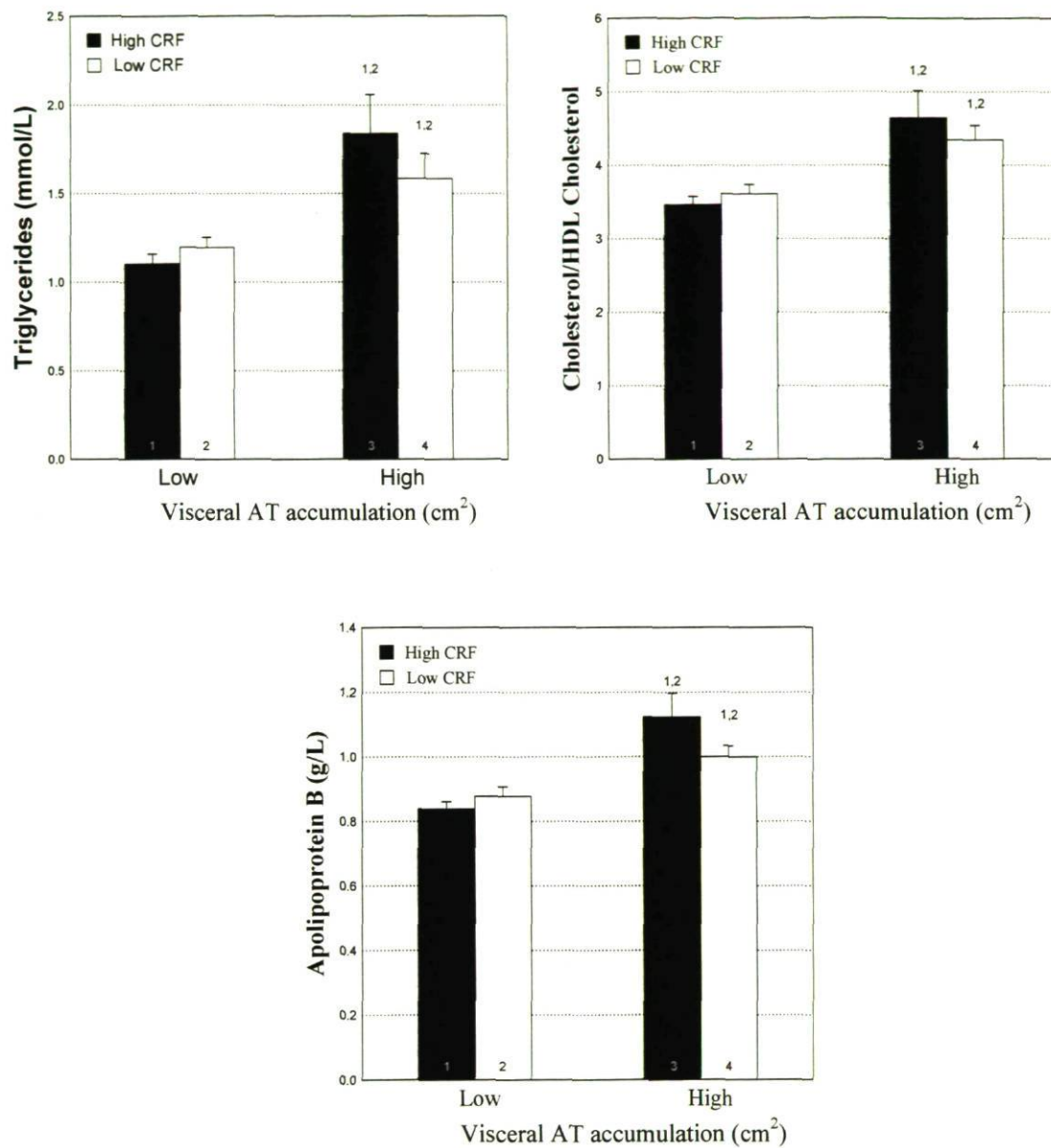
**Table 3.** Metabolic risk profile of women matched on the basis of body mass index or visceral adipose tissue accumulation with either high vs low cardiorespiratory fitness levels.

Characteristic	Matched for BMI (n=69)		Matched for Visceral AT (n=57)	
	High CRF	Low CRF	High CRF	Low CRF
Cholesterol (mmol/L)	4.51 ± 0.89	4.95 ± 0.96*	4.67 ± 1.01	4.83 ± 0.99
LDL (mmol/L)	2.83 ± 0.84	2.93 ± 0.92*	2.83 ± 0.84	2.93 ± 0.92
HDL (mmol/L)	1.35 ± 0.35	1.41 ± 0.30	1.31 ± 0.33	1.37 ± 0.31
Chol/HDL	3.52 ± 1.07	3.63 ± 0.89	3.75 ± 1.13	3.67 ± 0.98
TG (mmol/L)	1.16 ± 0.52	1.16 ± 0.39	1.19 ± 0.54	1.19 ± 0.42
Apo B (g/L)	0.85 ± 0.23	0.92 ± 0.20*	0.89 ± 0.23	0.91 ± 0.24



