

UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

**PRÉVENTION DU GAIN DE POIDS CHEZ LES JEUNES ADULTES**

Par

Marie-France Hivert

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé

En vue de l'obtention du grade de

Maître en Sciences (MSc)

Programme de Physiologie

Septembre 2006

© Marie-France Hivert, 2006



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: 978-0-494-37877-9*  
*Our file* *Notre référence*  
*ISBN: 978-0-494-37877-9*

**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**

## SOMMAIRE

L'obésité atteint maintenant des proportions épidémiques à travers le monde. Le surplus de poids entraîne de nombreuses co-morbidités, en particulier les facteurs de risques cardiovasculaires tels que l'hypertension, la dyslipidémie, le syndrome métabolique et le diabète mellitus de type 2. L'obésité est associée à une augmentation des maladies cardiovasculaires et à une diminution de l'espérance de vie.

Les comités de santé publique ont réaffirmé l'importance de la prévention dans la prise en charge de l'obésité et de ses complications. Plusieurs interventions de prévention du diabète chez les individus à haut risque se sont montrées efficaces. Peu d'études ont été conduites avec comme but une prévention primaire dans une population générale; aucune intervention n'a été démontrée efficace pour la prévention du gain de poids en communauté. Beaucoup d'études ont été entreprises pour la prévention de l'obésité chez les enfants et les adolescents par des interventions dans les écoles, peu se sont montrées efficaces. Il y a un manque flagrant d'études en prévention primaire dans la population étudiante post-secondaire.

Le poids moyen d'un individu augmente graduellement après l'adolescence tout au long de la vie adulte, à partir du début de la vingtaine jusque dans la cinquantaine, pour se stabiliser dans la soixantaine. La période caractérisée par le gain de poids le plus important est la période jeune adulte. L'étude longitudinale de jeunes adultes CARDIA (18 à 30 ans au départ) a démontré un gain de poids constant d'environ 0,7kg par année dans une population nord-américaine caucasienne.

Les études dans les populations universitaires démontrent une diminution importante de l'activité physique et une prise de poids au cours des premières années d'université. Les suivis de cohortes d'étudiants après leur graduation démontrent que le gain de poids à partir du début de l'université est prédicteur de plusieurs co-morbidités reliées au surplus de poids. Un haut niveau

d'activité physique au cours des études post-secondaires semble protéger les individus contre plusieurs maladies et diminue la mortalité.

L'objectif principal de mon projet de maîtrise était de démontrer qu'une intervention ayant pour but la prise et le maintien d'habitudes de vie saines pourrait prévenir le gain de poids habituellement observable lors des premières années d'université. Notre modèle expérimental était basé sur la population des étudiants de la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé de l'Université de Sherbrooke.

Nous avons mené une étude ouverte, randomisée, contrôlée auprès de 115 étudiants de première et deuxième année du premier cycle universitaire. Les participants furent randomisés selon leur indice de masse corporelle (IMC) et leur sexe en deux groupes: intervention par des ateliers en petits groupes ou sans intervention (témoin). Des mesures anthropométriques, un questionnaire d'activités physiques, un test de capacité physique, un journal alimentaire ainsi que des prises de sang ont été faits à des intervalles réguliers au cours des deux années de l'étude.

Tel qu'attendu, le groupe témoin a pris du poids, surtout au cours de la première année, pendant que le poids du groupe intervention est resté stable et a même légèrement diminué au cours des deux ans. La différence de poids entre les deux groupes se situe à 1,3kg à 24mois ( $P=0,04$ ). Le groupe intervention s'est aussi distingué statistiquement du groupe témoin pour la variation de l'indice de masse corporelle (IMC) ( $P=0,01$ ), de sa consommation d'alcool ( $P=0,004$ ) et des niveaux de triglycérides ( $P=0,04$ ). Nous n'avons pas trouvé de différence significative pour les autres mesures anthropométriques (tour de taille, masse maigre), le niveau d'activité physique, la capacité physique ou l'apport calorique.

