

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Masse grasse, masse maigre et sensibilité à l'insuline chez les femmes obèses
postménopausées tolérantes et intolérantes au glucose

par

Caroline Y. Doyon

Mémoire présenté à la Faculté d'éducation physique et sportive

en vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M.Sc.)

Maîtrise en kinanthropologie

Septembre 2010

© Caroline Y. Doyon, 2010

IX-136



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-70742-5
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-70742-5

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE
Faculté d'éducation physique et sportive

Masse grasse, masse maigre et sensibilité à l'insuline chez les femmes obèses
postménopausées tolérantes et intolérantes au glucose

Caroline Y. Doyon

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Martin Roy Ph.D.	Président du jury
Isabelle J. Dionne Ph.D.	Directrice de recherche
Martin Brochu Ph.D.	Co-directeur de recherche
Angelo Tremblay Ph.D.	Membre externe du comité

Mémoire accepté le 17 septembre 2010

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier de tout cœur les professeurs Isabelle Dionne et Martin Brochu qui ont cru en ma capacité à mener à bien mes études de maîtrise et ont contribué à ma réussite, tant par la qualité de leur encadrement que par leur grande humanité. Ils m'ont offert une multitude d'opportunités me permettant d'explorer les divers facettes et enjeux d'une éventuelle carrière à titre de chercheure. Ces occasions m'ont aussi permis de développer mes habiletés, mais aussi de prendre connaissances de mes forces et de mes faiblesses et d'apprendre à en tirer profit. En bref, ils ont su éveiller en moi l'envie de poursuivre et de pousser plus loin mon cheminement scientifique et personnel.

Je ne peux passer sous silence le support accordée par Martine Fisch, notre infirmière de recherche, tout au long de mon passage dans l'équipe. Nos nombreux échanges m'ont permis d'exprimer mes craintes et aussi mes réussites, et du coup de me donner l'énergie et la motivation nécessaires pour poursuivre et avoir confiance en la justesse de mes décisions. Aussi, je souhaite souligner la disponibilité dont mon collègue Stéphane Choquette a fait preuve à mon égard, que ce soit pour les pépins informatiques ou pour discuter, ainsi que celle de Karine Perreault qui m'a initiée à la recherche et m'a aidée à évoluer dans ce milieu.

Je crois que mon passage au laboratoire de composition corporelle, tant par ses membres que ses installations, a fait de moi une scientifique curieuse et allumée, ainsi qu'une personne plus ouverte et confiante.

J'adresse aussi d'autres remerciements à l'équipe administrative du Centre de recherche sur le vieillissement, ainsi qu'à celle de la Faculté d'éducation physique et sportive pour leur dévouement et leur travail remarquable.

Aussi, je réserve une reconnaissance toute particulière à mes parents et à ma sœur pour leur amour inconditionnel, leur soutien et leur foi indéfectible en ma capacité à réussir. Il en va de même pour mes amis qui ont cru en moi, m'ont écoutée, conseillée et insufflé de leur énergie lorsque j'étais dans le doute.

Finalement, jamais je n'oublierai les personnes côtoyées au cours de cette période mouvementée, mais aussi déterminante de ma vie.

Merci à tous !

Avec une sincère reconnaissance,

Caroline

SOMMAIRE

L'obésité est associée à une augmentation des problèmes métaboliques, cardiovasculaires et orthopédiques, ainsi qu'à un risque accru de cancer. En ce sens, l'augmentation de la masse grasse, ainsi que sa redistribution au niveau abdominal, et principalement viscéral, observées au cours du vieillissement se révèlent être des problématiques de santé de premier ordre. Chez la femme, le changement de statut hormonal causé par la cessation de la sécrétion d'œstrogènes favorise grandement ce problème. Plus spécifiquement, l'obésité viscérale étant la plus fortement liée au développement de désordres métaboliques, la majorité des études ont porté sur la relation entre ce compartiment adipeux et le métabolisme du glucose chez diverses populations. Cependant, les résultats d'études récentes ont porté notre attention sur les relations possibles entre la masse grasse sous-cutanée, la masse maigre et la sensibilité à l'insuline. Étonnamment, nous avons constaté que peu d'études se sont penchées sur les relations entre leurs changements et ceux de la sensibilité à l'insuline suite à une intervention de perte de poids par restriction calorique, cette méthode étant l'intervention la plus utilisée pour réduire le poids corporel. Aussi, des études ont rapporté une influence de l'état initial du métabolisme du glucose sur l'effet de ce type d'intervention sur les variables métaboliques.

L'objectif du présent projet, était principalement d'étudier les relations entre les changements de la sensibilité à l'insuline et les changements de la masse maigre et de la masse grasse suite à un programme de perte de poids par restriction calorique chez les femmes obèses postménopausées tolérantes et intolérantes au glucose. Pour se faire, nous avons utilisé un échantillon de 84 femmes postménopausées en surpoids ou obèses (indice de masse corporelle moyen de $32,7 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$). Ces femmes devaient être postménopausées, avoir un indice de masse corporelle supérieure à 27 kg/m^2 , sédentaires, non fumeuses et ne devaient pas présenter de complications de santé significatives. Cet échantillon a été divisé en deux groupes selon le statut de

tolérance au glucose obtenu par le biais d'une surcharge orale de glucose de 75 g réalisée avant le début de l'intervention. Les participantes ont été catégorisées en deux groupes selon leur niveau de glucose à 2 heures, un groupe de femmes tolérantes au glucose ou normoglycémiques (TG) : glucose plasmatique $< 7,8$ mmol/L ; n= 68 vs. intolérantes au glucose (IG) : glucose plasmatique $\geq 7,8$ mmol/L ; n= 16. Les mesures de la masse grasse et de la masse maigre ont été obtenues par absorption biphotonique à rayons x. La masse grasse viscérale et sous-cutanée ont été mesurées à l'aide de la tomographie axiale, tandis que la sensibilité à l'insuline a été mesurée lors d'un clamp euglycémique-hyperinsulinémique.

Avant l'intervention, nous avons observé des associations négatives entre la sensibilité à l'insuline et les mesures de la masse maigre chez les femmes ayant une tolérance au glucose normale. Cependant, chez les femmes présentant une intolérance au glucose aucune association n'a été observée. Ces résultats suggèrent des différences au niveau de la physiologie musculaire chez les femmes intolérantes au glucose. Nous avons observé des diminutions significatives de la masse grasse totale, ainsi que de la masse grasse viscérale et sous-cutanée suite à l'intervention dans les 2 groupes. Cependant, aucune diminution significative de la masse maigre, ni amélioration de la sensibilité à l'insuline n'ont été observées suite à l'intervention. Finalement, nous n'avons pas noté de relation significative entre les changements de masse maigre et les changements de la sensibilité à l'insuline.

L'étude des relations entre le niveau de masse maigre et le métabolisme du glucose requiert davantage d'investigation afin de mieux comprendre les divers facteurs impliqués dans ses altérations. Nos résultats suggèrent qu'il demeure approprié d'encourager la perte de poids par modification des habitudes de vie chez les femmes obèses dans l'optique d'amélioration du profil métabolique.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
SOMMAIRE	5
LISTE DES FIGURES	7
1. CHAPITRE 1 – PROBLÉMATIQUE	11
1.1 Métabolisme du glucose	11
1.1.1 Insuline	11
1.1.2 Sécrétion de l’insuline	11
1.1.3 Action de l’insuline	12
1.1.4 Sensibilité à l’insuline	13
1.1.5 Résistance à l’insuline	14
1.1.6 Intolérance au glucose	14
1.1.7 Intolérance au glucose et le vieillissement	15
1.2 Masse musculaire	15
1.2.1 Masse musculaire et vieillissement	15
1.2.2 Masse maigre et sensibilité à l’insuline	17
1.3 Tissu adipeux et obésité.....	18
1.3.1 Prévalence de l’obésité	18
1.3.2 Distribution du tissu adipeux et risques pour la santé	22
1.3.3 Composition corporelle, distribution du tissu adipeux et vieillissement	23
1.3.4 Obésité et profil métabolique	24
1.3.5 Syndrome métabolique	24
1.3.6 Obésité et santé métabolique	27
1.3.7 Effets de la restriction calorique sur la composition corporelle	27
1.3.8 Effets de la perte de poids par restriction calorique sur la sensibilité à l’insuline	28
1.4 Conclusion de l’introduction	29
1.4.1 Masse grasse, masse maigre et sensibilité à l’insuline	29
1.5 Objectifs de l’étude.....	30
1.6 Hypothèses de l’étude.....	30
2. CHAPITRE 2 – MÉTHODOLOGIE	31

2.1 Sujets de recherche	31
2.1.1 Critères d'inclusion	33
2.1.2. Critères d'exclusion.....	33
2.2 Intervention de perte de poids	34
2.2.1 Période de stabilisation du poids	34
2.2.2 Restriction calorique.....	34
2.3 Mesures anthropométriques.....	35
2.4 Mesure de la composition corporelle.....	35
2.4.1 Absorption bi-photonique à rayons X (DXA)	35
2.4.2 Tomographie axiale (CT scan)	36
2.5 Métabolisme du glucose.....	36
2.5.1 Détermination du statut de tolérance au glucose	36
2.5.2 Mesure de la sensibilité à l'insuline	37
2.6 Mesure du métabolisme de repos	37
2.7 Éthique.....	38
2.8 Méthodes statistiques.....	38
3. CHAPITRE 3 – RÉSULTATS.....	39
3.1 ARTICLE	39
4. CHAPITRE 4 – DISCUSSION	67
5. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	72

LISTE DES TABLES

Table 1. Catégorie de risques de santé selon l'indice de masse corporelle (IMC) en kg/m ²	21
Table 2. Classification du risque de maladie cardiovasculaire, de diabète de type 2 et d'hypertension artérielle en fonction du tour de taille.....	21
Table 3. Critères cliniques du syndrome métabolique selon l' <i>Adult Treatment Panel III</i> de l' <i>Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults</i>	26

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Proportion de la masse grasse et de la masse maigre en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC).....19

Figure 2. Design de l'étude.....32

1. CHAPITRE 1 – PROBLÉMATIQUE

1.1 Métabolisme du glucose

1.1.1 Insuline

L'insuline est une hormone hypoglycémisante produite par le pancréas qui a pour effet de faire diminuer la glycémie (Koeslag, Saunders, & Terblanche, 2003; McArdle, Katch, & Katch, 2001; Tortora & Reynolds Grabowski, 2000). L'insuline assure la régulation du métabolisme du glucose dans l'ensemble des tissus, en agissant comme médiatrice de la diffusion facilitée du glucose vers l'intérieur de la cellule (McArdle, et al., 2001). Ainsi, une glycémie élevée stimule la production d'insuline afin de ramener les concentrations plasmatiques de glucose dans les valeurs normales (Tortora & Reynolds Grabowski, 2000). Le glucose non utilisé comme substrat énergétique sera emmagasiné principalement dans le foie et les cellules musculaire sous forme de glycogène, lequel sera subséquemment utilisé comme substrat énergétique lors d'efforts physiques ou de baisse de la glycémie (McArdle, et al., 2001).

1.1.2 Sécrétion de l'insuline

La sécrétion de l'insuline est pulsatile et s'effectue selon deux modes 1) des pulsations à fréquence élevée et de basse amplitude avec une périodicité allant de 8 à 15 minutes, et 2) des pulsations de basse fréquence avec une périodicité de 60 à 140 minutes (Meneilly, Ryan, Veldhuis, & Elahi, 1997; Moller, Gormsen, Fuglsang, & Gjedsted, 2003; Pørksen, 2002). La majorité de l'insuline sécrétée l'est au cours de ces pulsations. Cependant on note également une sécrétion d'insuline modeste entre les pulsations (Pørksen, 2002).

La régulation de la sécrétion de l'insuline se fait par divers mécanismes. D'une part, la sécrétion est stimulée principalement par l'hyperglycémie postprandiale, bien que d'autres composés soient également des déclencheurs (McArdle, et al., 2001; Tortora & Reynolds Grabowski, 2000). Inversement, l'hypoglycémie fait diminuer la sécrétion d'insuline par rétro-inhibition (McArdle, et al., 2001; Tortora & Reynolds Grabowski, 2000).

1.1.3 Action de l'insuline

Une fois dans la circulation sanguine, l'insuline se lie à son récepteur ce qui enclenche une cascade de réactions : 1) la translocation du transporteur du glucose 4 (GLUT-4) à la membrane plasmique ce qui entraîne l'influx de glucose vers le milieu intracellulaire ; 2) la glycolyse, soit l'oxydation du glucose de manière à l'utiliser comme substrat énergétique immédiat ; 3) la synthèse du glycogène, ou glycogénèse, à partir du glucose demeurant non utilisé à titre de substrat énergétique immédiat et 4) et finalement, la synthèse de triglycérides, ou lipogénèse, à partir du glucose qui ne peut être stocké sous forme de glycogène par manque « d'espace ».

L'action de l'insuline a des effets sur plusieurs processus physiologiques : elle 1) accélère la captation du glucose par les cellules musculaires et le tissu adipeux ; 2) augmente l'utilisation du glucose par les cellules musculaires ; 3) accélère la glycogénèse, soit la conversion du glucose en glycogène ; 4) accroît l'absorption des acides aminés et la synthèse protéique ; 5) diminue la protéolyse, soit le scindement des protéines ; 6) freine la glycogénolyse, soit la conversion par les cellules hépatiques du glycogène en glucose, qui sera ensuite libéré dans le sang; 7) freine la néoglucogénèse, soit la formation de glucose par les cellules hépatiques à partir de l'acide lactique et de certains acides aminés; 8) accélère la lipogénèse, soit la synthèse des acides gras effectuée par le foie (McArdle, et al., 2001; Tortora & Reynolds Grabowski, 2000).

1.1.4 Sensibilité à l'insuline

La sensibilité à l'insuline est un indice de la qualité de l'action de l'insuline. Elle se mesure entre autres par le biais d'un clamp euglycémique-hyperinsulinémique et s'exprime généralement en $\text{mg/ min} \cdot \text{kg}$ de poids corporel, ou en $\text{mg/ min} \cdot \text{kg}$ masse maigre (Rabasa-Lhoret & Laville, 2001). Un individu est considéré sensible à l'insuline lorsque qu'une concentration normale d'insuline produit une réponse biologique normale, voire même excellente. Les valeurs de sensibilité à l'insuline obtenue par clamp euglycémique-hyperinsulinémique utilisées pour déterminer le niveau normal de sensibilité à l'insuline sont établies arbitrairement et oscillent entre $8,0 \text{ mg/ min} \cdot \text{kg}$ masse maigre (Beck-Nielsen & Groop, 1994; Brochu, et al., 2001) et $12,6 \text{ mg/ min} \cdot \text{kg}$ masse maigre (Karelis, et al., 2005; Karelis, Messier, Brochu, & Rabasa-Lhoret, 2008).

D'autres méthodes, cliniquement plus accessibles, permettent d'estimer la sensibilité à l'insuline à partir d'algorithmes mathématiques en utilisant simplement un échantillon sanguin obtenu alors que le sujet est à jeun : 1) l'indice quantitatif de sensibilité à l'insuline (*Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index* – QUICKI) [$\text{QUICKI} = 1/[\log(I_0) + 1 \log(G_0)]$], où I_0 est le niveau d'insuline à jeun en mU/mL et G_0 le niveau de glucose à jeun en mg/dL] (Katz, et al., 2000); 2) l'*Homeostatic Model Assessment* (HOMA) [$\text{HOMA} = I_0 \cdot [G_0/22,5]$], où I_0 est le niveau d'insuline à jeun et G_0 le niveau de glucose à jeun en mg/dL (Matthews, et al., 1985). Les sujets sont considérés comme insulino-résistants lorsqu'ils ont une HOMA supérieure ou égale à 2,6 ou un QUICKI inférieur ou égal à 0,3 (Matsuda & DeFronzo, 1999). Aussi, d'autres indices dérivés d'une surcharge orale de glucose de 75 g d'une durée de 120 minutes permettent une estimation de la sensibilité à l'insuline : 1) $\text{Stumvoll} = 0,22 - (0,0032 \times \text{IMC}) (\text{kg/m}^2) - (0,0000645 \times \text{insuline à } 2\text{h}) (\text{pmol/l}) - (0,0037 \times \text{glucose à } 1,5\text{h}) (\text{mmol/l})$ (Stumvoll, et al., 2000); 2) $\text{Matsuda} = 10000 / [\text{racine carrée de } (\text{glucose à jeun } (\text{mg/dl}) \times \text{insuline à jeun } (\mu\text{UI/ml}) \times \text{glucose moyen } (\text{mg/ dl}) \times \text{insuline moyenne } (\mu\text{UI/ ml}))]$ (Matsuda & DeFronzo, 1999); et 3) simple index assessing insulin sensitivity ($\text{SI}_{\text{is}} = 1/ [\log (\Sigma \text{ glucose à } 0 \text{ minute} + 30 \text{ minutes} + 90 \text{ minutes} + 120 \text{ minutes } (\text{mmol/ l})) + \log (\Sigma \text{ insuline à } 0 \text{ minute} + 30 \text{ minutes} + 90$

minutes + 120 minutes ($\mu\text{UI/ml}$)] (Bastard, et al., 2007). Des études suggèrent que les indices dérivés d'une surcharge de glucose offrent une meilleure estimation de la sensibilité à l'insuline que ceux obtenus à partir de données à jeun (Ciampelli, et al., 2005; Kanauchi, Tsujimoto, & Hashimoto, 2002; Kanauchi, Yamano, Kanauchi, & Saito, 2003; Leonetti, et al., 2004; Soonthornpun, et al., 2003).