## FIGURE LEGENDS

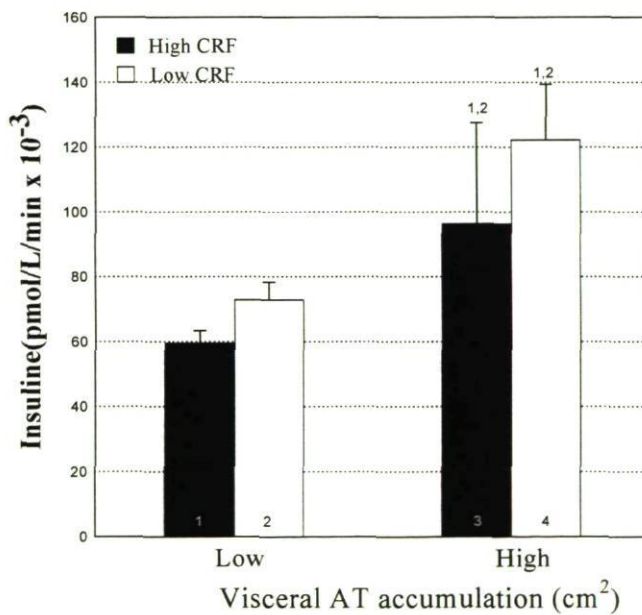
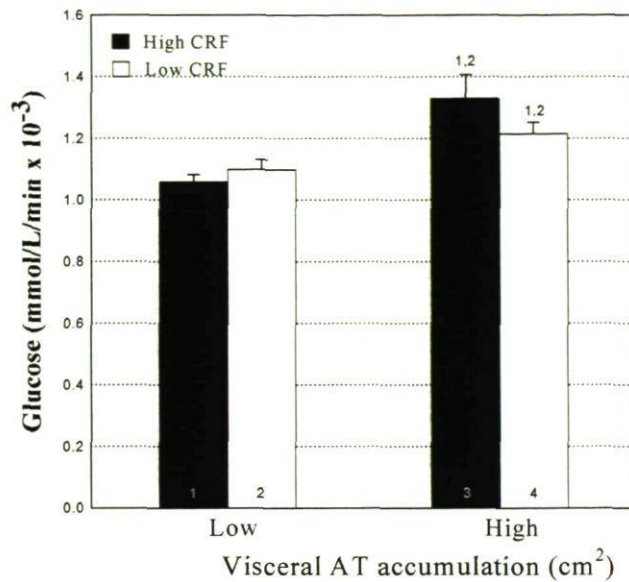
- Figure 1.** Metabolic parameters of women classified according to their visceral AT accumulation and their cardiorespiratory fitness levels
- Figure 2.** Area under the curve of glucose and insulin in women of the study classified according to visceral AT accumulation and their cardiorespiratory fitness levels
- Figure 3.** Proportions of carriers of 2 to 3 features of the atherogenic metabolic triad among women classified according to their visceral AT accumulation and their cardiorespiratory fitness levels.



1,2 significantly different from the corresponding group,  $p < 0.05$

Figure 1.





1,2 significantly different from the corresponding group,  $p < 0.05$

Figure 2.