Le gain de poids observé dans le groupe témoin est semblable au gain de poids observé dans d'autres études observationnelles. Les rares autres interventions de prévention du gain de poids dans

une population universitaire n'ont pas réussi à démontrer une efficacité sauf dans une population ayant déjà un surplus de poids.

Pour l'ensemble de la cohorte, le changement de poids était corrélé avec les variations de l'IMC, du tour de taille, de la masse maigre et non-maigre, de la capacité physique, ainsi que de la plupart des paramètres du bilan lipidique. Les corrélations nous montrent bien que même une petite variation de poids peut influencer sur les autres mesures anthropométriques. L'alimentation et l'activité physique ont une influence sur le gain de poids de notre cohorte mais les corrélations étaient faibles ou non significatives, probablement reliées au manque de précision des instruments de mesure (questionnaires, journaux alimentaires). Même un gain de poids modeste, tel qu'observé ici, a des impacts sur le profil lipidique.

Ceci est la première étude prospective, randomisée et contrôlée qui démontre qu'une intervention peut efficacement prévenir le gain de poids dans une population de jeunes adultes de poids normal. La prévention de ce gain de poids pourrait être associée à des bénéfices majeurs à long terme pour la santé des populations.

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	III
TABLE DES MATIÈRES.....	VI
LISTE DES FIGURES.....	VIII
AVANT-PROPOS.....	9
1. INTRODUCTION.....	11
1.1 Définitions de l'embonpoint et de l'obésité.....	11
1.1.1 L'indice de masse corporelle.....	11
1.1.2 Le tour de taille.....	11
1.2 Épidémiologie de l'obésité.....	12
1.2.1 Dans le monde.....	12
1.2.2 Aux États-Unis.....	12
1.2.3 Au Canada.....	12
1.3 Études épidémiologiques sur le gain de poids à l'âge adulte.....	14
1.3.1 Étude épidémiologique transversale.....	14
1.3.2 Études épidémiologiques longitudinales.....	14
1.4 Études épidémiologiques en milieu universitaire.....	18
1.4.1 Études épidémiologiques transversales.....	18
1.4.2 Études épidémiologiques longitudinales.....	18
1.5 Conséquences de l'obésité.....	20
1.5.1 Maladies systémiques.....	20
1.5.2 Mortalité et morbidité cardiovasculaire.....	20
1.5.3 Diabète mellitus de type 2.....	22
1.6 Physiologie du gain de poids.....	25
1.6.1 Signaux de satiété.....	25
1.6.2 Signaux d'adiposité.....	27
1.6.3 Intégration centrale des signaux de satiété et d'adiposité (voir figure 6).....	27
1.6.4 Interactions des signaux d'adiposité et de satiété.....	28
1.6.5 Dépense énergétique et gain de poids.....	30
1.7 Comportements reliés à la balance énergétique.....	36
1.7.1 Comportements associés avec le gain de poids.....	36
1.7.2 Comportements associés avec un maintien du poids santé.....	36
1.8 Études de prévention.....	37
1.8.1 Recommandations des comités de santé publique.....	37
1.8.2 Études de prévention du diabète dans les populations à haut risque.....	37
1.8.4 Étude de prévention des facteurs de risque cardiovasculaires.....	40
1.8.5 Études de prévention primaire dans la population pédiatrique.....	41
2.1 Hypothèse générale.....	42
2.2 Objectifs.....	42
2.2.1 Objectif primaire.....	42
3. ARTICLE.....	43
3.1 Résumé en français de l'article soumis à <i>INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY</i> .....	43