1.1.5 Résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline se définit comme l'altération de la sensibilité à l'insuline au niveau du muscle squelettique, u tissu adipeux et du foie (Zeyda & Stulnig, 2009). Elle se manifeste par une incapacité de l'insuline à se lier à ses récepteurs membranaires (Caro, et al., 1987) ou encore par l'absence ou l'altération de la réponse cellulaire à l'action de l'insuline. Ce dernier effet se traduit principalement par des dysfonctions de la voie de synthèse du glycogène musculaire, aux niveaux enzymatique ou du transport du glucose (Shulman, 2000).

La résistance à l'insuline entraîne une augmentation des taux d'acides gras libres circulants et de graisse ectopique ce qui fait obstacle à l'utilisation du glucose par le muscle squelettique comme substrat énergétique (Zeyda & Stulnig, 2009). La résistance à l'insuline couplée aux détériorations de la sécrétion d'insuline favorisent le développement du diabète de type 2 (Zeyda & Stulnig, 2009).

1.1.6 Intolérance au glucose

L'intolérance au glucose, réfère a un état intermédiaire entre une glycémie normale et le diabète de type 2 (WHO, 2006). Elle est déterminée par le biais d'une surcharge orale de glucose de 75 g d'une durée de 2 heures dont le seuil critique se situe entre 7,8 et 11,0 mmol de glucose sanguin à 2 heures (WHO, 2006).

Tout comme la résistance à l'insuline (Zeyda & Stulnig, 2009), l'intolérance au glucose est considérée comme un facteur de risque majeur dans le développement

du diabète de type 2 (WHO, 2006). En effet, près d'un tiers des personnes intolérantes au glucose développeront un diabète de type 2 ("Summary of Revisions for the 2005 Clinical Practice Recommendations," 2005; WHO, 2006)

1.1.7 Intolérance au glucose et le vieillissement

Plusieurs études rapportent le développement d'une intolérance au glucose au cours du vieillissement (Basu, et al., 2003; Elahi, et al., 2002; Ferrannini, et al., 1997). Cette tendance est liée à la diminution de la sécrétion et de l'action de l'insuline (Basu, et al., 2003). Les hypothèses proposées pour expliquer ce phénomène sont entre autres la diminution de la sensibilité à l'insuline des cellules pancréatiques aux hormones intestinales insulinothropes (GLP1/GIP) et les dysfonctions de la production hépatique de glucose (Elahi, et al., 2002). À l'opposé, d'autres études rapportent que les personnes âgées ne présentent pas plus de tolérance au glucose que les jeunes adultes (Boden, Chen, DeSantis, & Kendrick, 1993; Pacini, et al., 1988).

1.2 Masse musculaire

1.2.1 Masse musculaire et vieillissement

Après avoir atteint sa valeur maximale au début de l'âge adulte, la masse musculaire squelettique connaît un déclin progressif à compter de la mi-quarantaine chez les 2 sexes (Janssen, Heymsfield, Wang, & Ross, 2000). Effectivement, un processus normal de perte de masse s'installe au cours du vieillissement, phénomène nommé « sarcopénie » (Baumgartner, et al., 1998; Kamel, 2003; Muscaritoli, et al.,

2010; Roubenoff, 2001). Bien que les premières définitions associent la sarcopénie à la perte de masse musculaire et à la perte de force musculaire, Clark et Manini (2008) ont plutôt proposé de faire une distinction entre la perte de masse musculaire (sarcopénie) et la perte de force musculaire (dynapénie) (Clark & Manini, 2008). En effet, la perte de force musculaire associée au vieillissement n'est pas nécessairement le résultat d'une perte de masse musculaire. D'autres mécanismes sous-jacents, tels que l'altération de la fonction neurologique ou des propriétés contractiles des fibres musculaires, favoriseraient davantage le déclin de la force musculaire (Clark & Manini, 2008). D'autre part, des modifications des statuts nutritionnel et hormonal, du niveau d'activité physique, ainsi que des profils métabolique, inflammatoire et immunologique liées au vieillissement seraient des facteurs sous-jacents de la sarcopénie (Doherty, 2003; Kamel, 2003). Une étude transversale montre une diminution de la masse musculaire de l'ordre de 5,5 kg chez les hommes et de 2,4 kg à 3,1 kg chez les femmes entre 50 ans et 80 ans (Shaw, et al., 2007). Pour sa part, Doherty estime qu'il y a diminution de l'aire transversale musculaire totale de l'ordre de 40% entre 20 ans à 60 ans (Doherty, 2003). Ceci se traduit principalement par une atrophie ou un déclin progressif du nombre de fibres musculaires de type II, et ce sans changement significatif des fibres de type I (Doherty, 2003; Vandervoort, 2002). Il est à noter que certains individus présentent une diminution plus importante de la quantité de tissu musculaire. Lorsque le pourcentage de masse musculaire ou l'indice de masse musculaire (*Skeletal muscle index* – SMI = (masse musculaire/ masse corporelle)/100), est d'une valeur inférieure à la moyenne moins 1 écart-type, de la distribution de la population des 18 à 39 ans de même sexe et de même origine ethnique, il est question de sarcopénie de type 1. Dans le même ordre d'idée, les gens qui se situent à 2 écart-types sous la moyenne, présentent une sarcopénie de type 2 (Janssen, Heymsfield, & Ross, 2002; Muscaritoli, et al., 2010). La sarcopénie de type 2 affecte en moyenne 25% des personnes âgées de 70 ans et touche plus particulièrement les hommes (Morley, Baumgartner, Roubenoff, Mayer, & Nair, 2001; Waters, Baumgartner, & Garry, 2000).

1.2.2 Masse maigre et sensibilité à l'insuline

Parmi les tissus corporels, le muscle squelettique est le principal responsable de l'utilisation du glucose médiée par l'insuline (Baron, Brechtel, Wallace, & Edelman, 1988; DeFronzo, et al., 1981; Kelley, 2000; Moller, et al., 2003). Le glucose est incorporé dans la cellule en traversant la membrane plasmique et les tubules T par le concours de protéines de transport. Parmi ces protéines de transport, le GLUT-4 est la plus abondante dans le muscle squelettique (Birnbaum, 1989; Charron, Brosius, Alper, & Lodish, 1989; Fukumoto, et al., 1989; James, Strube, & Mueckler, 1989).

Considérant que le muscle squelettique est plus grand consommateur de glucose lorsque le corps est en activité (McArdle, et al., 2001), il est globalement accepté que les individus ayant une masse musculaire plus importante sont plus sensibles à l'insuline (Dela & Kjaer, 2006). Conséquemment, il est également suggéré que la perte de masse musculaire observée au cours du vieillissement s'accompagne d'une diminution de l'action de l'insuline (Evans, 1997). Cependant, des études ont rapporté que la détérioration de la sensibilité à l'insuline observée avec le vieillissement seraient davantage liée aux changements des habitudes de vie (alimentation et activité physique) et de la composition corporelle, ainsi qu'à la redistribution du tissu adipeux observés au cours du vieillissement plutôt qu'à l'âge en soi (Basu, et al., 2003; Boden, et al., 1993; Coon, Rogus, Drinkwater, Muller, & Goldberg, 1992; Ferrannini, et al., 1996). Aussi, plusieurs études rapportent une relation positive entre une masse maigre importante et la graisse viscérale (Aubertin-Leheudre, Lord, Goulet, Khalil, & Dionne, 2006; Karelis, Henry, St-Pierre, Prud'homme, & Rabasa-Lhoret, 2006), des niveaux plus élevés de glucose (Brochu, Mathieu, & Karelis, 2008; Brochu, et al., 2001; Levinger, Goodman, Hare, Jerums, & Selig, 2007) et d'insuline à jeun (Brochu, et al., 2008; Karelis, et al., 2006), ainsi qu'une sensibilité à l'insuline plus basse (Brochu, et al., 2008; Karelis, et al., 2006). De plus, tel que mentionné précédemment, avec l'avènement de la sarcopénie on

remarque un déclin des fibres musculaires de type II (Doherty, 2003; Vandervoort, 2002). Fait intéressant, les fibres musculaires de type II sont considérées plus insulino-résistantes et glycolytiques que celles de type I (Mogensen, et al., 2007; Tanner, et al., 2002).

1.3 Tissu adipeux et obésité

1.3.1 Prévalence de l'obésité

La prévalence de l'obésité connaît une croissance telle à l'échelle internationale qu'elle a pris des proportions épidémiques (WHO). Au Canada, l'Enquête santé Canada, effectuée à la fin des années 70, indiquait que l'obésité (IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$) touchait 13,8% de la population adulte canadienne, alors que l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes menée en 2004 révélait que 23,1% étaient obèses (Tjepkema & Shields, 2005). D'autres données de 2004 démontrent que l'obésité touchait environ 30 % des femmes âgées entre 45 et 64 ans (Tjepkema & Shields, 2005). Bien qu'actuellement l'IMC soit utilisé pour identifier les individus à risque pour la santé, cet outil présente d'importantes limites lorsqu'il est utilisé chez les personnes âgées de 65 ans et plus. En effet, les changements de masse corporelle, l'augmentation de la masse grasse et les diminutions de la masse maigre survenant avec le vieillissement induisent une possible mésestimation du taux d'obésité réel chez les personnes âgées (Prentice & Jebb, 2001). D'ailleurs, une étude de Lebrun et al. (2006), montre une augmentation plus marquée de la masse grasse en comparaison à la masse maigre chez les individus âgés en fonction de l'augmentation de l'IMC. Également, on note qu'au-delà d'un IMC de 35 kg/m^2 les proportions de la masse grasse et de la masse maigre ne présentent plus une évolution continue (Figure 1.) (Lebrun, van der Schouw, de Jong, Grobbee, & Lamberts, 2006).

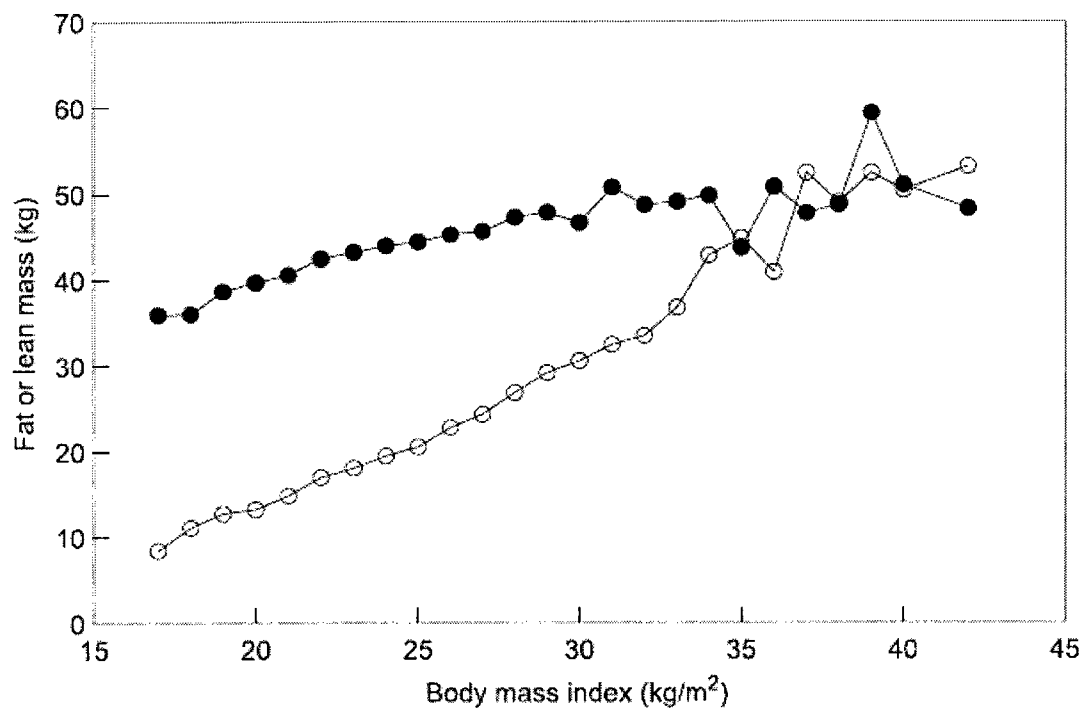


Figure 1. Proportion de la masse grasse (○) et de la masse maigre (●) selon l'augmentation de l'IMC. Tiré de Lebrun et al. (2006)

La circonférence de la taille est un autre indicateur largement employé pour détecter les risques pour la santé. Pour une même circonférence de la taille, les hommes et les femmes présentent un niveau équivalent de graisse abdominale (S. Lemieux, Prud'homme, Bouchard, Tremblay, & Despres, 1996; Pouliot, et al., 1994). Cependant, les femmes sont plus à risque de complications cardio-métaboliques (WHO, 2000). Ainsi, les femmes adultes ayant une circonférence de la taille supérieure à 80 cm présentent un risque de complications métaboliques accru et considérablement accru au-delà de 88 cm, alors que chez les hommes les valeurs sont de 94 cm et 102 cm respectivement (WHO, 2000) . Il est à noter que la circonférence de la taille et l'IMC doivent être utilisés en complémentarité pour évaluer de manière plus précise le niveau de risque pour la santé. Cependant, au-delà d'un IMC de 34,9, la circonférence de la taille n'apporte aucune information supplémentaire sur les risques encourus (WHO, 2000).

Table 1. Catégorie de risques de santé selon l'indice de masse corporelle (IMC) en kg/m²

Catégorie	IMC
Insuffisance pondérale	< 18,5
Poids normal	18,5 à 24,9
Embonpoint	25,0 à 29,9
Obésité classe I	30,0 à 34,9
Obésité classe II	35,0 à 39,9
Obésité classe III	≥ 40,0

Adapté de : Lignes directrices canadiennes pour la classification du poids chez les adultes (Santé Canada, 2003)

Table 2. Classification du risque de maladie cardiovasculaire, de diabète de type 2 et d'hypertension artérielle en fonction du tour de taille

Risque	Hommes	Femmes
Faible	< 94 cm	< 80 cm
Accru	> 94 cm	> 80 cm
Considérablement accru	> 102 cm	> 88 cm

Adapté de : Lignes directrices canadiennes pour la classification du poids chez les adultes (Santé Canada, 2003)

1.3.2 Distribution du tissu adipeux et risques pour la santé

Les problèmes de santé associés à l'obésité sont nombreux : détériorations du profil métabolique et de la santé cardiovasculaire, problèmes orthopédiques et certains types de cancer (J. Després, 2007; Formiguera & Canton, 2004; Guh, et al., 2009; Rimm, et al., 1995), en plus d'être associée à un risque de décès prématuré (Lahmann, Lissner, Gullberg, & Berglund, 2002). En ce qui a trait à l'émergence des complications métaboliques associées à l'obésité, la distribution de la masse grasse joue un rôle prépondérant. Effectivement, plusieurs études ont démontré qu'une accumulation excessive de graisse dans la région abdominale, plus particulièrement dans la cavité abdominale, s'avère être la plus délétère à la résistance à l'insuline, aux dyslipidémies, ainsi que le diabète de type 2, les complications cardiovasculaires et les états proinflammatoire et prothrombotique (Alfonzo-Gonzalez, Doucet, Almeras, Bouchard, & Tremblay, 2004; J. Després, 2007; J. P. Després & Lemieux, 2006; J. P. Després, et al., 2008; J. P. Després, et al., 2001; Gastaldelli, et al., 2002; I. Lemieux, et al., 2001; Rexrode, et al., 1998; Sharma, 2002). Dans l'hypothèse suggérée pour la première fois par Randle et al. en 1963 (Randle, Garland, Hales, & Newsholme, 1963), il est proposé que l'activité lipolytique élevée de la graisse viscérale amène une libération accrue d'acides gras libres au foie par le biais de la veine porte menant au développement de la résistance à l'insuline hépatique (Chaston & Dixon, 2008; Kabir, et al., 2005). De plus, la graisse viscérale semble affecter davantage l'efficacité du métabolisme énergétique en induisant une résistance à l'insuline systémique et en influençant diverses voies inflammatoires (Chaston & Dixon, 2008; Gasteyger & Tremblay, 2002). En ce sens, plusieurs études montrent de fortes associations entre la graisse viscérale et la détérioration de la sensibilité à l'insuline, mais aucune avec la graisse abdominale sous-cutanée (Brochu, et al., 2000; Rendell, Hulthen, Tornquist, Groop, & Mattiasson, 2001; Ross, Freeman, Hudson, & Janssen, 2002). À l'opposé d'autres études, bien qu'elles aient également observé d'importantes associations entre la graisse viscérale et la résistance à l'insuline chez des sujets obèses, ont aussi observé que la graisse abdominale sous-cutanée était également liée moins fortement,

mais significativement à la résistance à l'insuline (Abate, 1996; Goodpaster, Thaete, Simoneau, & Kelley, 1997; Mauriège, et al., 1999; Misra, et al., 1997; Preis, et al.; Bernardo Leo Wajchenberg, 2000).

1.3.3 Composition corporelle, distribution du tissu adipeux et vieillissement

Au cours du vieillissement, il y a une augmentation de la masse grasse totale, ainsi qu'abdominale et viscérale (Hughes, et al., 2004). Bien que l'on remarque une accumulation progressive de graisse au niveau abdominal chez les 2 sexes, cette tendance s'accélère chez la femme suite à la ménopause (Mazariegos, et al., 1994; Shimokata, et al., 1989). Les hommes présentent une accumulation de la graisse corporelle selon un profil androïde tout au long de leur vie, alors qu'avant la ménopause, les femmes accumulent préférentiellement le tissu adipeux dans la région glutéale. On dit alors qu'elles ont un profil gynoïde (Shimokata, et al., 1989; Vague, 1947, 1992).