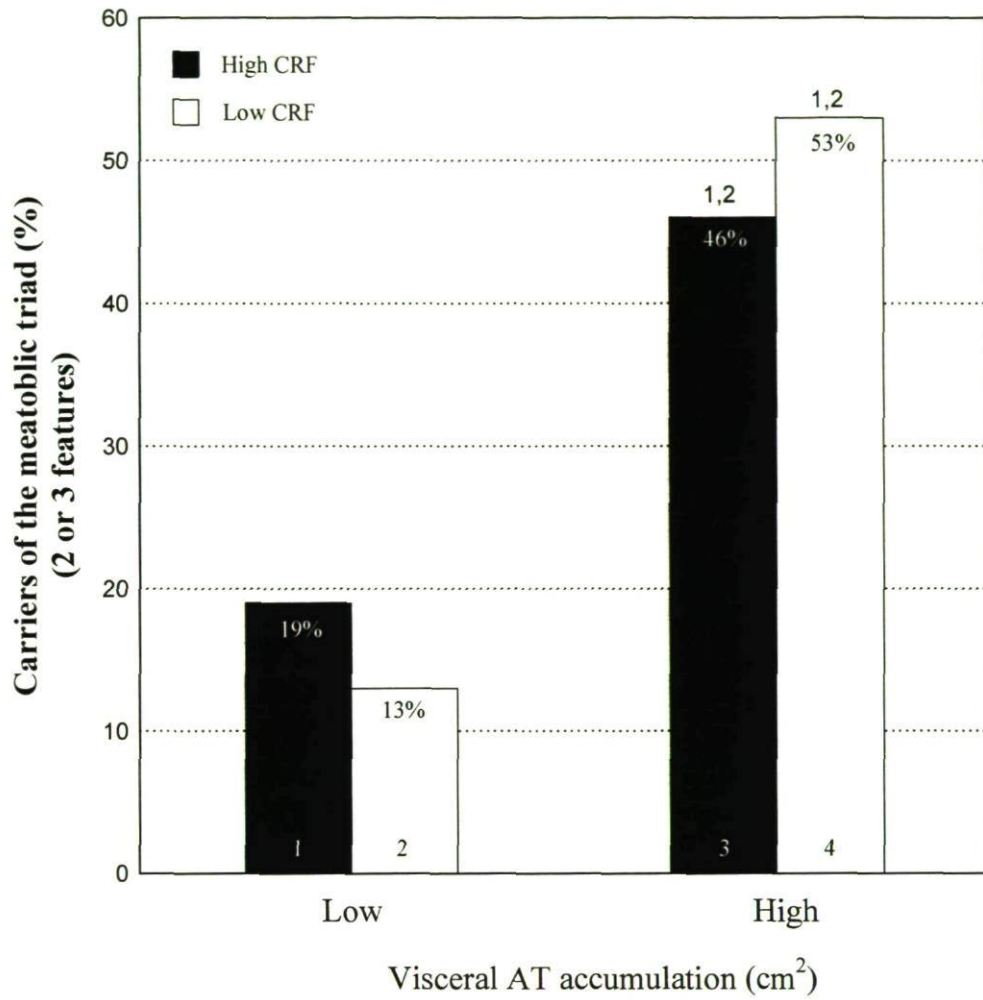


Figure 3.

## CHAPITRE VII

### CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Considéré comme l'épidémie du siècle, la prévalence d'obésité ne cesse d'augmenter rapidement. Non seulement l'épidémie affecte les pays industrialisés mais les pays en voie de développement sont également affectés par ce fléau. L'obésité, spécifiquement l'obésité viscérale, qui consiste en la forme la plus prévalente du syndrome métabolique (68), jumelée à la résistance à l'insuline sont des facteurs prédisposant au développement du diabète de type 2 et des MCV. Bien que les facteurs menant à un excès de poids et à l'obésité soient nombreux, complexes et inextricablement liés, l'environnement obésogène dans lequel nous vivons fournit de nombreuses opportunités d'excès alimentaire et favorise un mode de vie sédentaire. À l'inverse de nos ancêtres, la nourriture nous est facilement accessible et les percées technologiques telles que l'automatisation de la main-d'œuvre nous poussent à bouger de moins en moins perturbant ainsi notre équilibre énergétique.

Élément indissociable de la prise de poids, la sédentarité est étroitement liée à l'augmentation de la prévalence de l'obésité (129). Bon nombre d'études transversales et longitudinales ont démontré que le manque d'activité physique est un facteur de risque indépendant de diabète de type 2 autant chez les hommes que chez les femmes (133-136) et qu'il est aussi associé à une augmentation du risque de MCV (35, 36, 137-139). De plus, la sédentarité exacerbe les facteurs de risque cardiométabolique ce qui favorise l'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique. Il est même suggéré que l'inactivité physique associée à une faible condition cardiorespiratoire est un important prédicteur de décès prématuré au même titre que les facteurs de risque traditionnels tels que le tabagisme, l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle(140).

Puisqu'elle représente le principal levier de la dépense énergétique, la pratique régulière d'activité physique constitue donc un aspect important du traitement et de la prévention de l'obésité et des facteurs de risque qui y sont associés. En plus d'améliorer la condition



physique générale, l'activité physique permet de prévenir de nombreuses maladies, augmente la dépense énergétique et favorise la perte de masse adipeuse, tout en préservant la masse musculaire. De plus, l'activité physique est un moyen efficace d'améliorer la condition cardiorespiratoire (CCR) (32) et une perte de poids engendrée par la pratique d'activité physique est associée à une mobilisation préférentielle du tissu adipeux abdominal, plus particulièrement du tissu adipeux viscéral (33).

À la lumière de ces observations, nous nous sommes intéressés à évaluer la contribution du tissu adipeux viscéral dans la relation entre la CCR et certains paramètres du syndrome métabolique dans une cohorte de 211 femmes asymptomatiques. Les travaux effectués dans le cadre de ce mémoire de maîtrise ont démontré que les femmes caractérisées par une faible CCR présentaient une accumulation de tissu adipeux viscéral plus élevée que les femmes ayant une bonne CCR. Ces sujets avaient également des concentrations plus élevées d'apolipoprotéine B et de triglycérides et des niveaux de HDL cholestérol plus faibles. De plus, les concentrations d'insuline et de glucose à jeun étaient plus élevées chez ces femmes. Ces travaux démontrent également que la prévalence des porteuses de 2/3 éléments de la triade métabolique athérogène (insuline  $\geq 48,5$  pmol/L, apolipoprotéine B  $\geq 0,96$  g/L et taille des LDL  $< 260$  Å) avec accumulation faible de tissu adipeux viscéral ( $< 100$  cm<sup>2</sup>) était de 13% chez les femmes avec faible CCR ( $< 50^{\text{e}}$  percentile) comparativement à 19% pour celles ayant une CRF élevée ( $\geq 50^{\text{e}}$  percentile). Chez les femmes ayant une accumulation élevée de tissu adipeux viscéral ( $\geq 100$  cm<sup>2</sup>), la prévalence de la triade était de 53 % et 46 %, respectivement pour une CCR faible et élevée. Par conséquent, nous croyons que la relation entre la CCR et le syndrome métabolique pourrait être attribuable, en grande partie, à la quantité élevée de tissu adipeux viscéral qui accompagne généralement une faible CCR. Cependant, d'autres études devront être réalisées afin de confirmer cette hypothèse.