3.2 Article soumis à INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY .....	44
4. DISCUSSION .....	72
4.1 Gain de poids et autres mesures anthropométriques.....	72
4.1.1 Poids, taille et indice de masse corporelle .....	72
4.1.2 Masse maigre et masse non-maigre.....	72
4.1.3 Tour de taille.....	73
4.2 Comparaison avec d'autres cohortes prospectives observationnelles .....	74
4.2.1 Comparaison pendant la première année.....	74
4.2.2 Comparaison durant la deuxième année de suivi .....	74
4.4 Capacité physique et activité physique.....	78
4.4.1 Niveau d'activité physique par questionnaire.....	78
4.4.2 Capacité physique.....	78
4.4.3 Effet de l'activité physique à long terme selon d'autres études .....	79
4.5 Apport nutritionnel .....	80
4.5.1 Apport calorique total .....	80
4.5.2 Apport des macronutriments.....	80
4.6 Profil lipidique.....	82
4.7 Pression artérielle.....	83
4.8 Corrélations.....	84
4.8.1 Corrélations entre gain de poids et autres mesures anthropométriques.....	84
4.8.2 Corrélations entre gain de poids et activité physique .....	84
4.8.3 Corrélations entre gain de poids et apport alimentaire .....	85
4.8.4 Corrélations entre gain de poids et profil lipidique .....	85
4.9 Limites de l'étude .....	86
5. PERSPECTIVES .....	88
6. CONCLUSION.....	90
7. REMERCIEMENTS.....	91
8. LISTE DES RÉFÉRENCES.....	92
9. ANNEXE.....	102

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Distribution de la fréquence de l'IMC dans les études Add Health (suivi longitudinal 1996-2001) et NHANES (données transversales 1971-1974) .....	15
Figure 2 : Gain de poids moyen pour les hommes et femmes caucasiennes suivi sur les 7 premières années de CARDIA .....	17
Figure 3 : Courbes de survie selon l'IMC, présentées par sexe et statut tabagique dans une cohorte de 3457 participants du Framingham Heart Study (30-49 ans au départ).....	21
Figure 4 : Risque relatif d'incidence de diabète selon l'IMC (hommes suivis pendant 5 ans) .....	23
Figure 5 : Prédiction de la prévalence du diabète au Canada .....	24
Figure 6 : Intégration des signaux de satiété et d'adiposité qui participent à l'homéostasie énergétique .....	29
Figure 7 : Composantes de la dépense énergétique quotidienne chez un adulte sédentaire.....	32
Figure 8 : Dépense énergétique au-dessus du niveau métabolique de base pour différentes activités....	34
Figure 9 : Quantité de temps (A) et dépense énergétique (B) des composantes de la thermogenèse non reliée à l'exercice (NEAT) pour des individus minces ou obèses. ....	35
Figure 10 : Incidence cumulative de diabète de type durant l'étude DPP .....	38



## AVANT-PROPOS

### Mon rôle dans le projet *Prévention du Gain de Poids chez les Jeunes adultes*

J'ai été impliquée dans ce projet du début à la fin, de cœur, de corps et d'esprit. En 2001, c'est de mon propre chef que je suis allée rencontrer Dr Marie-France Langlois avec mon hypothèse et mon idée de projet. Dr Langlois m'a alors présenté Dr Carpentier et les deux ont accepté de superviser ce projet prospectif de prévention du gain de poids. J'ai d'abord fait une revue de la littérature pour planifier l'intervention, choisir nos instruments de mesure ainsi que déterminer la durée de suivi nécessaire pour voir un gain de poids significatif dans le groupe témoin. J'ai rédigé le protocole de recherche et le formulaire de consentement des participants pour les soumettre au comité d'éthique du Centre de Recherche Clinique du CHUS.

En août 2002, j'ai débuté le recrutement d'étudiants à la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé. À ce moment, j'ai réussi à recruter 54 étudiants sur un objectif de 100 participants. J'ai donc effectué une deuxième vague de recrutement en août 2003 pour obtenir une seconde cohorte de 61 participants (total de 115 étudiants). Pour chaque cohorte, j'ai fait la collecte des données au départ puis à 3, 6, 12, 18 et 24 mois. J'ai compilé les données périodiquement et procédé aux analyses finales avec une biostatisticienne et mes superviseurs.