Chez la femme, Lombard et al. (2009) estiment une prise de poids moyenne de l'ordre de 12 kg entre 25 ans et 65 ans (Lombard, Deeks, Jolley, & Teede, 2009). Ce gain de masse corporelle semble atteindre son apogée autour de la mi-soixantaine (Prentice & Jebb, 2001). Aussi, à la ménopause, il y a une cessation de la sécrétion d'œstrogènes induite par l'arrêt de l'activité folliculaire ovarienne. Cette situation favorise l'accumulation de tissu adipeux dans la région abdominale (Garaulet, Hernandez-Morante, Tebar, & Zamora, 2006; Toth, Tchernof, Sites, & Poehlman, 2000a, 2000b). Cependant, selon certaines études le gain pondéral annuel moyen ne serait pas supérieur suite à la ménopause. L'*Australian Longitudinal Study on Women's Health (ALSWH)* menée chez des femmes âgées entre 25 ans et 45 ans rapporte une prise de poids moyenne annuelle de l'ordre de 0,6 kg (Women's Health Australia, 2005), ce qui est en accord avec les résultats de Sowers et al. (2007) issus de l'étude *The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)* menée sur une période de 6 ans chez 543 femmes adultes (Sowers, et al., 2007). En ce sens, les

modifications du statut hormonal découlant de la ménopause amèneraient une redistribution du tissu adipeux, mais ne seraient pas à l'origine du gain pondéral observé chez les femmes au cours du vieillissement.

1.3.4 Obésité et profil métabolique

Les individus obèses présentent généralement un profil métabolique détérioré : un taux élevé de cholestérol de basse densité (LDL), un taux bas de cholestérol de haute densité (HDL), de la résistance à l'insuline et souvent du diabète de type 2, une quantité importante de graisse viscérale et ectopique, un taux de triglycérides élevé et un niveau d'inflammation élevé (Aguilar-Salinas, et al., 2008; Brochu, et al., 2001; Karelis, 2008; Karelis, et al., 2005).

1.3.5 Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique se définit comme une constellation de divers désordres métaboliques augmentant le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 (Expert Panel on Detection & Treatment of High Blood Cholesterol in, 2001). Des critères cliniques simples permettant l'identification des individus souffrant du syndrome métabolique ont été proposés par le *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) (Table 3) (Expert Panel on Detection & Treatment of High Blood Cholesterol in, 2001; Grundy, et al., 2004) et l'*Organisation mondiale de la santé* (OMS). Selon l'OMS, le syndrome métabolique est la combinaison de la résistance à l'insuline et d'au moins deux des conditions de santé suivantes : 1) l'utilisation d'une médication pour l'hypertension ou une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg ou diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg ; 2) un niveau de triglycérides plasmatiques supérieur ou égal à 150 mg/L ; 3) un niveau de cholestérol de haute densité (HDL) inférieur à 35 mg/dL chez les hommes et inférieur à 39 mg/dL pour les femmes ; 4) un indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m² et/ou un ratio taille/hanche

supérieur à 0,9 chez les hommes et à 0,85 chez les femmes ; et finalement, 5) un taux d'excrétion urinaire d'albumine supérieur ou égal à 20 $\mu\text{g}/\text{minute}$ ou un ratio albumine/créatinine supérieur ou égal à 30 mg/g (Alberti & Zimmet, 1998; WHO, 2006).

Table 3. Critères cliniques d'identification du syndrome métabolique selon le *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III)

Facteur de risque	Niveau de définition
Circonférence de taille	
Hommes	>102 cm
Femmes	>88 cm
Triglycérides	≥150 mg/dL
Cholestérol HDL	
Hommes	<40 mg/dL
Femmes	<50 mg/dL
Pression sanguine	≥ 130/ ≥85 mm Hg
Glucose à jeun	≥110 mg/dL

Adapté de l'*Expert Panel on Detection & Treatment of High Blood Cholesterol* (2001)

1.3.6 Obésité et santé métabolique

Depuis les années 80, plusieurs auteurs ont observé que certains individus présentaient un profil métabolique normal malgré un haut niveau d'obésité (Andres, 1980; Brochu, et al., 2001; E. Sims, 1982; E. A. Sims, 2001). Dans la littérature scientifique, ce sous-groupe de personnes a été identifié comme des obèses métaboliquement normaux (*Metabolically Healthy Obese individuals* - MHO) (Brochu, et al., 2001; Janiszewski & Ross; Karelis, 2008; Karelis, St-Pierre, Conus, Rabasa-Lhoret, & Poehlman, 2004; Messier, et al., 2009; E. A. Sims, 2001) ou des individus présentant une obésité sans complications (*uncomplicated obesity*) (Gianluca Iacobellis, 2004; G. Iacobellis, et al., 2002; G. Iacobellis, Ribaldo, Zappaterreno, Iannucci, & Leonetti, 2005) ou une obésité métaboliquement bénigne (*Metabolically Benign Obesity*) (Karelis, 2008). On estime qu'en proportion les obèses métaboliquement normaux représentent environ 30% de la population obèse adulte (E. A. Sims, 2001; Wildman, et al., 2008). Les critères utilisés pour identifier ces individus sont multiples: faible quantité de graisse viscérale et de graisse ectopique, niveaux bas ou normaux des marqueurs de l'inflammation et du cholestérol de basse densité (LDL), et un niveau normal ou élevé de cholestérol de haute densité (HDL) (Brochu, et al., 2001; Janiszewski & Ross; Karelis, 2008; Karelis, et al., 2005; Karelis, et al., 2008; Messier, et al., 2009; E. A. Sims, 2001). Cependant, fréquemment, les auteurs utilisent seulement un seuil de sensibilité à l'insuline sélectionné arbitrairement pour discriminer les individus obèses métaboliquement normaux de ceux ayant un profil métabolique altéré (Brochu, et al., 2001; Karelis, et al., 2005; Karelis, et al., 2008).

1.3.7 Effets de la restriction calorique sur la composition corporelle

Suite à un programme de perte de poids par restriction calorique, on observe des diminutions significatives de la graisse totale, de la graisse abdominale totale, de la graisse viscérale ($\approx 30\%$ à 40%) et de la graisse sous-cutanée ($\approx 20\%$ à 30%) (Ross,

1997), et ce même avec une perte de poids minimale de l'ordre de 5% à 10% du poids corporel initial (Brochu, Tchernof, Turner, Ades, & Poehlman, 2003; Chaston & Dixon, 2008; Lee, et al., 2005; Okura, Nakata, Lee, Ohkawara, & Tanaka, 2005; D. D. Ross R, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, and & I, 2000; J. I. Ross R, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, Nguyen- & Duy TB, 2004). Des diminutions de la masse maigre, principalement composée de la masse musculaire squelettique, ont également été notées (Brochu, et al., 2009; Garrow & Summerbell, 1995).

1.3.8 Effets de la perte de poids par restriction calorique sur la sensibilité à l'insuline

Plusieurs études rapportent une amélioration de la sensibilité à l'insuline suite à des interventions de perte de poids avec une diète hypocalorique et/ou avec un programme d'exercices (J. P. Després, 2000; D. D. Ross R, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, and & I, 2000; Ryan, 2000; Williams & Kelley, 2000). Cependant, les résultats de la plupart de ces études ont été obtenus sans classification initiale selon le statut de profil métabolique, ou de sensibilité à l'insuline, ce qui pourrait avoir fait fluctuer l'amplitude des améliorations observées dans certains échantillons d'individus. À cet effet, Karelis et al. (2008) ont observé une détérioration de la sensibilité à l'insuline de l'ordre de 12,8% chez des femmes obèses postménopausées qui présentaient une bonne sensibilité à l'insuline au début de l'étude (valeur $M \geq 73,9 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ masse maigre). En contre partie, les participantes qui avaient une sensibilité à l'insuline plus faible présentaient une amélioration moyenne de l'ordre de 26,1% (Karelis, et al., 2008). À l'opposé, Janiszewski et Ross (2010) ont observé une amélioration de la sensibilité à l'insuline de l'ordre de 18,5% chez les femmes âgées obèses métaboliquement normales, donc ayant une bonne sensibilité à l'insuline initiale, et ce peu importe la modalité de l'intervention de perte de poids (exercice ou restriction calorique) (Janiszewski & Ross).

1.4 Conclusion de l'introduction

1.4.1 Masse grasse, masse maigre et sensibilité à l'insuline

À ce jour, les études portant sur la composition corporelle et la sensibilité à l'insuline se sont principalement penchées sur la nature et le poids de l'implication de la graisse viscérale en se basant entre autres sur les prémisses de l'hypothèse portale. Peu d'études ont été réalisées en lien avec les accumulations de graisse sous-cutanée puisqu'elles ont démontré des associations significatives moindres, voire même absentes dans certaines études, avec les altérations du métabolisme du glucose. Aussi, plusieurs études portant sur la sarcopénie et la détérioration de la sensibilité à l'insuline ont révélé une association négative entre ces deux paramètres. Cependant, des facteurs confondants tels que les modifications de la composition corporelle, ainsi que le niveau initial de tolérance au glucose semblent être à considérer. En ce sens, les résultats de plusieurs études récentes suggèrent qu'une masse musculaire moindre pourrait être un des corrélats d'une meilleure sensibilité à l'insuline. Aussi, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à la relation entre les changements de masse maigre en considérant la graisse abdominale sous-cutanée en lien avec les changements de la sensibilité à l'insuline suite à une perte de poids induite par une restriction calorique, et ce en fonction de leur statut de tolérance au glucose avant l'intervention.

1.5 Objectifs de l'étude

Étudier les relations entre les changements de la sensibilité à l'insuline et les changements de la masse grasse et de la masse maigre suite à un programme de perte de poids par restriction calorique chez les femmes obèses postménopausées tolérantes et intolérantes au glucose.

1.6 Hypothèses de l'étude

La diminution de la masse maigre sera associée à des améliorations de la sensibilité à l'insuline chez les femmes obèses intolérantes au glucose, et ce indépendamment des modifications de la masse grasse totale et viscérale.

La diminution de la masse maigre sera associée à des détériorations de la sensibilité à l'insuline chez les femmes obèses tolérantes au glucose, et ce indépendamment des modifications de la masse grasse totale et viscérale.

2. CHAPITRE 2 – MÉTHODOLOGIE

2.1 Sujets de recherche

Avant l'intervention, notre échantillon était composé de 84 femmes postménopausées âgées entre 48,8 ans et 70,5 ans ($58,0 \pm 4,7$ ans) avec un indice de masse corporel moyen de $32,7 \text{ kg/m}^2$ avec un écart type de $\pm 4,5 \text{ kg/m}^2$. Cet échantillon a été divisé en deux groupes selon le statut de tolérance au glucose obtenu par le biais d'une surcharge orale de glucose de 75 g réalisée avant le début de l'intervention (femmes tolérantes au glucose (TG) : glucose plasmatique $< 7,8 \text{ mmol/L}$; $n= 68$ et intolérantes au glucose (IG) : glucose plasmatique $\geq 7,8 \text{ mmol/L}$; $n= 16$, selon le seuil suggéré par l'OMS afin de déterminer le statut de tolérance au glucose de nos sujets (WHO, 2006). 42 participantes dans le groupe de femmes tolérantes au glucose et 12 dans le groupe de femmes intolérantes au glucose ont complété l'étude (Figure 2).

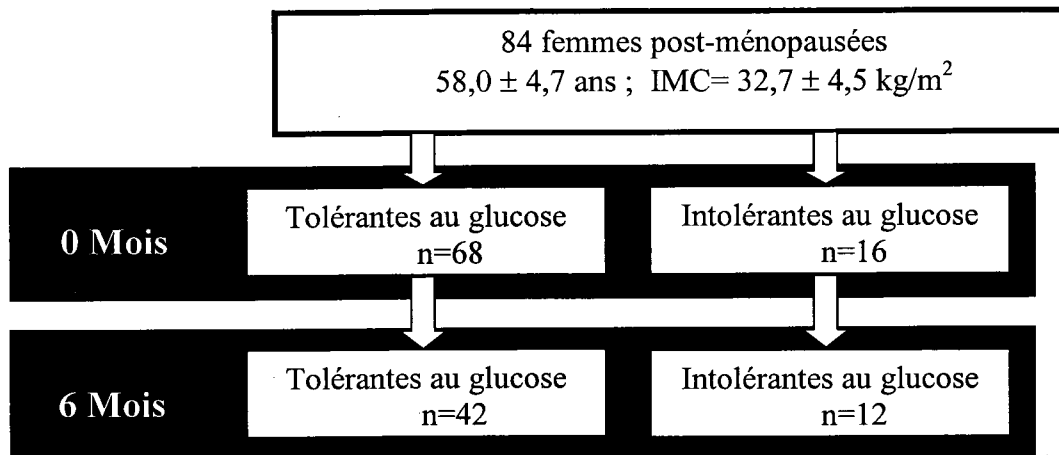


Figure 2. Design de l'étude

2.1.1 Critères d'inclusion

Les femmes étaient considérées admissibles à participer à l'étude lorsqu'elles rencontraient l'ensemble des critères suivants : 1) avoir un IMC égal ou inférieur à 27 kg/m^2 ; 2) n'avoir eu aucune menstruation depuis plus d'un an ; 3) avoir un niveau sanguin d'hormone folliculo-stimulante (FSH) supérieur ou égal à 30 U/L ; 4) être sédentaire (exercices structurés < 2 heures par semaine ; 4) ne pas consommer de produits du tabac ; 5) avoir une consommation d'alcool faible à modérée (\leq à 2 consommations par semaine) ; et 5) ne pas prendre d'hormonothérapie de remplacement.

2.1.2. Critères d'exclusion

Toutes les femmes répondant positivement à une ou plusieurs des situations suivantes étaient automatiquement exclues de l'étude : 1) être atteinte de maladies cardiovasculaires, vasculaires périphériques ou voir subir un accident vasculaire cérébral (AVC) ; 2) être atteinte de diabète (déterminé par une surcharge orale de glucose (OGTT) de 75 g d'une durée de 2 heures) ; 3) souffrir d'hypertension sévère (pression artérielle au repos supérieure à 170/100 mm de mercure) ; 4) avoir eu une ou des fluctuations de poids supérieures à 5 kg au cours des 6 derniers mois ; 5) souffrir de maladies thyroïdiennes ou pituitaires non contrôlées ; 6) consommer une médication pouvant affecter la fonction cardiovasculaire ou le métabolisme.

2.2 Intervention de perte de poids

2.2.1 Période de stabilisation du poids

Avant de débiter l'étude, les femmes devaient réaliser une période de stabilisation du poids d'une durée de 4 semaines consécutives. Pour se faire, elles devaient maintenir leurs habitudes alimentaires et d'activité physique. De plus, leur poids devait demeurer dans une fenêtre de ± 2 kg. L'objectif de cette période de stabilisation du poids était d'éviter les effets aigus des fluctuations de poids sur les variables d'intérêt (Weinsier, et al., 2000).

2.2.2 Restriction calorique

Suite à la période de stabilisation du poids, les participantes ont réalisé un programme de perte de poids par restriction calorique d'une durée de 6 mois. Cette intervention visait une perte de poids équivalente à 10% de la masse corporelle initiale. La restriction calorique imposée correspondait à une diminution de 500 à 800 kilocalories de la dépense énergétique quotidienne estimée. Une estimation de la dépense énergétique quotidienne était faite au début de l'étude avant le début de l'intervention pour chacune des participantes à partir des données du métabolisme de repos multiplié par un facteur d'activité physique de 1,4 (correspond à la sédentarité) (Tremblay, Pelletier, Doucet, & Imbeault, 2004). La composition en macronutriments de la diète a été déterminée selon les lignes directrices de l'*American Heart Association*, soit 55% de glucides, 30% de lipides et 15% de protéines (Krauss, et al., 1996). Afin de recevoir la diète prescrite et des recommandations alimentaires, chaque participante rencontrait la diététiste de l'étude avant le début de l'intervention. Les participantes étaient également invitées à rencontrer la diététiste deux fois par mois pour un cours de groupe d'une durée d'une heure à une heure et demi portant sur la nutrition. De plus, les femmes étaient informées qu'elles ne devaient pas changer leurs habitudes d'activité physique au cours de leur participation à l'étude.

2.3 Mesures anthropométriques

Le poids des participantes a été mesuré au 0,1 kg près sur une balance manuelle calibrée (Balance Industrielle Montréal, Montréal, Québec, Canada). La taille a été déterminée en utilisant un stadiomètre standard (Perspective Enterprises, Portage, MI, États-Unis). Les participantes devaient retirer leurs chaussures et se tenir droite avec les pieds collés au mur.

L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé en utilisant les données de taille et de poids de chacune des participantes ($IMC = \text{poids en kg} / \text{taille en m au carré}$). Cependant, puisque l'IMC ne donne aucune information sur la quantité et la répartition de la graisse corporelle, de même que l'importance de la masse musculaire, nous avons utilisé des méthodes reconnues pour l'évaluation de la composition corporelle : l'absorption bi-photonique à rayons X et la tomographie axiale.