À la lumière de tous ces résultats, nous pouvons constater que la contribution du tissu adipeux viscéral dans la relation entre la CCR et certains paramètres du syndrome métabolique n'est pas encore élucidée. Bien que les résultats de notre étude semblent attribuer une importance au tissu adipeux viscéral dans la relation unissant la CCR à

certains paramètres du syndrome métabolique, il importe de mentionner que les études d'association ne permettent pas de démontrer un lien de causalité entre les phénomènes étudiés. Des études d'intervention permettraient de s'attaquer au lien de causalité entre la CCR et certains paramètres du syndrome métabolique. De nombreuses études devront être réalisées afin d'approfondir davantage nos connaissances fondamentales et cliniques sur le sujet.

En conclusion, afin de réduire la prévalence des MCV et de diabète de type 2, des efforts devront être investis non seulement du côté de la recherche clinique et fondamentale, mais également du côté de la prévention. Un rythme de vie plus sain comprenant une alimentation équilibrée, la pratique régulière d'activité physique et une réduction pondérale devront donc être préconisés.



## CHAPITRE VIII

### RÉFÉRENCES DES CHAPITRES I, II, III, IV, V ET VII

- 1 Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
- 2 Tunstall-Pedoe H. Preventing Chronic Diseases. A Vital Investment: WHO Global Report. Geneva: World Health Organization, 2005. pp 200. CHF 30.00. ISBN 92 4 1563001. Also published on [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/en](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en). *Int J Epidemiol* 2006.
- 3 WORLD HEART FEDERATION. Obesity Across the World [En ligne]. [<http://www.world-heart-federation.org/press/facts-figures/obesity>] (Consulté le 28 août 2008).
- 4 IASO International Association for the Study of Obesity. The Developing World's New Burden: Obesity, [En ligne] [<http://www.iaso.org/aboutobesity.asp>] (Consulté le 29 août 2008)
- 5 Katzmarzyk PT. The Canadian obesity epidemic: an historical perspective. *Obes Res* 2002;10:666-74.
- 6 Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-24.
- 7 Pi-Sunyer FX. Weight and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1996;63:426S-9S.
- 8 Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:614-9.
- 9 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000;23:1278-83.
- 10 Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
- 11 Adler AI. Managing diabetes: what to do about cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61 Suppl 1:S3-8.
- 12 Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 1:S4-S41.
- 13 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- 14 Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;115:1544-50.



- 15 Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 2:S14-21.
- 16 Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114-26.
- 17 Caro JJ, Ward AJ, O'Brien JA. Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2002;25:476-81.
- 18 Poirier P, Despres JP. [Obesity and cardiovascular disease]. *Med Sci (Paris)* 2003;19:943-9.
- 19 Folsom AR, Stevens J, Schreiner PJ, McGovern PG. Body mass index, waist/hip ratio, and coronary heart disease incidence in African Americans and whites. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Am J Epidemiol* 1998;148:1187-94.
- 20 Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *Jama* 1998;280:1843-8.
- 21 Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, Bosch J, Pogue J, Yusuf S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;149:54-60.
- 22 Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1257-61.
- 23 Haffner SM. Risk factors for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hypertens Suppl* 1995;13:S73-6.
- 24 Hu FB. Overweight and obesity in women: health risks and consequences. *J Womens Health* 2003;12:163-72.
- 25 Whitaker RC. Understanding the complex journey to obesity in early adulthood. *Ann Intern Med* 2002;136:923-5.
- 26 Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e13-8.
- 27 Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005;28:1769-78.
- 28 Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation* 2000;102:1358-63.
- 29 Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999;341:650-8.
- 30 Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* 2004;96:3-10.



- 31 Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Am J Clin Nutr* 2005;82:923-34.
- 32 Physical activity and health: a report of the Surgeon General. 1996. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion: Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services
- 33 Ross R, Dagnone D, Jones PJ, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;133:92-103.
- 34 Blair SN, Kohl HW, 3rd, Paffenbarger RS, Jr., Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *Jama* 1989;262:2395-401.
- 35 Lynch J, Helmrich SP, Lakka TA, et al. Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Arch Intern Med* 1996;156:1307-14.
- 36 Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, et al. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Arch Intern Med* 2001;161:825-31.
- 37 Lee S, Kuk JL, Katzmarzyk PT, Blair SN, Church TS, Ross R. Cardiorespiratory fitness attenuates metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men. *Diabetes Care* 2005;28:895-901.
- 38 Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C R Biol* 2006;329:570-7; discussion 653-5.
- 39 Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
- 40 Okura T, Nakata Y, Yamabuki K, Tanaka K. Regional body composition changes exhibit opposing effects on coronary heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:923-9.
- 41 Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345:1345-6.
- 42 Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:146-54.
- 43 Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
- 44 Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003;115 Suppl 8A:37S-41S.
- 45 Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med* 1947;55:339.
- 46 Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;4:20-34.
- 47 Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254-60.