Au cours des deux années de suivi, le groupe intervention avait droit à des ateliers qui avaient pour but d'aider à prendre de bonnes habitudes de vie. Les ateliers ont été conçus et animés par un étudiant à la maîtrise en Kinésiologie et moi. Les sujets abordés portaient principalement sur l'alimentation et l'activité physique. Chaque atelier avait son thème ou son but bien précis et nous avons fait des recherches personnelles pour être bien au fait de nos sujets et tenter de répondre le plus précisément possible aux questions de nos participants.

Enfin, j'ai rédigé l'article actuellement soumis pour publication dans *International Journal of Obesity* qui résume la majeure partie du projet et l'effet de l'intervention. Par ailleurs, ce projet a soulevé la possibilité de faire des dosages hormonaux pour mieux comprendre la physiologie du gain de poids et m'a amené à faire une revue extensive de la littérature sur ce sujet, ce qui m'a permis d'écrire un article de revue sur les prédicteurs biochimiques du gain de poids (sous presse dans *International Journal of Obesity*, voir Annexe).

De plus, ce projet était un projet pilote afin de planifier un projet de plus grande envergure sur l'ensemble de la communauté universitaire. Le projet m'a donc beaucoup appris et m'a permis de mieux planifier le futur projet. La rédaction de la demande de fonds a été enrichie par l'expérience du premier projet. Nous sommes très heureux d'avoir obtenu la subvention nécessaire de la part de l'Association Canadienne du Diabète pour mettre en branle le projet sur le Campus Ouest de l'Université de Sherbrooke à la rentrée 2006.

## **1. INTRODUCTION**

### **1.1 Définitions de l'embonpoint et de l'obésité**

#### **1.1.1 L'indice de masse corporelle**

L'obésité est définie comme un surplus de poids ayant un impact néfaste sur la santé. On peut catégoriser le surplus de poids selon l'indice de masse corporelle (IMC). L'IMC se calcule en divisant le poids (en kilogrammes) par la taille (en mètre) au carré ( $\text{kg/m}^2$ ). Un IMC en dessous de  $25 \text{ kg/m}^2$  est considéré normal. L'embonpoint se définit par un IMC entre  $25,0 \text{ kg/m}^2$  et  $29,9 \text{ kg/m}^2$  et l'obésité par un IMC plus grand ou égal à  $30 \text{ kg/m}^2$  (1).

#### **1.1.2 Le tour de taille**

Le tour de taille est une mesure complémentaire à l'IMC qui permet d'évaluer facilement et de façon fort peu coûteuse l'adiposité abdominale. Le tour de taille se mesure avec un ruban à mesurer flexible. On doit mesurer la circonférence de l'abdomen à mi-chemin entre la dernière côte thoracique et la crête iliaque, à la fin d'une expiration normale. L'obésité abdominale est généralement définie par un tour de taille supérieur à 102cm chez les hommes et 88cm chez les femmes d'origine caucasienne (2). Ces valeurs seuils sont un des critères actuels du syndrome métabolique (2) mais certains auteurs recommandent que les seuils soient diminués puisque des valeurs inférieures sont déjà prédictives de maladies cardiovasculaires (3). De plus, tout comme l'IMC, les valeurs seuils pour le tour de taille devraient être adaptées pour le groupe ethnique évalué, particulièrement pour les individus d'origine asiatique (4).

## 1.2 Épidémiologie de l'obésité

### 1.2.1 Dans le monde

La prévalence de l'obésité augmente rapidement à travers le monde, autant dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement, puisque que ces derniers font face à l'urbanisation et à la modernisation rapide des modes de vie traditionnels (5). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'à l'échelle mondiale, plus de un milliard d'individus présentent un surplus de poids et que les problèmes attribuables à la surnutrition dépassent maintenant ceux de la sous-nutrition (6).