2.4 Mesure de la composition corporelle

2.4.1 Absorption bi-photonique à rayons X (DXA)

Le pourcentage de masse grasse, la masse grasse totale, la masse maigre totale et la densité minérale osseuse ont été obtenus à l'aide d'un appareil d'absorption bi-photonique à rayons X (DXA) [Lunar Prodigy utilisant le logiciel d'analyse version 6.10.019 (General Electric, Madison, États-Unis)]. Pour l'évaluation, les participantes ne portaient qu'une jaquette d'hôpital et elles étaient placées en décubitus dorsal avec les bras collés le long du corps (Brochu, et al., 2003). La calibration de l'appareil était effectuée quotidiennement à l'aide d'un fantôme de calibration standard. Dans notre laboratoire, le coefficient de corrélation intra-classe test-retest pour la masse grasse et la masse maigre était de 0,99 ($n = 18$).

L'indice de masse maigre a été calculé à partir de la mesure de la masse maigre obtenu avec le DXA (indice de masse maigre = masse maigre(kg)/ taille(m)²).

2.4.2 Tomographie axiale (CT scan)

La graisse abdominale sous-cutanée et la graisse viscérale ont été mesurées en utilisant un tomographe GE LightSpeed 16 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, États-Unis). Le positionnement du CT scan pour l'acquisition des données de la tranche réalisée au niveau des 4^e et 5^e vertèbres lombaires a été effectué par le biais d'une image « scout » du corps (Brochu, et al., 2001). Les sujets étaient positionnés en décubitus dorsal avec les bras placés au-dessus de la tête. La graisse sous-cutanée a été quantifiée en mettant en évidence la graisse située entre la peau et la partie externe de la paroi musculaire abdominale et la région dorsale. La quantité de graisse viscérale a été obtenue en délimitant la cavité intra-abdominale par les parois formées par les muscles abdominaux grand droit et obliques entourant la cavité, ainsi que par la partie postérieure du corps vertébral. Les zones adipeuses ont été mises en évidence sur les topogrammes des tranches abdominales en L4-L5 et la surface des zones a été calculée en utilisant une variation de l'atténuation allant de -190 à -30 unités Hounsfield. Dans notre laboratoire, les mesures test-retest des de la masse grasse sur 10 mesures atteignent une différence absolue moyenne de $\pm 1\%$.

2.5 Métabolisme du glucose

2.5.1 Détermination du statut de tolérance au glucose

La tolérance au glucose a été déterminé par le biais d'une surcharge orale de glucose de 75 g d'une durée de 2 heures (Basu, et al., 2003). Le résultat obtenu a permis de diviser les sujets en deux groupes [tolérante au glucose (GT) ; intolérantes au glucose (IG)] pour les besoins de la présente étude. Des échantillons de sang étaient recueillis dans des tubes contenant de l'EDTA (SST Gel and Clot Activator) à

0, 30, 60, 90 et 120 minutes par le biais d'un cathéter installé dans une veine antécubitale. Le glucose plasmatique était mesuré sur place à l'aide d'un analyseur de glucose COBAS INTEGRA 400+ (Roche Diagnostic, Montréal, Canada), alors que les niveaux plasmatiques d'insuline étaient déterminés en duplicata en utilisant un essai radioimmunologique spécifique à l'insuline humaine (RIA kit; Linco Research, St Charles, MO).

2.5.2 Mesure de la sensibilité à l'insuline

Un clamp euglycémique-hyperinsulinémique a été réalisé pour mesurer la sensibilité à l'insuline. Le clamp, d'une durée de 180 minutes, a été effectué suite à un jeûne nocturne d'une durée de 12 heures (De Fronzo 1979). Des cathéters ont été installés dans des veines antécubitales de chacun des bras afin de perfuser une solution de 20% de dextrose (poids/volume) et une d'insuline (Actrapid; Novo-Nordisk, Canada). Ainsi que pour réaliser des prélèvements sanguins. Trois échantillons de base de glucose et d'insuline plasmatiques ont été prélevés après 30 minutes. Ensuite, une infusion constante d'insuline au taux de $75 \text{ mU/ m}^2/\text{ min}$ d'une durée de 180 minutes a été lancée. Une mesure du glucose plasmatique était effectuée à toutes les 10 minutes à l'aide d'un analyseur de glucose (Beckman Instruments, Fullerton, CA, États-Unis) qui était maintenu à la valeur à jeun obtenue au début du clamp par une infusion variable d'une solution de dextrose à 20%. Le taux moyen d'élimination du glucose infusé au cours des 30 dernières minutes du clamp, à état stable, a été considéré comme la valeur de sensibilité à l'insuline.

2.6 Mesure du métabolisme de repos

Le métabolisme de repos a été déterminé par calorimétrie indirecte suite à un jeûne de 12 heures. Les participantes devaient être confortablement allongées sur un lit d'hôpital et demeurer éveillées sans bouger pour une durée de 30 minutes. Elles portaient un masque couvrant le nez et la bouche relié à un appareil d'analyse des gaz

inspirés et expirés (O₂ et CO₂) (CCMD, Medical Graphics Corporation, St-Paul, États-Unis). Le métabolisme de repos, exprimé en kilocalories par jour (kcal/ jour), a été calculé selon l'équation de Weir en utilisant les données recueillies lors des 15 dernières minutes de l'évaluation (Weir, 1949).

2.7 Éthique

Le protocole a été approuvé par le Comité universitaire d'éthique de la recherche de l'Université de Montréal. Chaque participante a signé un formulaire de consentement qui lui a été préalablement expliqué par un assistant de recherche.

2.8 Méthodes statistiques

Premièrement, nous avons réalisé des *tests T* pour groupes indépendants pour comparer les valeurs pré intervention des 2 groupes. Ensuite, nous avons exécuté une *ANOVA à mesures répétées* pour examiner les changements suite à l'intervention pour chacun des groupes, ainsi qu'entre les groupes (temps X groupe). Des *corrélations de Pearson* ont été effectuées pour évaluer les associations entre la masse grasse totale et la masse maigre obtenues par absorption biphotonique, l'indice de masse maigre, les masses grasses viscérale et sous-cutanée mesurées par tomographie axiale et la sensibilité à l'insuline obtenue par un clamp euglycémique-hyperinsulinémique. De plus, afin d'éliminer l'influence des masses grasse viscérale et sous-cutanée, qui sont de potentiels confondants, sur les relations entre la masse maigre et la sensibilité à l'insuline, nous avons effectué des *corrélations partielles* entre ces variables avant l'intervention et entre leurs changements suite à l'intervention. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Le niveau de significativité a été établi à $P < 0.05$.

3. CHAPITRE 3 – RÉSULTATS

3.1 ARTICLE

Titre: Relationship between changes in body composition and insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women after a energy-restricted diet: a MONET study

Auteurs: Caroline Y. Doyon, Isabelle J. Dionne, Éric D.B. Goulet, Denis Prud'homme, Rémi Rabasa-Lhoret, Martin Brochu

Résumé:

Des études ont montré des liens entre la masse grasse viscérale et sous-cutanée et la détérioration de la sensibilité à l'insuline. Certains auteurs suggèrent également des liens entre une masse maigre importante et une bonne sensibilité à l'insuline. À l'opposé des études ont observés des altérations de la sensibilité à l'insuline liées à une masse maigre importante. La masse maigre et la masse grasse viscérale et sous-cutanée diminuent généralement suite à une perte de poids par restriction calorique. L'objectif de cette étude était d'étudier les relations entre les valeurs pré-intervention et les deltas de changement de la masse grasse viscérale et sous-cutanée, de la masse maigre et de la sensibilité à l'insuline suite à une restriction calorique chez des femmes post-ménopausées obèses tolérantes et intolérantes au glucose. Nos résultats montrent une association significative et négative entre la masse maigre et la sensibilité à l'insuline dans le groupe de femmes postménopausées en surpoids ou obèses tolérantes au glucose et ce, indépendamment de la graisse viscérale et sous-cutanée. Nous n'avons pas observé cette association chez les femmes intolérantes au glucose. Ces résultats supportent l'idée que la physiologie du tissu musculaire et du tissu adipeux en lien avec le métabolisme du glucose suit le patron attendu chez les femmes tolérantes au glucose, mais non chez les femmes intolérantes au glucose. De plus, nos résultats ne démontrent pas de détérioration de la sensibilité à l'insuline

suite à la perte de poids suggérant qu'il demeure approprié d'encourager la perte de poids par la modification des habitudes de vie chez les femmes obèses post-ménopausées et ce, quelque soit leur statut de tolérance au glucose. D'un autre côté, il est nécessaire de réaliser des études visant à mieux comprendre pourquoi les relations entre les compartiments de la masse grasse, la masse maigre et le métabolisme du glucose sont contradictoires chez les femmes tolérantes et intolérantes au glucose.

Publication : Soumis au journal *Diabetes, Obesity and Metabolism*

Relationship between changes in body composition and insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women after a energy-restricted diet: a MONET study

Doyon CY¹⁻², Dionne IJ¹⁻², Goulet EDB¹⁻², Prud'homme D³⁻⁴, Rabasa-Lhoret R⁵⁻⁶, Brochu M¹⁻²

- 1- University Institute of Geriatrics of Sherbrooke, Research Centre on Aging (Sherbrooke, Québec, CANADA)
- 2- Faculté d'éducation physique et sportive, Département de kinanthropologie (FEPS), Université de Sherbrooke (Sherbrooke, Québec, CANADA)
- 3- Faculty of Health Sciences, School of Human Kinetics University of Ottawa (Ottawa, Ontario, CANADA)
- 4- Montfort Hospital, Behavioral and Metabolic Research Unit (BMRU) (Ottawa, Ontario, CANADA)
- 5- Faculté de médecine, Département de nutrition, Université de Montréal (Montréal, Québec, CANADA)
- 6- Unité de recherche en maladies métaboliques, Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM) (Montréal, Québec, CANADA)

Corresponding author:

Martin Brochu PhD

Research Centre on Aging
1036 Belvedere Street South
Sherbrooke, Quebec, Canada J1H 4C4
Tel 819-780-2220 * 45326
Fax 819-829-7141
Email Martin.Brochu@USherbrooke.ca

RUNNING TITLE: Lean body mass, fat mass and insulin sensitivity

ABSTRACT

Introduction: Visceral fat (VF) is strongly associated with glucose metabolism alterations. However, recent studies brought our attention to associations between lean body mass (LBM) or subcutaneous fat (ScF), and insulin sensitivity and their changes induced by a caloric restriction intervention.

Methods: Eighty-four postmenopausal women (58.0 ± 4.7 yrs) divided in 2 groups according glucose tolerance status obtained during an oral glucose tolerance test [glucose tolerant (GT): Plasma glucose $< 7,8$ mmol/L vs. glucose intolerant (GI): Plasma glucose $\geq 7,8$ mmol/L] participated to a 6-month caloric restriction. Inclusion criteria: sedentary, overweight/obese ($BMI \geq 27$ kg/m²) and no significant health complications. Insulin sensitivity was measured by a 3-hour euglycæmic–hyperinsulinæmic clamp, fat mass and LBM by dual-energy x-ray, and VF and ScF by computed tomography.

Results: No difference was observed between groups prior to the intervention. After weight loss, significant correlations were obtained between delta M and 1) delta %FM ($r = -0.33$; $P < 0.05$), 2) delta VF ($r = -0.47$; $P < 0.01$), and also between delta M/LBM and delta VF ($r = -0.39$; $P < 0.01$) in the GT. For the GI group, however, we found no correlation between insulin sensitivity and any others variables.

Discussion: It remains appropriate to encourage weight loss by lifestyle modifications in obese postmenopausal women who are glucose tolerant. On the other hand, further investigations are needed to better understand why the relationships between fat mass compartments, LBM levels, and glucose metabolism is contradictory in glucose tolerant and intolerant women.

KEYWORDS Insulin sensitivity, lean body mass, obesity, caloric restriction, DXA, CT scan, body composition

KEYWORDS Insulin sensitivity, lean body mass, obesity, caloric restriction, DXA, CT scan, body composition

INTRODUCTION

A redistribution of fat mass at the abdominal level generally occurs with aging (Ding, et al., 2007; Hughes, et al., 2004; Shimokata, et al., 1989; Zamboni, et al., 2003). This tendency is especially observed in postmenopausal women as a result of the menopause-induced cessation of estrogens secretion (Garaulet, et al., 2002; Toth, et al., 2000a, 2000b). Abdominal obesity, particularly visceral obesity, is strongly associated with the pathophysiology of several metabolic disturbances such as insulin resistance and type 2 diabetes, dyslipidemia, elevated blood pressure, as well as proinflammatory and prothrombotic states (Brochu, et al., 2000; Coté, et al., 2005; J. Després, 2007; J. P. Després & Lemieux, 2006; J. P. Després, et al., 2008; Gastaldelli, et al., 2002; Lillo, 2007; Mathieu, et al., 2008; Park, Park, & Yu, 2005; Pascot, et al., 2001; Preis, et al.; Ross, et al., 2002; St-Onge, 2005; WHO, 2000). A study conducted by Basu et al. (2003) showed that insulin secretion, action and turnover are altered in elders compared to young adults (Basu, et al., 2003). In this sense, many studies suggest that older adults are more insulin resistant than younger adults (Chen, Bergman, Pacini, & Porte, 1985; Coon, et al., 1992; Ferrannini, et al., 1996; O'Shaughnessy, Kasdorf, Hoffmann, & Kalkhoff, 1992; Rowe, Minaker, Pallotta, & Flier, 1983). At the opposite, other studies have shown that elders do not present more glucose tolerance than young adults (Boden, et al., 1993; Pacini, et al., 1988). It can be speculated that insulin sensitivity impairments would rely more on the age-associated excess of abdominal fat, particularly VF, (Basu, et al., 2003; Boden, et al., 1993) than aging per se. Indeed, an excessive accumulation of VF is generally identified as the key factor behind the development of insulin action disturbances (Brochu, et al., 2000; J. P. Després, 1998; Goodpaster, et al., 1997; Kelley, Thaete, Troost, Huwe, & Goodpaster, 2000; Preis, et al.; Ross, et al., 2002), but some observations lead us to explore the importance of other parameters involved in insulin action, such as muscle mass (Brochu, et al., 2008) and abdominal subcutaneous fat (ScF) (Abate, 1996; Goodpaster, et al., 1997; Mauriège, et al., 1999; Preis, et al.; Bernardo Leo Wajchenberg, 2000).

While many cross-sectional studies conducted in obese individuals have shown that only VF is associated with altered IS (Brochu, et al., 2000; Rendell, et al., 2001; Ross, et al., 2002), others found that both abdominal fat subcomponents (VF and ScF) are correlated with IS disturbances (Abate, 1996; Goodpaster, et al., 1997; Misra, et al., 1997; Preis, et al.; B. L. Wajchenberg, Giannella-Neto, da Silva, & Santos, 2002). As per skeletal muscle, because it is the most important glucose utilizer when the body is active (McArdle, et al., 2001), it is largely suggested that an important muscle mass is associated with high IS (Eriksson, 1999; He, Watkins, & Kelley, 2001; Nam, et al., 2001; Stone, Fleck, Triplett, & Kraemer, 1991). The loss of muscle mass observed with aging (Doherty, 2003; Janssen, et al., 2000; Shaw, et al., 2007) would thus point towards a decrease of glucose utilisation and an impaired glucose metabolism. Nevertheless, a recent study showed that insulin resistant obese postmenopausal women display significantly more abdominal fat and a greater muscle mass than insulin sensitive women (Brochu, et al., 2008; Karelis, et al., 2005). This study also showed that the contribution of VF to insulin resistance is exacerbated by increased LBM in obese postmenopausal women (Brochu, et al., 2008).

Considering the improvements in metabolic profile that generally occurs after weight loss by caloric restriction (CR) (Brochu, et al., 2003; Chaston & Dixon, 2008; J. P. Després, 2000; D. D. Ross R, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, and & I, 2000; J. I. Ross R, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, Nguyen- & Duy TB, 2004), we examined changes in body composition induced by weight loss interventions. As expected, significant decreases in total abdominal fat, ScF ($\approx 20\%$ to 30% by CR), and VF ($\approx 30\%$ to 40% by CR) were observed (Ross, 1997) even without or a minimal weight loss of 5% to 10% of body weight (Brochu, et al., 2003; Chaston & Dixon, 2008; Lee, et al., 2005; Okura, et al., 2005; D. D. Ross R, Jones

PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, and & I, 2000; J. I. Ross R, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, Nguyen- & Duy TB, 2004). Decreases in lean body mass (LBM - mainly composed of muscle mass) were also noted (Brochu, et al., 2009; Garrow & Summerbell, 1995). A recent study conducted in obese postmenopausal women, involved in a weight loss program by CR, showed a significant improvement of 26.1% in IS of insulin resistant women and a deterioration of 12.8% in IS of insulin sensitive women after the intervention (Karelis, et al., 2008). Interestingly, these two results were observed in parallel to a significant loss of LBM in both groups (Karelis, et al., 2008). Because the characterisation of women as insulin resistant or not are mostly arbitrary, we do not know if these results can find clinical relevance. In addition, Karelis et al.(2008) did not study specifically the relationship between all the body composition compartments and insulin sensitivity.

Considering these observations, we investigated associations between changes in LBM, total fat mass (FM), VF, ScF and IS induced by a 6-month weight loss intervention by CR in overweight and obese postmenopausal women according to their glucose tolerance status prior to the intervention (glucose intolerant vs glucose tolerant).