- 48 Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983;72:1150-62.
- 49 Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation* 2003;107:1626-31.
- 50 Van Pelt RE, Evans EM, Schechtman KB, Ehsani AA, Kohrt WM. Contributions of total and regional fat mass to risk for cardiovascular disease in older women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E1023-8.
- 51 Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:2696-8.
- 52 Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 2002;23:706-13.
- 53 Ross R, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5044-51.
- 54 Despres JP, Moorjani S, Ferland M, et al. Adipose tissue distribution and plasma lipoprotein levels in obese women. Importance of intra-abdominal fat. *Arteriosclerosis* 1989;9:203-10.
- 55 Despres JP, Nadeau A, Tremblay A, et al. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989;38:304-9.
- 56 Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 1990;10:493-6.
- 57 Wood IS TP. Adipokines and the signaling role of adipose tissue in inflammation and obesity. *Future Lipidol.* 2006;1:81-9.
- 58 Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:463-78.
- 59 Ostman J, Arner P, Engfeldt P, Kager L. Regional differences in the control of lipolysis in human adipose tissue. *Metabolism* 1979;28:1198-205.
- 60 Micheli H, Carlson LA, Hallberg D. Comparison of lipolysis in human subcutaneous and omental adipose tissue with regard to effects of noradrenaline, theophylline, prostaglandin E1 and age. *Acta Chir Scand* 1969;135:663-70.
- 61 Carlson LA, Hallberg D, Micheli H. Quantitative studies on the lipolytic response of human subcutaneous and omental adipose tissue to noradrenaline and theophylline. *Acta Med Scand* 1969;185:465-9.
- 62 Bolinder J, Kager L, Ostman J, Arner P. Differences at the receptor and postreceptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin on lipolysis. *Diabetes* 1983;32:117-23.
- 63 Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
- 64 Jensen MD. Health consequences of fat distribution. *Horm Res* 1997;48 Suppl 5:88-92.
- 65 Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000;49:883-8.



- 66 Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-9.
- 67 Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-6.
- 68 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
- 69 Reynolds K, Muntner P, Fonseca V. Metabolic syndrome: underrated or underdiagnosed? *Diabetes Care* 2005;28:1831-2.
- 70 DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
- 71 Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715-22.
- 72 Executive Summary of The 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). *Jama* 2001;285:2486-97.
- 73 Consultation WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of the Wolrs Health Organisation Consultation. Geneva: *World Health Organisation* 1999.
- 74 (EGIR) TEGftSoIR. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28:364-76.
- 75 Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- 76 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- 77 Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2000;23:465-71.
- 78 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- 79 Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3.
- 80 Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157-63.
- 81 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
- 82 Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003;115 Suppl 8A:24S-8S.
- 83 Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *Jama* 1998;279:1955-61.



- 84 Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2002;287:356-9.
- 85 McTigue KM, Garrett JM, Popkin BM. The natural history of the development of obesity in a cohort of young U.S. adults between 1981 and 1998. *Ann Intern Med* 2002;136:857-64.
- 86 van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002;136:201-9.
- 87 Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group I. *Circulation* 2000;101:E3-E11.
- 88 Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-52.
- 89 Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1104-9.
- 90 Garvey WT, Hermayer KL. Clinical implications of the insulin resistance syndrome. *Clin Cornerstone* 1998;1:13-28.
- 91 Lamarche B, Lewis GF. Atherosclerosis prevention for the next decade: risk assessment beyond low density lipoprotein cholesterol. *Can J Cardiol* 1998;14:841-51.
- 92 DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-87.
- 93 Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994;343:91-5.
- 94 Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120:S12-8.
- 95 McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:7-18.
- 96 Kalofoutis C, Piperi C, Kalofoutis A, Harris F, Phoenix D, Singh J. Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: Current therapeutic approaches. *Exp Clin Cardiol* 2007;12:17-28.
- 97 DeFronzo RA, Gunnarsson R, Bjorkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1985;76:149-55.
- 98 DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989;38:387-95.
- 99 Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-7.
- 100 Smiley T, Oh P, Shane LG. The relationship of insulin resistance measured by reliable indexes to coronary artery disease risk factors and outcomes--a systematic review. *Can J Cardiol* 2001;17:797-805.
- 101 Ruige JB, Assendelft WJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998;97:996-1001.
- 102 Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-22.