### 1.2.2 Aux États-Unis

Les données des plus récentes enquêtes de santé publique des États-Unis (NHANES 2001-2002) démontrent que 65,1% de la population américaine présente un IMC au-dessus de 25 kg/m<sup>2</sup> et que 30,5% dépasse maintenant la valeur d'IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> (7). L'obésité abdominale a progressée de façon dramatique depuis les dernières décennies passant de 12,7% en 1960 à 38,3% en 2000 chez les hommes tandis que le pourcentage de femmes passait des 19,4% à 59,9% pour la même période (8).

### 1.2.3 Au Canada

Depuis de nombreuses années, le Canada se croyait moins affecté par les problèmes de surpoids que nos voisins du sud. Malheureusement, cette illusion était due au fait que les enquêtes de santé des années '80 et '90 furent conduites par téléphone et donc les données concernant le poids et la taille des Canadiens étaient rapportées et non mesurées. En 2004, l'Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes a permis la récolte de données mesurées directement. L'enquête a démontré que 23,1% des canadiens étaient obèses en plus des 36,1% de ceux qui souffraient d'embonpoint, pour un total de 59,2% des adultes qui présentaient un IMC

au dessus de 25 kg/m<sup>2</sup> (9). En 2001, les coûts (directs et indirects incluant les pertes économiques dues à la maladies, les incapacités reliées au travail et les décès prématurés) reliés à l'obésité au Canada atteignaient 4,3 milliards de dollars tandis que les coûts directs et indirects de l'inactivité physique étaient estimés à 5,3 milliards, ce qui représente 4,8% du budget total pour la santé au Canada (10).

### **1.3 Études épidémiologiques sur le gain de poids à l'âge adulte**

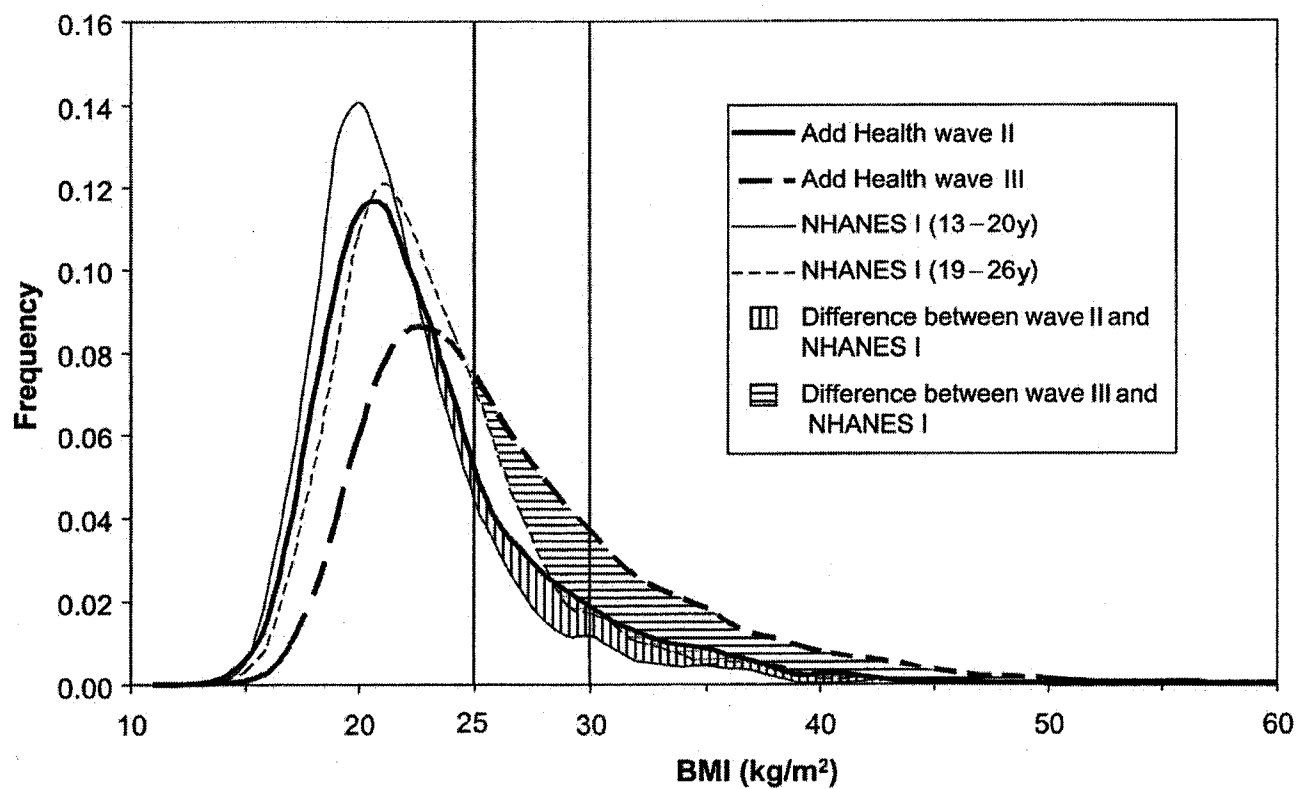
#### **1.3.1 Étude épidémiologique transversale**