MATERIALS AND METHODS

Subjects

A sample composed of 84 postmenopausal women participated to a 6-month caloric restriction diet (CR) (58.0 ± 4.7 yrs; BMI= 32.7 ± 4.5 kg/ m²). Women were eligible to participate if they were sedentary, overweight or obese (BMI ≥ 27 kg/ m²) and did not present significant health complications. Complete inclusion and exclusion criteria have previously been reported (Brochu, et al., 2009). Prior the intervention, we divided the sample in two groups according to the cut-off point suggested by the World Health Organization (WHO, 2006) obtained during an oral glucose tolerance test [glucose tolerant group (GT): Plasma glucose $< 7,8$ mmol/L; n= 68 vs. glucose intolerant group (GI): Plasma glucose $\geq 7,8$ mmol/L; n= 16].

Ethics

This study was approved by the Université de Montréal Ethics Committee. After receiving a complete verbal and written description of the experimental protocol and potential risks, each participant provided signed consent.

Weight stabilization period

Before and after the weight loss protocol, participants were submitted to a weight stabilization period (within 2 kg of body weight) before testing. The goal of this approach was to stabilize the various metabolic variables of interest that could have been altered by important body weight fluctuations (± 2 kg) before and during the testing sequence (Weinsier, et al., 2000).

Caloric restriction intervention

All study participants entered a 6-month weight loss program aimed at reducing body weight by 10% using a standardized diet with 55%, 30% and 15% of energy intake from carbohydrates, total fat and protein accordingly to the American Heart Association (Krauss, et al., 1996).

Oral glucose tolerance test (OGTT)

Before the study, a 2-h 75-g OGTT was performed in the morning after a 12-h fast according to the guidelines of the American Diabetes Association (35). The aim of the OGTT was to identify undiagnosed diabetic patients, which was an exclusion criterion. Blood samples were collected through a venous catheter from an antecubital vein in vacutainer tubes containing EDTA (SST Gel and Clot Activator) at 0, 30, 60, 90, and 120 min. Plasma glucose was rapidly measured on the COBAS INTEGRA 400+ (Roche Diagnostic, Montreal, Canada), while insulin levels were determined in duplicate using a human insulin-specific radioimmunoassay (RIA kit; Linco Research, St Charles, MO).

Euglycæmic-hyperinsulinæmic clamp

Patients underwent a 3-h euglycæmic/hyperinsulinæmic clamp after the weight stabilization period. The test was performed after a 10-h overnight fast following the procedure described by DeFronzo *et al.* (36). An antecubital vein was cannulated for infusion of 20% dextrose and insulin (Actrapid; Novo-Nordisk, Canada). The other arm was cannulated for sampling of blood. Insulin infusion was started at the rate of 75 mU/ m²/min for 180 min. Plasma glucose was measured every 10 min with a glucose analyzer (Beckman Instruments, Fullerton, CA) and maintained at fasting level with a variable infusion rate of 20% dextrose. Insulin sensitivity (“M value”)

was calculated as the mean rate of glucose infusion measured during the last 30 min of the clamp (steady state) and was expressed as $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ of body weight. M value adjusted for lean body mass (M/LBM) was also computed and expressed as $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ of LBM.

Anthropometry

Body weight was measured to the nearest 0.1 kg on a calibrated scale (Balance Industrielle Montréal, Montréal, Québec, Canada) and subject's height was obtained with a standard stadiometer (Perspective Enterprises, Portage, Michigan, USA).

Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)

Percentage of fat mass (%FM) and total FM were measured using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) (General Electric Lunar Prodigy, Madison, Wisconsin; software version 6.10.019), as previously described (Brochu, et al., 2008; Brochu, et al., 2003). The amount of abdominal FM is automatically generated in the DXA body composition report obtained by a whole-body assessment, as well as other compartments (arms and legs). During the procedure, subjects were asked to wear only a standard hospital gown while in the supine position. Calibration was performed daily with a standard phantom. In our laboratory, the intra-class coefficient correlation for test-retest for AT and LBM was 0.99 ($n = 18$).

Computed tomography (CT scan)

A CT scanner (GE LightSpeed 16, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wyoming, USA) was used to measure the visceral fat (VF) and the abdominal subcutaneous fat (ScF) area. The sum of ScF and VF was used to calculate the abdominal FM by CT. Subjects were examined in the supine position with both arms stretched above their head. The position of the scan was established at the L4-L5

vertebral disc using a scout image of the body (Brochu, et al., 2003; Glickman, Marn, Supiano, & Dengel, 2004). We quantified VF by delineating the intra-abdominal cavity at the internal most aspect of the abdominal and oblique muscle walls surrounding the cavity and the posterior aspect of the vertebral body. The abdominal ScF area was quantified by highlighting fat located between the skin and the external most aspect of the abdominal muscle wall. The cross-sectional areas of FM and muscle attenuation (MA) were highlighted and computed using an attenuation range of -190 to -30 Hounsfield Units (HU).

Statistical analyses

First, unpaired t-tests were performed to compare groups at baseline. An ANOVA for repeated measures was used to examine changes following the intervention within each group and between groups (time x group interaction). Pearson correlations were used to assess the association between total FM, LBM (by DXA) and computed LBMI, ScF and VF (by CT scan) and insulin sensitivity by euglycæmic-hyperinsulinæmic clamp prior to weight loss intervention and between delta of changes for all variables. We also performed partial correlation to control influence of VF and both VF and ScF on baseline and delta of changes associations. All statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). The level of significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

No difference was observed between groups for age, body composition and metabolic variables prior to the intervention. As shown in Tables 1 and 2, significant differences were observed for body weight, BMI, %FM, VF, ScF and fasting TG levels in both groups ($P < 0.05$).

Intra-group correlations for baseline values

We also examined the relationships between variables of interests at baseline and for intervention-induced changes. At baseline, in the GT group, we found significant associations for insulin sensitivity measures (M and M/LBM) with LBM, LBMI and VF (Table 3). Significant correlations were also observed between 1) M and ScF ($r=0.37$; $P<0.01$), and 2) M/LBM and %FM ($r=0.25$; $P<0.05$). When we controlled for VF, all correlations between these variables remained significant (results not shown). We also controlled for VF and ScF and we observed associations between both M and M/LBM with %FM ($r= 0.25$, $P<0.05$ and $r= 0.47$, $P<0.01$; respectively), LBM ($r= -0.31$, $P<0.05$ and $r= -0.47$, $P<0.01$; respectively) and LBMI ($r= -0.30$, $P<0.05$ and $r= -0.45$, $P<0.01$; respectively) (Table 4).

For the GI group, we observed significant correlations only between M and %FM ($r= -0.60$, $P<0.05$). When we control for VF, we found no correlation between insulin sensitivity measures (M and M/LBM) and other variables (results not shown).

Intra-group correlations for changes in variables of interest after weight loss

Pearson's and partial correlations were also performed to assess associations between delta of changes for insulin sensitivity measures and LBM, LBMI, %FM, VF, ScF, M

and M/LBM in each group. In the GT group, significant correlations were obtained between delta M and 1) delta %FM ($r = -0.33$; $P < 0.05$), 2) delta VF ($r = -0.47$; $P < 0.01$), and also between delta M/LBM and 1) delta LBM ($r = -0.35$; $P < 0.05$), 2) delta LBMI ($r = -0.37$; $P < 0.05$), and finally 3) delta VF ($r = -0.39$; $P < 0.01$). When we controlled for VF and for both VF and ScF, delta M remained correlated with delta %FM, and delta M/LBM with delta LBM and delta LBMI (Table 5).

For the GI group, we found no correlation between insulin sensitivity variables and any others variables.

Table 1. Body composition characteristics

	Glucose tolerant group		Glucose intolerant group	
	Baseline	Post	Baseline	Post
	n=68	n=42	n=16	n=12
Age (years)	57,7 ± 4,8		59,1 ± 4,4	
Weight (kg)	83,7 ± 13,1	79,3 ± 13,7*	85,8 ± 13,9	81,8 ± 13,0*
BMI (kg/ m ²)	32,7 ± 4,6	30,6 ± 4,7*	33,0 ± 4,1	30,8 ± 3,6*
LBM (kg)	42,7 ± 6,6	42,1 ± 6,1	43,5 ± 6,8	43,8 ± 6,2
LBMI (kg/ m ²)	16,6 ± 2,0	16,2 ± 1,9	16,7 ± 1,8	16,5 ± 1,5
%FM	45,5 ± 4,9	42,8 ± 5,8*	45,6 ± 3,6	42,7 ± 4,1*
VF (g)	192,3 ± 54,2	169,8 ± 57,6*	173,6 ± 53,4	147,0 ± 49,0*
ScF (g)	459,5 ± 120,2	421,2 ± 120,5*	505,2 ± 96,9	451,0 ± 93,9*
MA (HU)	48,7 ± 3,6	48,5 ± 4,1	49,6 ± 2,2	49,2 ± 3,3
DBP (mm Hg)	75,7 ± 8,8	73,5 ± 8,8	77,1 ± 6,1	76,3 ± 7,3
SBP (mm Hg)	120,5 ± 15,4	119,6 ± 18,1	120,0 ± 11,9	118,3 ± 10,2

BMI: body mass index; LBM: lean body mass; LBMI: lean body mass index (LBM/m²); %FM: total fat mass percentage; VF: visceral fat; ScF: subcutaneous fat; MA: muscle attenuation; DBP: diastolic blood pressure; SBP: systolic blood pressure
 Values are means ± SD

* Significant difference from baseline values ($P < 0.01$)

Table 2. Metabolic profile characteristics

	Glucose tolerant group		Glucose intolerant group	
	Baseline n=68	Post n=42	Baseline n=16	Post n=12
M	6,3 ± 1,7	6,7 ± 1,6	5,6 ± 1,3	5,4 ± 1,6
M/LBM	11,6 ± 3,2	11,7 ± 2,3	10,3 ± 2,0	9,3 ± 2,5
Chol	5,5 ± 0,9	5,5 ± 0,9	5,2 ± 0,8	5,0 ± 0,9
HDL	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,3
LDL	3,3 ± 0,7	3,5 ± 0,8	2,9 ± 0,8	2,9 ± 0,7
Chol/HDL	3,9 ± 0,9	4,2 ± 1,1	4,0 ± 0,8	3,8 ± 1,1
TG	1,6 ± 0,7	1,6 ± 0,8*	1,9 ± 0,8	1,7 ± 1,0*
TG/HDL	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,8	1,6 ± 0,8	1,4 ± 1,1

M: insulin sensitivity; M/LBM: insulin sensitivity adjusted for LBM; Chol: total cholesterol; HDL: high density lipoprotein LDL: low density lipoprotein; Chol/HDL: total cholesterol/ HDL Ratio; TG: triglycerides; TG/HDL: triglycerides/HDL Ratio

* Significant difference with baseline values ($P < 0.05$)

Table 3. Pearson's correlations pre-intervention for the glucose tolerant group

	LBM	LBMI	%FM	VF	ScF	M	M/LB M
LBM	-						
LBMI	0.88 (0.00)	-					
%FM	-0.16 (0.190)	-0.06 (0.633)	-				
VF	0.49 (0.00)	0.57 (0.00)	0.25 (0.044)	-			
ScF	0.45 (0.00)	0.52 (0.00)	0.67 (0.00)	0.37 (0.002)	-		
M	-0.47 (0.00)	-0.48 (0.00)	-0.08 (0.514)	-0.34 (0.004)	-0.37 (0.002)	-	
M/LB M	-0.50 (0.00)	-0.48 (0.00)	0.25 (0.043)	-0.24 (0.045)	-0.14 (0.273)	0.94 (0.00)	-

LBM: lean body mass; LBMI: lean body mass index (LBM/ m²); %FM: total fat mass percentage; VF: visceral fat; ScF: subcutaneous fat; M: insulin sensitivity; M/LBM: insulin sensitivity adjusted for LBM

Values are correlation coefficient (*P* value)

Table 4. Partial correlations glucose tolerant group (control for VF and ScF)

	LBM	LBMI	%FM	M	M/LBM
LBM	-				
LBMI	0.81 (0.00)	-			
%FM	-0.76 (0.00)	-0.73 (0.00)	-		
M	-0.31 (0.013)	-0.29 (0.016)	0.25 (0.048)	-	
M/LBM	-0.47 (0.00)	-0.45 (0.00)	0.47 (0.00)	0.97 (0.00)	-

LBM: lean body mass; LBMI: lean body mass index (LBM/ m²); %FM: total fat mass percentage; VF: visceral fat; ScF: subcutaneous fat; M: insulin sensitivity; M/LBM: insulin sensitivity adjusted for LBM
 Values are correlation coefficient (*P* value)

Table 5. Partial correlations between delta of change in glucose tolerant group (control for VF and ScF)

	Delta LBM	Delta LBMI	Delta %FM	Delta M	Delta M/LBM
Delta LBM	-				
Delta LBMI	0.99 (0.00)	-			
Delta %FM	-0.33 (0.038)	-0.32 (0.045)	-		
Delta M	-0.27 (0.097)	-0.29 (0.072)	-0.38 (0.015)	-	
Delta M/LBM	-0.36 (0.023)	-0.38 (0.015)	-0.17 (0.291)	0.97(0.00)	-

Delta LBM: change of change of lean body mass; Delta LBMI: change of change of lean body mass index (LBM/ m²); Delta %FM: change of change of total fat mass percentage; delta M: change of change of insulin sensitivity; delta M/LBM: change of change of insulin sensitivity adjusted for LBM; VF: visceral fat; ScF: subcutaneous fat

Values are correlation coefficient (*P* value)

DICUSSION

This study aimed to determine the associations between changes in body composition and insulin sensitivity after weight loss induced by an energy-restricted diet in overweight/obese postmenopausal women, who were glucose intolerant or not prior to the intervention.

At baseline, we observed significant correlations between IS measures and LBM in the GT group. These correlations remained significant after controlling for VF or both VF and ScF. In fact, we observed that LBM accounted for almost 20% of the variance of IS, suggesting an implication of LBM in IS, independently of VF and ScF. Furthermore, the negative relationship, i.e. that lower LBM associated to a better IS may appear surprising. Nevertheless, our results are in accordance with those of Brochu et al. (2008), showing that obese postmenopausal women with a good insulin sensitivity have less LBM than women with altered insulin sensitivity even at equivalent VF level (Brochu, et al., 2008). Other studies also produced results in line with ours. Indeed, Levinger et al. (2007) reported a less important muscle mass in individuals, both men and women, with one or no metabolic risk factor when compared with those with two risk factors or more (Levinger, et al., 2007). Our group observed the same tendency in a study conducted by Karelis et al. (2006), showing a significant difference of LBM between individuals with 2 or more metabolic risk factors (Karelis, et al., 2006). In agreement, a study of Castaneda et al.(2005) demonstrated that for a same level of obesity, individuals with a larger muscle mass have more odds to suffer from hyperinsulinemia than those with a smaller muscle mass, although no statistical analyses were reported (Castaneda & Janssen, 2005).

On the other hand, no significant association was found for LBM measures, VF and ScF, with IS for the GI group. Thus, it appears that the relationship between LBM and glucose metabolism is different when the glucose tolerance is impaired. It can thus be speculated that muscle physiology does follow the expected pattern in glucose

tolerant individuals but not in glucose intolerant women and that various other metabolic parameters are involved, explaining, at least in part, these alterations.

Our hypothesis that insulin sensitivity in normoglycemic women would deteriorate with changes in LBM could not be confirmed as our results show a significant inverse association between changes in IS and those of LBMI. These findings are contradictory to those reported by Karelis et al. (2008), who observed a deterioration of IS of 12.8% following a weight loss program in overweight or obese women with an initial impaired IS (Karelis, et al., 2008). However, it is important to note that the study participants of Karelis et al.(2008) were divided according to IS and not to their status of glucose tolerance, as in our study. In addition, in Karelis et al. study participants displayed a significant loss of LBM following caloric restriction, which was not the case in our study. Indeed, there is no correlation between changes in IS and changes in LBM, even after adjustment for VF as well as VF and ScF in either group. However, it is appropriate to question the relevance of such results, since first, we observed no significant differences in changes in IS and LBM, contrary to what is reported in most studies on energy-restricted diet.

In contrast to the results of Karelis et al. (2008), a study by Janiszewski and Ross (2010) showed improvements in IS following a weight loss program for both metabolically abnormal and normal women (Janiszewski & Ross). Moreover, a recent epidemiological study revealed that the risk of death from all causes is approximately the same in all obese individuals without regard for metabolic status (Kuk & Ardern, 2009). These results, as well as ours, suggest that it remains appropriate to encourage weight loss by lifestyle modification in obese women.

Similarly as reported in a study of Brochu et al. (2008), we noted significant associations between VF and ScF and measures of LBM (LBM and LBMI) (Brochu, et al., 2008), although in this case, our sample of women was divided according to initial glucose tolerance. In both groups, correlations between ScF and LBM

measurements remained after controlling for VF. Thus, we can conclude to an association between ScF and LBM, independent of VF.

Interestingly, in our study, the correlation between VF and ScF was elevated in GI group ($r = 0.67$, $P < 0.01$), whereas it was moderate in GT group ($r = 0.37$, $P < 0.01$). Conversely, changes in VF and ScF were not correlated in GI women ($r = 0.428$, $P = 0.165$) but strongly correlated in GT women ($r = 0.63$, $P < 0.01$). These results suggest that VF is associated with ScF in GI women, but the response to caloric restriction does not affect both tissues in the same way. On the other hand, GT women may seem to present some certain “dissociation” between VF and ScF, but the response of these two tissues remains relatively similar during caloric restriction.