- 103 Porte D, Jr. Banting lecture 1990. Beta-cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40:166-80.
- 104 Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
- 105 McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-8.
- 106 Hegarty BD, Furler SM, Ye J, Cooney GJ, Kraegen EW. The role of intramuscular lipid in insulin resistance. *Acta Physiol Scand* 2003;178:373-83.
- 107 Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003;144:5159-65.
- 108 Fain JN, Garcija-Sainz JA. Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *J Lipid Res* 1983;24:945-66.
- 109 Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest* 1989;83:1168-73.
- 110 Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32 Suppl 3:14-23.
- 111 Hellmer J, Marcus C, Sonnenfeld T, Arner P. Mechanisms for differences in lipolysis between human subcutaneous and omental fat cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:15-20.
- 112 Arner P, Hellstrom L, Wahrenberg H, Bronnegard M. Beta-adrenoceptor expression in human fat cells from different regions. *J Clin Invest* 1990;86:1595-600.
- 113 Mauriege P, Marette A, Atgie C, et al. Regional variation in adipose tissue metabolism of severely obese premenopausal women. *J Lipid Res* 1995;36:672-84.
- 114 Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes* 2001;50:1612-7.
- 115 Danforth E, Jr. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nat Genet* 2000;26:13.
- 116 Bjorntorp P. Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat. *Am J Clin Nutr* 1987;45:1120-5.
- 117 Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14:1132-43.
- 118 Snijder MB, Visser M, Dekker JM, et al. Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study. *Diabetologia* 2005;48:301-8.
- 119 Bonen A, Parolin ML, Steinberg GR, et al. Triacylglycerol accumulation in human obesity and type 2 diabetes is associated with increased rates of skeletal muscle fatty acid transport and increased sarcolemmal FAT/CD36. *Faseb J* 2004;18:1144-6.
- 120 Simoneau JA, Veerkamp JH, Turcotte LP, Kelley DE. Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss. *Faseb J* 1999;13:2051-60.
- 121 Lemieux I. Energy partitioning in gluteal-femoral fat: does the metabolic fate of triglycerides affect coronary heart disease risk? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:795-7.



- 122 Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:363-78.
- 123 Poitout V, Robertson RP. Minireview: Secondary beta-cell failure in type 2 diabetes--a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 2002;143:339-42.
- 124 El-Assaad W, Buteau J, Peyot ML, et al. Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death. *Endocrinology* 2003;144:4154-63.
- 125 Maedler K, Spinas GA, Dyntar D, Moritz W, Kaiser N, Donath MY. Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta-cell turnover and function. *Diabetes* 2001;50:69-76.
- 126 Maedler K, Oberholzer J, Bucher P, Spinas GA, Donath MY. Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic beta-cell turnover and function. *Diabetes* 2003;52:726-33.
- 127 Martinez SC, Tanabe K, Cras-Meneur C, Abumrad NA, Bernal-Mizrachi E, Permutt MA. Inhibition of Foxo1 protects pancreatic islet beta-cells against fatty acid and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *Diabetes* 2008;57:846-59.
- 128 Chang-Chen KJ, Mullur R, Bernal-Mizrachi E. beta-cell failure as a complication of diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2008.
- 129 Vandewater EA, Shim MS, Caplovitz AG. Linking obesity and activity level with children's television and video game use. *J Adolesc* 2004;27:71-85.
- 130 McGinnis JM, Foege WH. The immediate vs the important. *Jama* 2004;291:1263-4.
- 131 Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *Jama* 2004;291:1238-45.
- 132 Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo N, Jousilahti P. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio with the risk of cardiovascular disease among middle-aged Finnish men and women. *Eur Heart J* 2004;25:2212-9.
- 133 Dunstan DW, Salmon J, Owen N, et al. Physical activity and television viewing in relation to risk of undiagnosed abnormal glucose metabolism in adults. *Diabetes Care* 2004;27:2603-9.
- 134 Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *Jama* 2003;289:1785-91.
- 135 Hu FB. Sedentary lifestyle and risk of obesity and type 2 diabetes. *Lipids* 2003;38:103-8.
- 136 Hu FB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rimm EB. Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 2001;161:1542-8.
- 137 Lakka TA, Venalainen JM, Rauramaa R, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;330:1549-54.
- 138 Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;325:147-52.



- 139 Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991;338:774-8.
- 140 Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, 3rd, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *Jama* 1996;276:205-10.
- 141 Kempen KP, Saris WH, Westerterp KR. Energy balance during an 8-wk energy-restricted diet with and without exercise in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995;62:722-9.
- 142 Hainer V, Toplak H, Mitrakou A. Treatment modalities of obesity: what fits whom? *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:S269-77.
- 143 Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J* 2004;147:106-12.
- 144 Gayda M, Brun C, Juneau M, Levesque S, Nigam A. Long-term cardiac rehabilitation and exercise training programs improve metabolic parameters in metabolic syndrome patients with and without coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:142-51.
- 145 Christ M, Iannello C, Iannello PG, Grimm W. Effects of a weight reduction program with and without aerobic exercise in the metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2004;97:115-22.
- 146 Watkins LL, Sherwood A, Feinglos M, et al. Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. *Arch Intern Med* 2003;163:1889-95.
- 147 Corcoran MP, Lamon-Fava S, Fielding RA. Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise. *Am J Clin Nutr* 2007;85:662-77.
- 148 Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100:126-31.
- 149 Coakley EH, Rimm EB, Colditz G, Kawachi I, Willett W. Predictors of weight change in men: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:89-96.
- 150 Jeffery RW, McGuire MT, French SA. Prevalence and correlates of large weight gains and losses. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:969-72.
- 151 Erlichman J, Kerbey AL, James WP. Physical activity and its impact on health outcomes. Paper 2: Prevention of unhealthy weight gain and obesity by physical activity: an analysis of the evidence. *Obes Rev* 2002;3:273-87.
- 152 Saris WH, Blair SN, van Baak MA, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2003;4:101-14.
- 153 Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain--a systematic review. *Obes Rev* 2000;1:95-111.
- 154 Gill JM, Malkova D. Physical activity, fitness and cardiovascular disease risk in adults: interactions with insulin resistance and obesity. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:409-25.