Les premières années de la vie adulte sont une période inquiétante de gain de poids. La récente Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (2004) a démontré qu'au cours des 25 dernières années, le groupe ayant subi la plus forte augmentation d'IMC moyen était le groupe des moins de 35 ans (9). Au cours de cette période, la prévalence d'obésité chez les jeunes canadiens de 25 à 34 ans a plus que doublé, passant de 9% à 21%.

#### **1.3.2 Études épidémiologiques longitudinales**

Le suivi longitudinal des enquêtes de santé publique américaine (*NHANES Epidemiologic Follow-up Study*) a aussi démontré que la tranche d'âge où l'incidence de gain de poids majeur était la plus élevée était la période de 25 à 34 ans (11). Il y a plus de 10 ans, le *National Longitudinal Survey of Youth* (n=12 686) avait déjà souligné et identifié la période jeune adulte comme étant une étape déterminante dans le développement de l'obésité (12). Plus récemment, le *National Longitudinal Study of Adolescent Health* (n=13 030) a montré que la transition entre l'adolescence et l'âge adulte était associée à une réduction importante de l'activité physique et une incidence d'obésité de 12,7% sur 5 ans (13). En ajoutant à cela les 9,4% d'adolescents obèses qui le sont demeurés, la prévalence totale de l'obésité était de 22,1% dans ce groupe représentatif de jeunes adultes (19 à 26 ans). Cette même étude a aussi noté que seulement 1,6% des adolescents obèses ont réussi à diminuer leur IMC en dessous du seuil de 30 kg/m<sup>2</sup> et que seulement 8% des jeunes adultes participaient à des activités d'intensité modérée à élevée au moins 5 fois par semaine (14).

**Figure 1 : Distribution de la fréquence de l'IMC dans les études Add Health (suivi longitudinal 1996-2001) et NHANES (données transversales 1971-1974)**