This study has some limitations that should be addressed. First, it has to be taken into account when interpreting the results that statistical power may have been low in the GI group [$n = 16$ before the intervention and $n = 12$ after the intervention]. In addition, our results can hardly be compared to those from others because participants were divided into groups according to various criteria (IS, metabolic syndrome, glucose tolerance). Finally, we could not find significant changes in IS not in LBM, which may have prevented from finding significant relationship between those parameters.

In conclusion, our study found a significant and negative association between the level of LBM and IS, and this, independently of VF and ScF in overweight/ obese normoglycemic postmenopausal women. This relationship could not be found in glucose intolerant women, supporting the physiology of muscle and fat tissue with regards to glucose metabolism does follow the expected pattern in glucose tolerant individuals but not in glucose intolerant women. In addition, our results did not find a deterioration of IS following weight loss and thus, support the maintaining of public health campaigns that promote weight loss by changing habits.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the *Canadian Institute of Health Research* (MONET project, C.Y.D), the *Fonds de la recherche en santé du Québec* (R.R.-L., I.J.D.) and the *Canadian Foundation for Innovation* (M.B., I.J.D.).

The MONET group thanks patients for their exceptional involvement in this study.

DISCLOSURE

The authors declared no conflict of interest.

References

- Abate, N. (1996). Insulin resistance and obesity. The role of fat distribution pattern.[see comment]. *Diabetes Care*, 19(3), 292-294.
- Basu, R., Breda, E., Oberg, A. L., Powell, C. C., Dalla Man, C., Basu, A., et al. (2003). Mechanisms of the Age-Associated Deterioration in Glucose Tolerance. *Diabetes*, 52(7), 1738-1748.
- Boden, G., Chen, X., DeSantis, R. A., & Kendrick, Z. (1993). Effects of age and body fat on insulin resistance in healthy men. *Diabetes Care*, 16(5), 728-733.
- Brochu, M., Malita, M. F., Messier, V., Doucet, E., Strychar, I., Lavoie, J. M., et al. (2009). Resistance training does not contribute to improving the metabolic profile after a 6-month weight loss program in overweight and obese postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(9), 3226-3233.
- Brochu, M., Mathieu, M. E., & Karelis, A. D. (2008). Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: a Monet study. *Obesity*, 16(5), 1085-1093.
- Brochu, M., Starling, R. D., Tchernof, A., Matthews, D. E., Garcia-Rubi, E., & Poehlman, E. T. (2000). Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(7), 2378-2384.
- Brochu, M., Tchernof, A., Turner, A. N., Ades, P. A., & Poehlman, E. T. (2003). Is there a threshold of visceral fat loss that improves the metabolic profile in obese postmenopausal women? *Metabolism: Clinical & Experimental*, 52(5), 599-604.
- Castaneda, C., & Janssen, I. (2005). Ethnic comparisons of sarcopenia and obesity in diabetes. *Ethn Dis*, 15(4), 664-670.
- Chaston, T. B., & Dixon, J. B. (2008). Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review.[see comment]. *International Journal of Obesity*, 32(4), 619-628.
- Chen, M., Bergman, R. N., Pacini, G., & Porte, D., Jr. (1985). Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man: insulin resistance and decreased beta-cell function. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 60(1), 13-20.

- Coon, P. J., Rogus, E. M., Drinkwater, D., Muller, D. C., & Goldberg, A. P. (1992). Role of body fat distribution in the decline in insulin sensitivity and glucose tolerance with age. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(4), 1125-1132.
- Coté, M., Mauriege, P., Bergeron, J., Almeras, N., Tremblay, A., Lemieux, I., et al. (2005). Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(3), 1434-1439.
- Després, J. (2007). Cardiovascular Disease Under, the Influence of Excess Visceral Fat. [original article]. *Critical Pathways in Cardiology*, 6(2), 51-59.
- Despres, J. P. (1998). The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. *Obes Res*, 6 Suppl 1, 8S-17S.
- Despres, J. P. (2000). Insulin resistance: influence of diet and exercise. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59(3), 427.
- Després, J. P., & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-887.
- Després, J. P., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E., et al. (2008). Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*, 28(6), 1039-1049.
- Ding, J., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Taaffe, D. R., Nicklas, B. J., Visser, M., et al. (2007). Effects of birth cohort and age on body composition in a sample of community-based elderly. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(2), 405-410.
- Doherty, T. J. (2003). Invited review: Aging and sarcopenia. *Journal of Applied Physiology*, 95(4), 1717-1727.
- Eriksson, J. G. (1999). Exercise and the treatment of type 2 diabetes mellitus. An update. *Sports Medicine*, 27(6), 381-391.
- Ferrannini, E., Vichi, S., Beck-Nielsen, H., Laakso, M., Paolisso, G., & Smith, U. (1996). Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes*, 45(7), 947-953.

- Garaulet, M., Perez-Llamas, F., Baraza, J. C., Garcia-Prieto, M. D., Fardy, P. S., Tebar, F. J., et al. (2002). Body fat distribution in pre-and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables. *Journal of Nutrition, Health & Aging*, 6(2), 123-126.
- Garrow, J. S., & Summerbell, C. D. (1995). Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, 49(1), 1-10.
- Gastaldelli, A., Miyazaki, Y., Pettiti, M., Matsuda, M., Mahankali, S., Santini, E., et al. (2002). Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(11), 5098-5103.
- Glickman, S. G., Marn, C. S., Supiano, M. A., & Dengel, D. R. (2004). Validity and reliability of dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of abdominal adiposity. *Journal of Applied Physiology*, 97(2), 509-514.
- Goodpaster, B. H., Thaete, F. L., Simoneau, J. A., & Kelley, D. E. (1997). Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes*, 46(10), 1579-1585.
- He, J., Watkins, S., & Kelley, D. E. (2001). Skeletal Muscle Lipid Content and Oxidative Enzyme Activity in Relation to Muscle Fiber Type in Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes*, 50(4), 817-823.
- Hughes, V. A., Roubenoff, R., Wood, M., Frontera, W. R., Evans, W. J., & Fiatarone Singh, M. A. (2004). Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80(2), 475-482.
- Janiszewski, P. M., & Ross, R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care*.
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., Wang, Z. M., & Ross, R. (2000). Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *Journal of Applied Physiology*, 89(1), 81-88.
- Karelis, A. D., Faraj, M., Bastard, J.-P., St-Pierre, D. H., Brochu, M., Prud'homme, D., et al. (2005). The Metabolically Healthy but Obese Individual Presents a Favorable Inflammation Profile. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(7), 4145-4150.
- Karelis, A. D., Henry, J. F., St-Pierre, D. H., Prud'homme, D., & Rabasa-Lhoret, R. (2006). Degradation in insulin sensitivity with increasing severity of the

- metabolic syndrome in obese postmenopausal women. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 8(3), 336-341.
- Karelis, A. D., Messier, V., Brochu, M., & Rabasa-Lhoret, R. (2008). Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*, 51(9), 1752-1754.
- Kelley, D. E., Thaete, F. L., Troost, F., Huwe, T., & Goodpaster, B. H. (2000). Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism*, 278(5), E941-948.
- Krauss, R. M., Deckelbaum, R. J., Ernst, N., Fisher, E., Howard, B. V., Knopp, R. H., et al. (1996). Dietary guidelines for healthy American adults. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*, 94(7), 1795-1800.
- Kuk, J. L., & Arden, C. I. (2009). Are Metabolically Normal but Obese Individuals at Lower Risk for All-Cause Mortality? *Diabetes Care*, 32(12), 2297-2299.
- Lee, S., Kuk, J. L., Davidson, L. E., Hudson, R., Kilpatrick, K., Graham, T. E., et al. (2005). Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, 99(3), 1220-1225.
- Levinger, I., Goodman, C., Hare, D. L., Jerums, G., & Selig, S. (2007). The Effect of Resistance Training on Functional Capacity and Quality of Life in Individuals with High and Low Numbers of Metabolic Risk Factors. *Diabetes Care*, 30(9), 2205-2210.
- Lillo, J. L. (2007). The endocannabinoid system as a novel approach for managing obesity. *Journal of the American Osteopathic Association*, 107(4 Suppl 2), S12-20.
- Mathieu, P., Pibarot, P., Larose, E., Poirier, P., Marette, A., & Despres, J. P. (2008). Visceral obesity and the heart. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 40(5), 821-836.
- Mauriege, P., Brochu, M., Prud'homme, D., Tremblay, A., Nadeau, A., Lemieux, S., et al. (1999). Is Visceral Adiposity a Significant Correlate of Subcutaneous Adipose Cell Lipolysis in Men? *J Clin Endocrinol Metab*, 84(2), 736-742.

- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (Eds.). (2001). *Exercise Physiology - Energy, Nutrition, and Human Performance* (Fifth ed.). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Misra, A., Garg, A., Abate, N., Peshock, R. M., Stray-Gundersen, J., & Grundy, S. M. (1997). Relationship of anterior and posterior subcutaneous abdominal fat to insulin sensitivity in nondiabetic men. *Obesity Research*, 5(2), 93-99.
- Nam, S. Y., Kim, K. R., Cha, B. S., Song, Y. D., Lim, S. K., Lee, H. C., et al. (2001). Low-dose growth hormone treatment combined with diet restriction decreases insulin resistance by reducing visceral fat and increasing muscle mass in obese type 2 diabetic patients. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(8), 1101-1107.
- O'Shaughnessy, I. M., Kasdorf, G. M., Hoffmann, R. G., & Kalkhoff, R. K. (1992). Does aging intensify the insulin resistance of human obesity? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 74(5), 1075-1081.
- Okura, T., Nakata, Y., Lee, D. J., Ohkawara, K., & Tanaka, K. (2005). Effects of aerobic exercise and obesity phenotype on abdominal fat reduction in response to weight loss. *International Journal of Obesity*, 29(10), 1259-1266.
- Pacini, G., Valerio, A., Beccaro, F., Nosadini, R., Cobelli, C., & Crepaldi, G. (1988). Insulin sensitivity and beta-cell responsivity are not decreased in elderly subjects with normal OGTT. *Journal of the American Geriatrics Society*, 36(4), 317-323.
- Park, H. S., Park, J. Y., & Yu, R. (2005). Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 69(1), 29-35.
- Pascot, A., Despres, J. P., Lemieux, I., Almeras, N., Bergeron, J., Nadeau, A., et al. (2001). Deterioration of the metabolic risk profile in women. Respective contributions of impaired glucose tolerance and visceral fat accumulation. *Diabetes Care*, 24(5), 902-908.
- Preis, S. R., Massaro, J. M., Robins, S. J., Hoffmann, U., Vasan, R. S., Irlbeck, T., et al. Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue and Insulin Resistance in the Framingham Heart Study. *Obesity*.

- Rendell, M., Hulthen, U. L., Tornquist, C., Groop, L., & Mattiasson, I. (2001). Relationship between Abdominal Fat Compartments and Glucose and Lipid Metabolism in Early Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(2), 744-749.
- Ross, R. (1997). Effects of diet- and exercise-induced weight loss on visceral adipose tissue in men and women. *Sports Med*, 24(1), 55-64.
- Ross R, D. D., Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, and, & I, J. (2000). Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 133(2), 92-103.
- Ross, R., Freeman, J., Hudson, R., & Janssen, I. (2002). Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(11), 5044-5051.
- Ross R, J. I., Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, Nguyen-, & Duy TB, L. S., Kilpatrick K, and Hudson R (2004). Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obesity Research* 12(5), 789-798.
- Rowe, J. W., Minaker, K. L., Pallotta, J. A., & Flier, J. S. (1983). Characterization of the insulin resistance of aging. *Journal of Clinical Investigation*, 71(6), 1581-1587.
- Shaw, K. A., Srikanth, V. K., Fryer, J. L., Blizzard, L., Dwyer, T., & Venn, A. J. (2007). Dual energy X-ray absorptiometry body composition and aging in a population-based older cohort. *International Journal of Obesity*, 31(2), 279-284.
- Shimokata, H., Tobin, J. D., Muller, D. C., Elahi, D., Coon, P. J., & Andres, R. (1989). Studies in the distribution of body fat: I. Effects of age, sex, and obesity. *Journal of Gerontology*, 44(2), M66-73.
- St-Onge, M. P. (2005). Relationship between body composition changes and changes in physical function and metabolic risk factors in aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 8(5), 523-528.
- Stone, M. H., Fleck, S. J., Triplett, N. T., & Kraemer, W. J. (1991). Health- and performance-related potential of resistance training. *Sports Medicine*, 11(4), 210-231.

- Toth, M. J., Tchernof, A., Sites, C. K., & Poehlman, E. T. (2000a). Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(2), 226-231.
- Toth, M. J., Tchernof, A., Sites, C. K., & Poehlman, E. T. (2000b). Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci*, 904, 502-506.
- Wajchenberg, B. L. (2000). Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocr Rev*, 21(6), 697-738.
- Wajchenberg, B. L., Giannella-Neto, D., da Silva, M. E., & Santos, R. F. (2002). Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Hormone & Metabolic Research*, 34(11-12), 616-621.
- Weinsier, R. L., Nagy, T. R., Hunter, G. R., Darnell, B. E., Hensrud, D. D., & Weiss, H. L. (2000). Do adaptive changes in metabolic rate favor weight regain in weight-reduced individuals? An examination of the set-point theory.[see comment]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72(5), 1088-1094.
- WHO (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization Technical Report Series*;(894).
- WHO (2006). *Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus*: World Health Organization.
- Zamboni, M., Zoico, E., Scartezzini, T., Mazzali, G., Tosoni, P., Zivelonghi, A., et al. (2003). Body composition changes in stable-weight elderly subjects: the effect of sex. *Aging-Clinical & Experimental Research*, 15(4), 321-327.

4. CHAPITRE 4 – DISCUSSION

Cette étude visait 1) à déterminer les associations entre les changements de la composition corporelle et les changements de la sensibilité à l'insuline suite à une perte de poids induite par une restriction calorique chez des femmes postménopausées en surpoids ou obèses et 2) à les comparer chez des femmes tolérantes et intolérantes au glucose.

Dans le groupe de participantes tolérantes au glucose, nous avons observé, avant l'intervention, des associations négatives significatives entre les mesures de sensibilité à l'insuline et les mesures de la masse maigre. Une fois corrigée pour la masse grasse viscérale et sous-cutanée, la masse maigre ainsi que l'indice de masse maigre, expliquent respectivement 22% et 20% de la variance de la sensibilité à l'insuline. Ces résultats suggèrent une implication de la masse maigre dans la sensibilité à l'insuline indépendamment du niveau de graisse viscérale et sous-cutanée chez les femmes postménopausées obèses. Qui plus est, la relation est en fait négative, c'est-à-dire que plus la masse maigre est élevée moins bonne est la sensibilité à l'insuline. Ces résultats sont en accord avec une étude de Brochu al. (2008) qui montre une meilleure sensibilité à l'insuline chez des femmes postménopausées ayant une masse musculaire plus faible en comparaison à d'autres ayant une masse musculaire plus importante et ce, malgré qu'elles présentent une quantité similaire de graisse viscérale (Brochu, et al., 2008). Ces résultats sont aussi en accord avec ceux d'autres études. En effet, Levinger et al. (2007) rapportent une masse musculaire moins élevée chez des individus ayant un ou aucun facteur de risques métaboliques comparativement à ceux qui en présentent deux ou plus (Levinger, et al., 2007). On observe la même tendance dans une étude de Karelis et al. (2006) qui montre une différence significative de masse maigre entre les individus présentant deux et trois facteurs de risque métabolique (Karelis, et al., 2006). De même, une étude de Castaneda et al. (2005) montre que pour un même niveau d'obésité, les personnes avec une plus grande masse musculaire ont plus de risque de

souffrir d'hyperinsulinémie que celle ayant une masse musculaire plus petite, quoiqu'aucune analyse statistique n'ait été rapportée. (Castaneda & Janssen, 2005).

Du côté du groupe de femmes intolérantes au glucose, les mesures de masse maigre, de graisse viscérale ou sous-cutanée ne présentent aucune corrélation significative avec les mesures de la sensibilité à l'insuline avant l'intervention. Il semble donc que la relation entre la masse musculaire et le métabolisme du glucose ne soit pas du même ordre lorsque la tolérance au glucose est détériorée. Nous pouvons spéculer que la physiologie du muscle squelettique serait différente chez les personnes intolérantes au glucose, ce qui expliquerait en partie nos résultats.

Notre hypothèse voulant que la sensibilité à l'insuline des femmes normoglycémiques soit détériorée suite à une perte de masse maigre est infirmée puisque nos résultats démontrent une association négative significative. Ces résultats vont à l'encontre de ceux rapportés dans l'étude de Karelis et al. (2008) qui ont observé une détérioration de la sensibilité à l'insuline de l'ordre de 12,8% chez des femmes en surpoids ou obèses qui présentaient une sensibilité à l'insuline initiale détériorée suite à un programme de perte de poids (Karelis, et al., 2008). Cependant, il est important de mentionner que les participantes de l'étude de Karelis et al. étaient divisées selon un indice arbitraire de sensibilité à l'insuline et non pas selon les normes proposées par l'OMS pour une surcharge orale de glucose de 2 heures comme dans la présente étude. La contradiction dans les résultats de ces deux études peut également relever du fait que dans l'étude de Karelis et al. (2008), les participantes avaient eu une perte de masse maigre significative suite à la restriction calorique, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Cependant, il est approprié de se questionner sur la pertinence de tels résultats puisque nous n'avons pas observé de différences significatives dans les changements de sensibilité à l'insuline et de la masse maigre contrairement à ce qui est rapporté dans la majorité des études portant sur la restriction calorique.