- 155 Dengel DR, Pratley RE, Hagberg JM, Rogus EM, Goldberg AP. Distinct effects of aerobic exercise training and weight loss on glucose homeostasis in obese sedentary men. *J Appl Physiol* 1996;81:318-25.
- 156 Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S438-45; discussion S52-3.
- 157 Lee S, Kuk JL, Davidson LE, et al. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005;99:1220-5.
- 158 Ross R, Janssen I, Dawson J, et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res* 2004;12:789-98.
- 159 Wilmore JH, Despres JP, Stanforth PR, et al. Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study. *Am J Clin Nutr* 1999;70:346-52.
- 160 Donnelly JE, Hill JO, Jacobsen DJ, et al. Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in young, overweight men and women: the Midwest Exercise Trial. *Arch Intern Med* 2003;163:1343-50.
- 161 Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;289:323-30.
- 162 Slentz CA, Aiken LB, Houmard JA, et al. Inactivity, exercise, and visceral fat. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol* 2005;99:1613-8.
- 163 Stallknecht B, Simonsen L, Bulow J, Vinten J, Galbo H. Effect of training on epinephrine-stimulated lipolysis determined by microdialysis in human adipose tissue. *Am J Physiol* 1995;269:E1059-66.
- 164 De Glisezinski I, Crampes F, Harant I, et al. Endurance training changes in lipolytic responsiveness of obese adipose tissue. *Am J Physiol* 1998;275:E951-6.
- 165 Stich V, de Glisezinski I, Galitzky J, et al. Endurance training increases the beta-adrenergic lipolytic response in subcutaneous adipose tissue in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:374-81.
- 166 Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:76-88.
- 167 Perseghin G, Price TB, Petersen KF, et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996;335:1357-62.
- 168 Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 2002;93:788-96.
- 169 Holloszy JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2005;99:338-43.
- 170 Kelley DE. Skeletal muscle fat oxidation: timing and flexibility are everything. *J Clin Invest* 2005;115:1699-702.
- 171 Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 1997;46:983-8.



- 172 Carnethon MR, Gidding SS, Nehgme R, Sidney S, Jacobs DR, Jr., Liu K. Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. *Jama* 2003;290:3092-100.
- 173 Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998;339:12-20.
- 174 Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S502-15; discussion S28-9.
- 175 Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002;347:1483-92.
- 176 Sady SP, Cullinane EM, Saritelli A, Bernier D, Thompson PD. Elevated high-density lipoprotein cholesterol in endurance athletes is related to enhanced plasma triglyceride clearance. *Metabolism* 1988;37:568-72.
- 177 Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP, Flynn MM, Chenevert CB, Herbert PN. High density lipoprotein metabolism in endurance athletes and sedentary men. *Circulation* 1991;84:140-52.
- 178 Bounds RG, Grandjean PW, O'Brien BC, Inman C, Crouse SF. Diet and short term plasma lipoprotein-lipid changes after exercise in trained Men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2000;10:114-27.
- 179 Ferguson MA, Alderson NL, Trost SG, Essig DA, Burke JR, Durstine JL. Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. *J Appl Physiol* 1998;85:1169-74.
- 180 Thompson PD, Cullinane E, Henderson LO, Herbert PN. Acute effects of prolonged exercise on serum lipids. *Metabolism* 1980;29:662-5.
- 181 Carroll S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med* 2004;34:371-418.
- 182 Kaul J, Chrastek, J. and Adamirova, J. The hypotensive effect of physical activity. 1966. In: *Prevention of Ischemic Heart Disease: Principles and Practice*. W.Rabb, ed.; Charles C Thomas: Springfield, IL: 359-71.
- 183 Pescatello LS, Miller B, Danias PG, et al. Dynamic exercise normalizes resting blood pressure in mildly hypertensive premenopausal women. *Am Heart J* 1999;138:916-21.
- 184 Taylor-Tolbert NS, Dengel DR, Brown MD, et al. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:44-51.
- 185 Hagberg JM, Brown MD. Does exercise training play a role in the treatment of essential hypertension? *J Cardiovasc Risk* 1995;2:296-302.
- 186 Kenney MJ, Seals DR. Postexercise hypotension. Key features, mechanisms, and clinical significance. *Hypertension* 1993;22:653-64.
- 187 Thompson PD. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1319-21.
- 188 Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med* 2000;30:193-206.
- 189 Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S484-92; discussion S93-4.