Dans leur étude, Karelis et al. (2008) suggèrent qu'une intervention de perte de poids n'est pas la meilleure avenue pour les femmes obèses ayant une sensibilité à l'insuline normale. Selon nous, cette conclusion n'est pas appropriée compte tenu que le critère pour déterminer le niveau de sensibilité à l'insuline était arbitraire. Il n'est donc pas possible d'affirmer que les femmes avaient une sensibilité à l'insuline détériorée avant l'intervention ni même que celles qui ont vu leur état « empirer » avait un profil anormal à la fin de l'intervention. De plus, Janiszewski et Ross (2010) démontrent des améliorations de la sensibilité à l'insuline suite à un programme de perte de poids tant chez les femmes métaboliquement anormales que normales (Janiszewski & Ross). Cette dernière étude a cependant divisé l'ensemble de ses sujets sur la base des critères du syndrome métaboliques alors que Karelis et al. (2008) ont divisé les sujets en quartiles pour la sensibilité à l'insuline. Cependant, dans l'étude de Karelis, même dans le quartile le plus détérioré, les femmes présentaient une sensibilité à l'insuline relativement normale puisque les femmes diabétiques ou présentant d'autres maladies métaboliques n'étaient pas incluses dans l'étude, rendant difficile la comparaison entre les études (Karelis, et al., 2008). De plus, une étude épidémiologique récente révèle que le risque de décès, toutes causes confondues, est sensiblement le même chez les tous les individus obèses qu'ils soient métaboliquement normaux ou anormaux (Kuk & Ardern, 2009). Ces résultats, ainsi que les nôtres, suggèrent qu'il demeure approprié d'encourager la perte de poids par modification des habitudes de vie chez les femmes obèses.

Tel que rapporté dans une étude de Brochu et al. (2008), nous avons noté des associations significatives entre la masse grasse viscérale, ainsi que sous-cutanée et les mesures de la masse maigre (masse maigre et indice de masse maigre) (Brochu, et al., 2008). Dans les deux groupes, les corrélations entre la graisse sous-cutanée et les mesures de la masse maigre demeurent après avoir contrôlé pour la graisse viscérale. Ainsi, nous pouvons conclure à une association entre la masse grasse sous-cutanée et la masse maigre, indépendante de la masse grasse viscérale.

Fait intéressant, dans notre étude, la corrélation entre la graisse viscérale et la graisse sous-cutanée est forte chez les femmes intolérantes au glucose ($r= 0,67$; $P < 0,01$), alors qu'elle est modérée chez les femmes normoglycémiques ($r= 0,37$; $P < 0,01$). Alors qu'à l'inverse, les changements de la masse grasse viscérale et sous-cutanée ne sont pas corrélés chez les femmes intolérantes ($r= 0,428$; $P= 0,165$) et fortement corrélés chez les femmes tolérantes ($r= 0,63$; $P < 0,01$). Bien que nous ne puissions comparer ces résultats directement entre eux, ceux-ci suggèrent que la graisse viscérale est très associée à la graisse sous-cutanée chez les femmes intolérantes au glucose, mais que la réponse à une restriction calorique n'affecte pas les deux tissus de la même façon. À l'inverse, les femmes tolérantes au glucose présentent une certaine dissociation entre les masses grasses viscérale et sous-cutanée, mais la réponse de ces deux tissus demeurent assez semblable lors d'une restriction calorique.

Cette étude comprend certaines limites qui doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats. La première limite concerne la faible puissance statistique du groupe de femmes intolérantes au glucose [$n=16$ avant l'intervention et $n=12$ suite à l'intervention]. Considérant ce facteur, les résultats obtenus pour le groupe de femmes intolérantes au glucose ne peuvent faire l'objet d'inférences statistiques. Aussi, il aurait pu sembler intéressant d'étudier les changements de la sensibilité à l'insuline en lien avec ceux de la composition corporelle après un programme de perte de poids par restriction calorique en divisant les sujets selon leur sensibilité avant l'intervention. Cependant, pour des considérations d'application clinique et aussi puisque les valeurs utilisées pour déterminer la sensibilité à l'insuline sont arbitraires, allant de 8,0 à 12,6 mg/ min • kg masse maigre selon les études (Beck-Nielsen & Groop, 1994; Brochu, et al., 2001; Karelis, et al., 2005; Karelis, et al., 2008), nous avons choisi d'utiliser une valeur de coupure clairement établie, soit un résultat de test oral de tolérance au glucose se situant entre 7,8 et 11,0 mmol de glucose sanguin (WHO, 2006), et permettant des applications cliniques ultérieures de nos résultats.

Malgré cela, à la lumière de nos résultats, ainsi que de ceux de plusieurs études portant sur la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose, nous nous questionnons sur les processus physiologiques du muscle squelettique des personnes présentant des altérations du métabolisme du glucose. Les questions qui émergent de cette réflexion sont nombreuses et touchent les statuts inflammatoire et endocrinien, de même que la sénescence de ces systèmes. En ce sens, des études des caractéristiques musculaires et de leurs rôles dans la dynamique du métabolisme du glucose seraient fort pertinentes chez cette population.

Par exemple, une étude portant sur la relation entre la masse musculaire et la sensibilité à l'insuline chez des individus obèses, selon leur statut de tolérance au glucose et leur niveau de masse musculaire, permettrait d'investiguer plus en avant les caractéristiques musculaires liées au désordre du métabolisme du glucose suivantes : la masse musculaire, mesurée par DXA ; les marqueurs sanguins des acides gras et du métabolisme du tissu adipeux (adipokines, lipides sanguins, acides gras non estérifiés), les accumulations de tissus adipeux et le métabolisme du glucose par le biais de la tomographie axiale (CT scan) et de la tomographie d'émission par positrons (TEP scan).

En bref, bien que nos résultats ne peuvent être comparés à ceux d'études menées auprès de participants répartis dans des groupes selon leur sensibilité à l'insuline et/ou dont les résultats font état de changements significatifs de la masse maigre et de la sensibilité à l'insuline, nous notons une association significative négative entre le niveau de masse maigre et la sensibilité à l'insuline, et ce, indépendamment de la masse grasse viscérale et sous-cutanée. Pour conclure, ces résultats supportent le maintien des campagnes de santé publique qui font la promotion de la perte de poids par la modification des habitudes de vie.

5. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abate, N. (1996). Insulin resistance and obesity. The role of fat distribution pattern.[see comment]. *Diabetes Care*, 19(3), 292-294.
- Aguilar-Salinas, C. A., Garcia, E. G., Robles, L., Riano, D., Ruiz-Gomez, D. G., Garcia-Ulloa, A. C., et al. (2008). High Adiponectin Concentrations Are Associated with the Metabolically Healthy Obese Phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(10), 4075-4079.
- Alberti, K. G., & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.[see comment]. *Diabetic Medicine*, 15(7), 539-553.
- Alfonzo-Gonzalez, G., Doucet, E., Almeras, N., Bouchard, C., & Tremblay, A. (2004). Estimation of daily energy needs with the FAO/WHO/UNU 1985 procedures in adults: comparison to whole-body indirect calorimetry measurements. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58(8), 1125-1131.
- Andres, R. (1980). Effect of obesity on total mortality. *International Journal of Obesity*, 4(4), 381-386.
- Aubertin-Leheudre, M., Lord, C., Goulet, E. D. B., Khalil, A., & Dionne, I. J. (2006). Effect of Sarcopenia on Cardiovascular Disease Risk Factors in Obese Postmenopausal Women[ast]. *Obesity*, 14(12), 2277-2283.
- Baron, A. D., Brechtel, G., Wallace, P., & Edelman, S. V. (1988). Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am J Physiol*, 255(6 Pt 1), E769-774.
- Bastard, J. P., Vandernotte, J. M., Faraj, M., Karelis, A. D., Messier, L., Malita, F. M., et al. (2007). Relationship between the hyperinsulinemic-euglycaemic clamp and a new simple index assessing insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Metab*, 33(4), 261-268.
- Basu, R., Breda, E., Oberg, A. L., Powell, C. C., Dalla Man, C., Basu, A., et al. (2003). Mechanisms of the Age-Associated Deterioration in Glucose Tolerance. *Diabetes*, 52(7), 1738-1748.
- Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S. B., Ross, R. R., et al. (1998). Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico.[erratum appears in Am J Epidemiol 1999 Jun 15;149(12):1161]. *American Journal of Epidemiology*, 147(8), 755-763.
- Beck-Nielsen, H., & Groop, L. C. (1994). Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*, 94(5), 1714-1721.
- Birnbaum, M. J. (1989). Identification of a novel gene encoding an insulin-responsive glucose transporter protein. *Cell*, 57(2), 305-315.
- Boden, G., Chen, X., DeSantis, R. A., & Kendrick, Z. (1993). Effects of age and body fat on insulin resistance in healthy men. *Diabetes Care*, 16(5), 728-733.
- Brochu, M., Malita, M. F., Messier, V., Doucet, E., Strychar, I., Lavoie, J. M., et al. (2009). Resistance training does not contribute to improving the metabolic profile after a 6-month weight loss program in overweight and obese postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(9), 3226-3233.

- Brochu, M., Mathieu, M. E., & Karelis, A. D. (2008). Contribution of the lean body mass to insulin resistance in postmenopausal women with visceral obesity: a Monet study. *Obesity*, 16(5), 1085-1093.
- Brochu, M., Starling, R. D., Tchernof, A., Matthews, D. E., Garcia-Rubi, E., & Poehlman, E. T. (2000). Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(7), 2378-2384.
- Brochu, M., Tchernof, A., Dionne, I. J., Sites, C. K., Eltabbakh, G. H., Sims, E. A., et al. (2001). What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(3), 1020-1025.
- Brochu, M., Tchernof, A., Turner, A. N., Ades, P. A., & Poehlman, E. T. (2003). Is there a threshold of visceral fat loss that improves the metabolic profile in obese postmenopausal women? *Metabolism: Clinical & Experimental*, 52(5), 599-604.
- Caro, J. F., Sinha, M. K., Raju, S. M., Ittoop, O., Pories, W. J., Flickinger, E. G., et al. (1987). Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without noninsulin dependent diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 79(5), 1330-1337.
- Castaneda, C., & Janssen, I. (2005). Ethnic comparisons of sarcopenia and obesity in diabetes. *Ethn Dis*, 15(4), 664-670.
- Charron, M. J., Brosius, F. C., Alper, S. L., & Lodish, H. F. (1989). A glucose transport protein expressed predominately in insulin-responsive tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(8), 2535-2539.
- Chaston, T. B., & Dixon, J. B. (2008). Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review.[see comment]. *International Journal of Obesity*, 32(4), 619-628.
- Chen, M., Bergman, R. N., Pacini, G., & Porte, D., Jr. (1985). Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man: insulin resistance and decreased beta-cell function. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 60(1), 13-20.
- Ciampelli, M., Leoni, F., Cucinelli, F., Mancuso, S., Panunzi, S., De Gaetano, A., et al. (2005). Assessment of Insulin Sensitivity from Measurements in the Fasting State and during an Oral Glucose Tolerance Test in Polycystic Ovary Syndrome and Menopausal Patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(3), 1398-1406.
- Clark, B. C., & Manini, T. M. (2008). Sarcopenia \neq dynapenia. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences*, 63(8), 829-834.
- Coon, P. J., Rogus, E. M., Drinkwater, D., Muller, D. C., & Goldberg, A. P. (1992). Role of body fat distribution in the decline in insulin sensitivity and glucose tolerance with age. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(4), 1125-1132.
- Coté, M., Mauriège, P., Bergeron, J., Almeras, N., Tremblay, A., Lemieux, I., et al. (2005). Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(3), 1434-1439.
- DeFronzo, R. A., Jacot, E., Jequier, E., Maeder, E., Wahren, J., & Felber, J. P. (1981). The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes*, 30(12), 1000-1007.
- Dela, F., & Kjaer, M. (2006). Resistance training, insulin sensitivity and muscle function in the elderly. *Essays in Biochemistry*, 42, 75-88.

- Després, J. (2007). Cardiovascular Disease Under, the Influence of Excess Visceral Fat. [original article]. *Critical Pathways in Cardiology*, 6(2), 51-59.
- Després, J. P. (1998). The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. *Obes Res*, 6 Suppl 1, 8S-17S.
- Després, J. P. (2000). Insulin resistance: influence of diet and exercise. *Proceedings of the Nutrition Society*, 59(3), 427.
- Després, J. P., & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-887.
- Després, J. P., Lemieux, I., Bergeron, J., Pibarot, P., Mathieu, P., Larose, E., et al. (2008). Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*, 28(6), 1039-1049.
- Després, J. P., Lemieux, I., Tchernof, A., Couillard, C., Pascot, A., & Lemieux, S. (2001). [Fat distribution and metabolism]. *Diabetes & Metabolism*, 27(2 Pt 2), 209-214.
- Ding, J., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Taaffe, D. R., Nicklas, B. J., Visser, M., et al. (2007). Effects of birth cohort and age on body composition in a sample of community-based elderly. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(2), 405-410.
- Doherty, T. J. (2003). Invited review: Aging and sarcopenia. *Journal of Applied Physiology*, 95(4), 1717-1727.
- Elahi, D., Muller, D. C., Egan, J. M., Andres, R., Veldhuis, J., & Meneilly, G. S. (2002). Glucose tolerance, glucose utilization and insulin secretion in ageing. *Novartis Foundation Symposium*, 242, 222-242; discussion 242-226.
- Eriksson, J. G. (1999). Exercise and the treatment of type 2 diabetes mellitus. An update. *Sports Medicine*, 27(6), 381-391.
- Evans, W. (1997). Functional and Metabolic Consequences of Sarcopenia. *J. Nutr.*, 127(5), 998S-.
- Expert Panel on Detection, E., & Treatment of High Blood Cholesterol in, A. (2001). 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).[see comment]. *Jama*, 285(19), 2486-2497.
- Ferrannini, E., Natali, A., Capaldo, B., Lehtovirta, M., Jacob, S., & Yki-Jarvinen, H. (1997). Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension*, 30(5), 1144-1149.
- Ferrannini, E., Vichi, S., Beck-Nielsen, H., Laakso, M., Paolisso, G., & Smith, U. (1996). Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes*, 45(7), 947-953.
- Formiguera, X., & Canton, A. (2004). Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology*, 18(6), 1125-1146.
- Fukumoto, H., Kayano, T., Buse, J. B., Edwards, Y., Pilch, P. F., Bell, G. I., et al. (1989). Cloning and characterization of the major insulin-responsive glucose transporter expressed in human skeletal muscle and other insulin-responsive tissues. *Journal of Biological Chemistry*, 264(14), 7776-7779.
- Garaulet, M., Hernandez-Morante, J. J., Tebar, F. J., & Zamora, S. (2006). Anthropometric indexes for visceral fat estimation in overweight/obese women attending to age and menopausal status. *Journal of Physiology & Biochemistry*, 62(4), 245-252.

- Garaulet, M., Perez-Llamas, F., Baraza, J. C., Garcia-Prieto, M. D., Fardy, P. S., Tebar, F. J., et al. (2002). Body fat distribution in pre-and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables. *Journal of Nutrition, Health & Aging*, 6(2), 123-126.
- Garrow, J. S., & Summerbell, C. D. (1995). Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, 49(1), 1-10.
- Gastaldelli, A., Miyazaki, Y., Pettiti, M., Matsuda, M., Mahankali, S., Santini, E., et al. (2002). Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(11), 5098-5103.
- Gasteyger, C., & Tremblay, A. (2002). Metabolic impact of body fat distribution. *J Endocrinol Invest*, 25(10), 876-883.
- Glickman, S. G., Marn, C. S., Supiano, M. A., & Dengel, D. R. (2004). Validity and reliability of dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of abdominal adiposity. *Journal of Applied Physiology*, 97(2), 509-514.
- Goodpaster, B. H., Thaete, F. L., Simoneau, J. A., & Kelley, D. E. (1997). Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes*, 46(10), 1579-1585.
- Grundy, S. M., Brewer, H. B., Jr, Cleeman, J. I., Smith, S. C., Jr, Lenfant, C., & for the Conference Participants (2004). Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*, 109(3), 433-438.
- Guh, D. P., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. L., & Anis, A. H. (2009). The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 9, 88.
- He, J., Watkins, S., & Kelley, D. E. (2001). Skeletal Muscle Lipid Content and Oxidative Enzyme Activity in Relation to Muscle Fiber Type in Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes*, 50(4), 817-823.
- Hughes, V. A., Roubenoff, R., Wood, M., Frontera, W. R., Evans, W. J., & Fiatarone Singh, M. A. (2004). Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80(2), 475-482.
- Iacobellis, G. (2004). True uncomplicated obesity is not related to increased left ventricular mass and systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(11), 2257-2257.
- Iacobellis, G., Ribaldo, M. C., Leto, G., Zappaterreno, A., Vecci, E., Di Mario, U., et al. (2002). Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obesity Research*, 10(8), 767-773.
- Iacobellis, G., Ribaldo, M. C., Zappaterreno, A., Iannucci, C. V., & Leonetti, F. (2005). Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obesity Research*, 13(6), 1116-1122.
- James, D. E., Strube, M., & Mueckler, M. (1989). Molecular cloning and characterization of an insulin-regulatable glucose transporter. *Nature*, 338(6210), 83-87.
- Janiszewski, P. M., & Ross, R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care*.
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., & Ross, R. (2002). Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(5), 889-896.
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., Wang, Z. M., & Ross, R. (2000). Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *Journal of Applied Physiology*, 89(1), 81-88.

- Kabir, M., Catalano, K. J., Ananthnarayan, S., Kim, S. P., Van Citters, G. W., Dea, M. K., et al. (2005). Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 288(2), E454-461.
- Kamel, H. K. (2003). Sarcopenia and aging. *Nutrition Reviews*, 61(5 Pt 1), 157-167.
- Kanauchi, M., Tsujimoto, N., & Hashimoto, T. (2002). Validation of simple indices to assess insulin sensitivity based on the oral glucose tolerance test in the Japanese population. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 55(3), 229-235.
- Kanauchi, M., Yamano, S., Kanauchi, K., & Saito, Y. (2003). Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, and Oral Glucose Insulin Sensitivity Index in Nonobese, Nondiabetic Subjects with High-Normal Blood Pressure. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(7), 3444-3446.
- Karelis, A. D. (2008). Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet*, 372(9646), 1281-1283.
- Karelis, A. D., Faraj, M., Bastard, J.-P., St-Pierre, D. H., Brochu, M., Prud'homme, D., et al. (2005). The Metabolically Healthy but Obese Individual Presents a Favorable Inflammation Profile. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(7), 4145-4150.
- Karelis, A. D., Henry, J. F., St-Pierre, D. H., Prud'homme, D., & Rabasa-Lhoret, R. (2006). Degradation in insulin sensitivity with increasing severity of the metabolic syndrome in obese postmenopausal women. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 8(3), 336-341.
- Karelis, A. D., Messier, V., Brochu, M., & Rabasa-Lhoret, R. (2008). Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia*, 51(9), 1752-1754.
- Karelis, A. D., St-Pierre, D. H., Conus, F., Rabasa-Lhoret, R., & Poehlman, E. T. (2004). Metabolic and Body Composition Factors in Subgroups of Obesity: What Do We Know? *J Clin Endocrinol Metab*, 89(6), 2569-2575.
- Katz, A., Nambi, S. S., Mather, K., Baron, A. D., Follmann, D. A., Sullivan, G., et al. (2000). Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(7), 2402-2410.
- Kelley, D. E. (2000). Overview: what is insulin resistance? *Nutrition Reviews*, 58(3 Pt 2), S2-3.
- Kelley, D. E., Thaete, F. L., Troost, F., Huwe, T., & Goodpaster, B. H. (2000). Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism*, 278(5), E941-948.
- Koeslag, J. H., Saunders, P. T., & Terblanche, E. (2003). A reappraisal of the blood glucose homeostat which comprehensively explains the type 2 diabetes mellitus "syndrome X complex. *The Journal of Physiology*, 549(2), 333-346.
- Krauss, R. M., Deckelbaum, R. J., Ernst, N., Fisher, E., Howard, B. V., Knopp, R. H., et al. (1996). Dietary guidelines for healthy American adults. A statement for health professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*, 94(7), 1795-1800.
- Kuk, J. L., & Arden, C. I. (2009). Are Metabolically Normal but Obese Individuals at Lower Risk for All-Cause Mortality? *Diabetes Care*, 32(12), 2297-2299.
- Lahmann, P. H., Lissner, L., Gullberg, B., & Berglund, G. (2002). A prospective study of adiposity and all-cause mortality: the Malmo Diet and Cancer Study. *Obesity Research*, 10(5), 361-369.
- Lebrun, C. E., van der Schouw, Y. T., de Jong, F. H., Grobbee, D. E., & Lamberts, S. W. (2006). Fat mass rather than muscle strength is the major determinant of physical

- function and disability in postmenopausal women younger than 75 years of age. *Menopause*, 13(3), 474-481.
- Lee, S., Kuk, J. L., Davidson, L. E., Hudson, R., Kilpatrick, K., Graham, T. E., et al. (2005). Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, 99(3), 1220-1225.
- Lemieux, I., Pascot, A., Prud'homme, D., Almeras, N., Bogaty, P., Nadeau, A., et al. (2001). Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity.[see comment]. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*, 21(6), 961-967.
- Lemieux, S., Prud'homme, D., Bouchard, C., Tremblay, A., & Despres, J. P. (1996). A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *American Journal of Clinical Nutrition*, 64(5), 685-693.
- Leonetti, F., Iacobellis, G., Zappaterreno, A., Ribaldo, M. C., Tiberti, C., Vecci, E., et al. (2004). Insulin sensitivity assessment in uncomplicated obese women: comparison of indices from fasting and oral glucose load with euglycemic hyperinsulinemic clamp. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 14(6), 366-372.
- Levinger, I., Goodman, C., Hare, D. L., Jerums, G., & Selig, S. (2007). The Effect of Resistance Training on Functional Capacity and Quality of Life in Individuals with High and Low Numbers of Metabolic Risk Factors. *Diabetes Care*, 30(9), 2205-2210.
- Lillo, J. L. (2007). The endocannabinoid system as a novel approach for managing obesity. *Journal of the American Osteopathic Association*, 107(4 Suppl 2), S12-20.
- Lombard, C., Deeks, A., Jolley, D., & Teede, H. J. (2009). Preventing weight gain: the baseline weight related behaviors and delivery of a randomized controlled intervention in community based women. *BMC Public Health*, 9, 2.
- Mathieu, P., Pibarot, P., Larose, E., Poirier, P., Marette, A., & Despres, J. P. (2008). Visceral obesity and the heart. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 40(5), 821-836.
- Matsuda, M., & DeFronzo, R. A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 22(9), 1462-1470.
- Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., & Turner, R. C. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419.
- Mauriège, P., Brochu, M., Prud'homme, D., Tremblay, A., Nadeau, A., Lemieux, S., et al. (1999). Is Visceral Adiposity a Significant Correlate of Subcutaneous Adipose Cell Lipolysis in Men? *J Clin Endocrinol Metab*, 84(2), 736-742.
- Mazariegos, M., Wang, Z. M., Gallagher, D., Baumgartner, R. N., Allison, D. B., Wang, J., et al. (1994). Differences between young and old females in the five levels of body composition and their relevance to the two-compartment chemical model. *Journal of Gerontology*, 49(5), M201-208.
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (Eds.). (2001). *Exercise Physiology - Energy, Nutrition, and Human Performance* (Fifth ed.). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.
- Meneilly, G. S., Ryan, A. S., Veldhuis, J. D., & Elahi, D. (1997). Increased Disorderliness of Basal Insulin Release, Attenuated Insulin Secretory Burst Mass, and Reduced

- Ultradian Rhythmicity of Insulin Secretion in Older Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(12), 4088-4093.
- Messier, V., Karelis, A. D., Prud'homme, D., Primeau, V., Brochu, M., & Rabasa-Lhoret, R. (2009). Identifying Metabolically Healthy but Obese Individuals in Sedentary Postmenopausal Women. *Obesity (Silver Spring)*.
- Misra, A., Garg, A., Abate, N., Peshock, R. M., Stray-Gundersen, J., & Grundy, S. M. (1997). Relationship of anterior and posterior subcutaneous abdominal fat to insulin sensitivity in nondiabetic men. *Obesity Research*, 5(2), 93-99.
- Mogensen, M., Sahlin, K., Fernström, M., Glinborg, D., Vind, B. F., Beck-Nielsen, H., et al. (2007). Mitochondrial Respiration Is Decreased in Skeletal Muscle of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 56(6), 1592-1599.
- Moller, N., Gormsen, L., Fuglsang, J., & Gjedsted, J. (2003). Effects of Ageing on Insulin Secretion and Action. *Hormone Research in Paediatrics*, 60(Suppl. 1), 102-104.
- Morley, J. E., Baumgartner, R. N., Roubenoff, R., Mayer, J., & Nair, K. S. (2001). Sarcopenia. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine*, 137(4), 231-243.
- Muscaritoli, M., Anker, S. D., Argilés, J., Aversa, Z., Bauer, J. M., Biolo, G., et al. (2010). Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clinical Nutrition, In Press, Corrected Proof*.
- Nam, S. Y., Kim, K. R., Cha, B. S., Song, Y. D., Lim, S. K., Lee, H. C., et al. (2001). Low-dose growth hormone treatment combined with diet restriction decreases insulin resistance by reducing visceral fat and increasing muscle mass in obese type 2 diabetic patients. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(8), 1101-1107.
- O'Shaughnessy, I. M., Kasdorf, G. M., Hoffmann, R. G., & Kalkhoff, R. K. (1992). Does aging intensify the insulin resistance of human obesity? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 74(5), 1075-1081.
- Okura, T., Nakata, Y., Lee, D. J., Ohkawara, K., & Tanaka, K. (2005). Effects of aerobic exercise and obesity phenotype on abdominal fat reduction in response to weight loss. *International Journal of Obesity*, 29(10), 1259-1266.
- Pacini, G., Valerio, A., Beccaro, F., Nosadini, R., Cobelli, C., & Crepaldi, G. (1988). Insulin sensitivity and beta-cell responsiveness are not decreased in elderly subjects with normal OGTT. *Journal of the American Geriatrics Society*, 36(4), 317-323.
- Park, H. S., Park, J. Y., & Yu, R. (2005). Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 69(1), 29-35.
- Pascot, A., Despres, J. P., Lemieux, I., Almeras, N., Bergeron, J., Nadeau, A., et al. (2001). Deterioration of the metabolic risk profile in women. Respective contributions of impaired glucose tolerance and visceral fat accumulation. *Diabetes Care*, 24(5), 902-908.
- Pørksen, N. (2002). The in vivo regulation of pulsatile insulin secretion. *Diabetologia*, 45(1), 3-20.
- Pouliot, M. C., Despres, J. P., Lemieux, S., Moorjani, S., Bouchard, C., Tremblay, A., et al. (1994). Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *American Journal of Cardiology*, 73(7), 460-468.

- Preis, S. R., Massaro, J. M., Robins, S. J., Hoffmann, U., Vasan, R. S., Irlbeck, T., et al. Abdominal Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue and Insulin Resistance in the Framingham Heart Study. *Obesity*.
- Prentice, A. M., & Jebb, S. A. (2001). Beyond body mass index. *Obesity Reviews*, 2(3), 141-147.
- Rabasa-Lhoret, R., & Laville, M. (2001). [How to measure insulin sensitivity in clinical practice?]. *Diabetes Metab*, 27(2 Pt 2), 201-208.
- Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., & Newsholme, E. A. (1963). The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*, 1(7285), 785-789.
- Rendell, M., Hulthen, U. L., Tornquist, C., Groop, L., & Mattiasson, I. (2001). Relationship between Abdominal Fat Compartments and Glucose and Lipid Metabolism in Early Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(2), 744-749.
- Rexrode, K. M., Carey, V. J., Hennekens, C. H., Walters, E. E., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., et al. (1998). Abdominal adiposity and coronary heart disease in women.[see comment]. *Jama*, 280(21), 1843-1848.
- Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Giovannucci, E., Ascherio, A., Spiegelman, D., Colditz, G. A., et al. (1995). Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *American Journal of Epidemiology*, 141(12), 1117-1127.
- Ross, R. (1997). Effects of diet- and exercise-induced weight loss on visceral adipose tissue in men and women. *Sports Med*, 24(1), 55-64.
- Ross R, D. D., Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, and, & I, J. (2000). Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. . *Annals of Internal Medicine* 133(2), 92-103.
- Ross, R., Freeman, J., Hudson, R., & Janssen, I. (2002). Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(11), 5044-5051.
- Ross R, J. I., Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, Nguyen-, & Duy TB, L. S., Kilpatrick K, and Hudson R (2004). Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obesity Research* 12(5), 789-798.
- Roubenoff, R. (2001). Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 26(1), 78-89.
- Rowe, J. W., Minaker, K. L., Pallotta, J. A., & Flier, J. S. (1983). Characterization of the insulin resistance of aging. *Journal of Clinical Investigation*, 71(6), 1581-1587.
- Ryan, A. S. (2000). Insulin Resistance with Aging: Effects of Diet and Exercise. *Sports Medicine*, 30, 327-346.
- Santé Canada (2003). *Lignes directrices canadiennes pour la classification du poids chez les adultes*.
- Sharma, A. M. (2002). Adipose tissue: a mediator of cardiovascular risk. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 26 Suppl 4, S5-7.
- Shaw, K. A., Srikanth, V. K., Fryer, J. L., Blizzard, L., Dwyer, T., & Venn, A. J. (2007). Dual energy X-ray absorptiometry body composition and aging in a population-based older cohort. *International Journal of Obesity*, 31(2), 279-284.

- Shimokata, H., Tobin, J. D., Muller, D. C., Elahi, D., Coon, P. J., & Andres, R. (1989). Studies in the distribution of body fat: I. Effects of age, sex, and obesity. *Journal of Gerontology*, 44(2), M66-73.
- Shulman, G. I. (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 106(2), 171-176.
- Sims, E. (1982). Characterization of the syndromes of obesity. In D. Brodoff & S. Bleicher (Eds.), *Diabetes Mellitus and Obesity* (pp. 219-226). Brooklyn, NY: Williams & Wilkins.
- Sims, E. A. (2001). Are there persons who are obese, but metabolically healthy? [erratum appears in *Metabolism* 2002 Apr;51(4):536]. *Metabolism: Clinical & Experimental*, 50(12), 1499-1504.
- Soonthornpun, S., Setasuban, W., Thamprasit, A., Chayanunnukul, W., Rattarasarn, C., & Geater, A. (2003). Novel Insulin Sensitivity Index Derived from Oral Glucose Tolerance Test. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(3), 1019-1023.
- Sowers, M., Zheng, H., Tomey, K., Karvonen-Gutierrez, C., Jannausch, M., Li, X., et al. (2007). Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(3), 895-901.
- St-Onge, M. P. (2005). Relationship between body composition changes and changes in physical function and metabolic risk factors in aging. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 8(5), 523-528.
- Stone, M. H., Fleck, S. J., Triplett, N. T., & Kraemer, W. J. (1991). Health- and performance-related potential of resistance training. *Sports Medicine*, 11(4), 210-231.
- Stumvoll, M., Mitrakou, A., Pimenta, W., Jenssen, T., Yki-Järvinen, H., Van Haeften, T., et al. (2000). Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 23(3), 295-301.
- Summary of Revisions for the 2005 Clinical Practice Recommendations (2005). *Diabetes Care*, 28(suppl 1), s3-s3.
- Tanner, C. J., Barakat, H. A., Dohm, G. L., Pories, W. J., MacDonald, K. G., Cunningham, P. R. G., et al. (2002). Muscle fiber type is associated with obesity and weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282(6), E1191-1196.
- Tjepkema, M., & Shields, M. (2005). *Adult obesity in Canada: Measured height and weight*.
- Tortora, G. J., & Reynolds Grabowski, S. (Eds.). (2000). *Principles of Anatomy and Physiology* (9th ed.). New York ; Chichester Wiley.
- Toth, M. J., Tchernof, A., Sites, C. K., & Poehlman, E. T. (2000a). Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(2), 226-231.
- Toth, M. J., Tchernof, A., Sites, C. K., & Poehlman, E. T. (2000b). Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci*, 904, 502-506.
- Tremblay, A., Pelletier, C., Doucet, E., & Imbeault, P. (2004). Thermogenesis and weight loss in obese individuals: a primary association with organochlorine pollution. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28(7), 936-939.
- Vague, J. (1947). La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med.*, 55(30), 339.
- Vague, J. (1992). [Topographical distribution of the adipose tissue and its pathological impacts]. *Revue du Praticien*, 42(7), 877-880.
- Vandervoort, A. A. (2002). Aging of the human neuromuscular system. *Muscle & Nerve*, 25(1), 17-25.

- Wajchenberg, B. L. (2000). Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocr Rev*, 21(6), 697-738.
- Wajchenberg, B. L., Giannella-Neto, D., da Silva, M. E., & Santos, R. F. (2002). Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Hormone & Metabolic Research*, 34(11-12), 616-621.
- Waters, D. L., Baumgartner, R. N., & Garry, P. J. (2000). Sarcopenia: current perspectives. *Journal of Nutrition, Health & Aging*, 4(3), 133-139.
- Weinsier, R. L., Nagy, T. R., Hunter, G. R., Darnell, B. E., Hensrud, D. D., & Weiss, H. L. (2000). Do adaptive changes in metabolic rate favor weight regain in weight-reduced individuals? An examination of the set-point theory.[see comment]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72(5), 1088-1094.
- Weir, J. B. (1949). New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol*, 109(1-2), 1-9.
- WHO Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization Technical Report Series*, 894, i-xii.
- WHO (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization Technical Report Series*; (894).
- WHO (2006). *Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus*: World Health Organization.
- Wildman, R. P., Muntner, P., Reynolds, K., McGinn, A. P., Rajpathak, S., Wylie-Rosett, J., et al. (2008). The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering: Prevalence and Correlates of 2 Phenotypes Among the US Population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*, 168(15), 1617-1624.
- Williams, K. V., & Kelley, D. E. (2000). Metabolic consequences of weight loss on glucose metabolism and insulin action in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2(3), 121-129.
- Women's Health Australia (2005). *Australian women and their weight - a growing problem*. Melbourne: University of Queensland and University of Newcastle.
- Zamboni, M., Zoico, E., Scartezzini, T., Mazzali, G., Tosoni, P., Zivelonghi, A., et al. (2003). Body composition changes in stable-weight elderly subjects: the effect of sex. *Aging-Clinical & Experimental Research*, 15(4), 321-327.
- Zeyda, M., & Stulnig, T. M. (2009). Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review. *Gerontology*, 55(4), 379-386.