- 190 Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:533-53.
- 191 Vider J, Laaksonen DE, Kilk A, et al. Physical exercise induces activation of NF-kappaB in human peripheral blood lymphocytes. *Antioxid Redox Signal* 2001;3:1131-7.
- 192 Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1563-9.
- 193 Sen CK, Packer L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *Faseb J* 1996;10:709-20.
- 194 Church TS, Barlow CE, Earnest CP, Kampert JB, Priest EL, Blair SN. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1869-76.
- 195 Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1279-86.
- 196 Services UDoHaH. Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion 1996.
- 197 Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *Jama* 1999;281:1722-7.
- 198 Powers SK, Hamilton K. Antioxidants and exercise. *Clin Sports Med* 1999;18:525-36.
- 199 Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 2004;561:1-25.
- 200 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- 201 Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr* 1999;69:373-80.
- 202 Wei M, Kampert JB, Barlow CE, et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *Jama* 1999;282:1547-53.
- 203 Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953;265:1111-20; concl.
- 204 Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953;265:1053-7; contd.
- 205 Paffenbarger RS, Jr., Laughlin ME, Gima AS, Black RA. Work activity of longshoremen as related to death from coronary heart disease and stroke. *N Engl J Med* 1970;282:1109-14.
- 206 Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Steinmetz CH. A natural history of athleticism and cardiovascular health. *Jama* 1984;252:491-5.



- 207 Salonen JT, Slater JS, Tuomilehto J, Rauramaa R. Leisure time and occupational physical activity: risk of death from ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 1988;127:87-94.
- 208 Morris JN, Clayton DG, Everitt MG, Semmence AM, Burgess EH. Exercise in leisure time: coronary attack and death rates. *Br Heart J* 1990;63:325-34.
- 209 Lee CD, Jackson AS, Blair SN. US weight guidelines: is it also important to consider cardiorespiratory fitness? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22 Suppl 2:S2-7.
- 210 Christou DD, Gentile CL, DeSouza CA, Seals DR, Gates PE. Fatness is a better predictor of cardiovascular disease risk factor profile than aerobic fitness in healthy men. *Circulation* 2005;111:1904-14.
- 211 van Dam RM. The epidemiology of lifestyle and risk for type 2 diabetes. *Eur J Epidemiol* 2003;18:1115-25.
- 212 Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:744-52.
- 213 DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981;30:1000-7.
- 214 Kelley DE, Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes* 2000;49:677-83.
- 215 Ukropcova B, McNeil M, Sereda O, et al. Dynamic changes in fat oxidation in human primary myocytes mirror metabolic characteristics of the donor. *J Clin Invest* 2005;115:1934-41.
- 216 Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley DE. Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes* 2003;52:2191-7.
- 217 Richter EA, Garetto LP, Goodman MN, Ruderman NB. Muscle glucose metabolism following exercise in the rat: increased sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 1982;69:785-93.
- 218 Eriksson KF, Lindgarde F. Poor physical fitness, and impaired early insulin response but late hyperinsulinaemia, as predictors of NIDDM in middle-aged Swedish men. *Diabetologia* 1996;39:573-9.
- 219 Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Lee CD, Blair SN. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med* 1999;130:89-96.
- 220 Bjornholt JV, Erikssen G, Liestol K, Jervell J, Erikssen J, Thaulow E. Prediction of Type 2 diabetes in healthy middle-aged men with special emphasis on glucose homeostasis. Results from 22.5 years' follow-up. *Diabet Med* 2001;18:261-7.
- 221 Sawada SS, Lee IM, Muto T, Matuszaki K, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and the incidence of type 2 diabetes: prospective study of Japanese men. *Diabetes Care* 2003;26:2918-22.
- 222 Messier V, Malita FM, Rabasa-Lhoret R, Brochu M, Karelis AD. Association of cardiorespiratory fitness with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women: a Montreal Ottawa New Emerging Team study. *Metabolism* 2008;57:1293-8.



- 223 Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2002;25:1612-8.
- 224 Zimmet PZ, Collins VR, Dowse GK, et al. The relation of physical activity to cardiovascular disease risk factors in Mauritians. Mauritius Noncommunicable Disease Study Group. *Am J Epidemiol* 1991;134:862-75.
- 225 Byberg L, Zethelius B, McKeigue PM, Lithell HO. Changes in physical activity are associated with changes in metabolic cardiovascular risk factors. *Diabetologia* 2001;44:2134-9.
- 226 Wannamethee SG, Shaper AG, Alberti KG. Physical activity, metabolic factors, and the incidence of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2000;160:2108-16.
- 227 Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA, et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* 2005;54:158-65.
- 228 Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation* 2000;102:975-80.
- 229 Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *Jama* 2002;288:1994-2000.
- 230 Ferreira I, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD. Development of fatness, fitness, and lifestyle from adolescence to the age of 36 years: determinants of the metabolic syndrome in young adults: the amsterdam growth and health longitudinal study. *Arch Intern Med* 2005;165:42-8.
- 231 LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation* 2005;112:505-12.
- 232 Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, et al. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1703-9.
- 233 Group DPPR. The effect of intensive lifestyle intervention (ILS) and metformin (MET) on the incidence of metabolic syndrome among the participants in the Diabetes Prevention Program. *American Diabetes Association 63rd Scientific Session. Epidemiology: Predictors of diabetes, New Orleans, abstract no. 250-OR* 2003.
- 234 Arsenault BJ, Lachance D, Lemieux I, et al. Visceral adipose tissue accumulation, cardiorespiratory fitness, and features of the metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2007;167:1518-25.