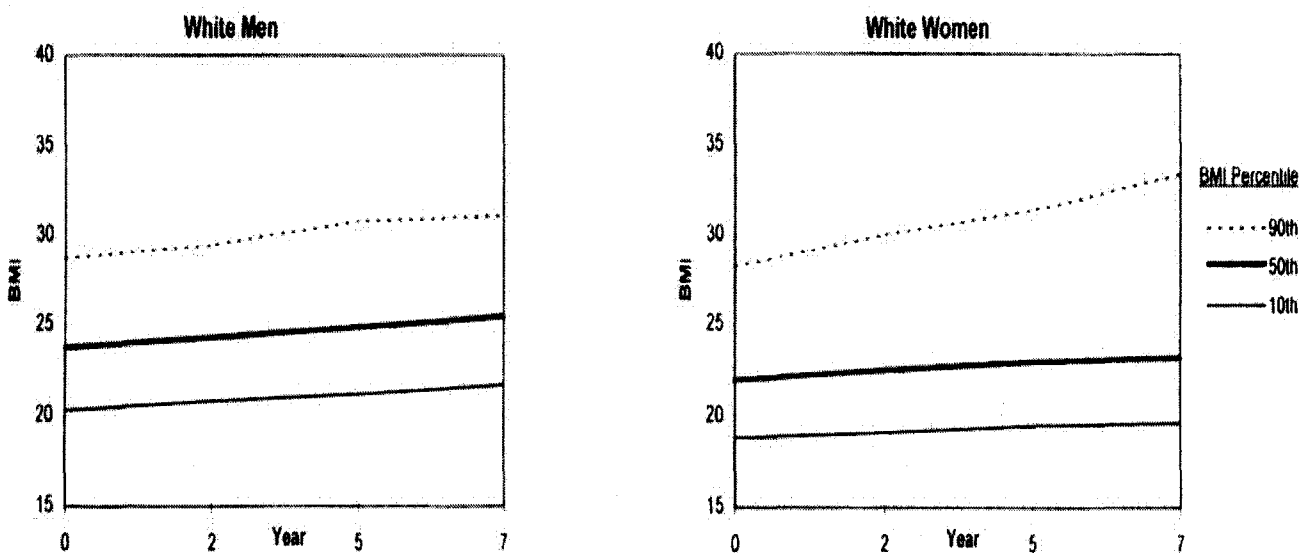
Tiré de Gordon-Larsen P, Adair LS, Nelson MC, Popkin BM: Five-year obesity incidence in the transition period between adolescence and adulthood: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *American Journal of Clinical Nutrition*.80(3):569-75, 2004 (13)

L'étude *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) a suivi de façon prospective 5115 jeunes adultes âgés de 18 à 30 ans à leur entrée dans l'étude (15). Dans leur population caucasienne, CARDIA a démontré un gain de poids moyen d'un peu plus de 0,7 kg par année ce qui correspondait à une prise de 7,7 kg chez les hommes et des 7,2 kg chez les femmes pendant les 10 premières années de suivi.

Le suivi de la cohorte à 15 ans a démontré que le gain de poids et un IMC élevé étaient fortement reliés au développement du syndrome métabolique (16) alors qu'une bonne forme physique était protectrice contre le développement du diabète et du syndrome métabolique (17). La plupart des cohortes suivies à long terme montrent que le gain de poids à l'âge adulte débute tôt dans la vingtaine, avec une pente un peu plus prononcée initialement, se poursuit de façon constante à travers les décennies suivantes, pour finalement ralentir lorsque la soixantaine approche (18). Si nous pouvions prévenir le gain de poids au tout début de l'âge adulte, nous pourrions prévenir plusieurs des complications métaboliques reliées à l'obésité, telles que le syndrome métabolique et le diabète.



**Figure 2 : Gain de poids moyen pour les hommes et femmes caucasiennes suivi sur les 7 premières années de CARDIA**



Tiré de Lewis CE, Smith DE, Wallace DD, Williams OD, Bild DE, Jacobs DR, Jr.: Seven-year trends in body weight and associations with lifestyle and behavioral characteristics in black and white young adults: the CARDIA study. *American Journal of Public Health*.87(4):635-42, 1997

(19)

## **1.4 Études épidémiologiques en milieu universitaire**

### **1.4.1 Études épidémiologiques transversales**

Le début des études collégiales ou universitaires est souvent une période décisive dans la vie de plusieurs personnes : ce temps correspond souvent au moment où les jeunes adultes quittent le foyer familial pour vivre de façon indépendante et doivent faire leur propres choix à propos de leur style de vie, leur alimentation, leurs moyens de transport, leurs activités physiques et sociales. En 1995, le *National College Health Risk Behavior Survey* a démontré que 35% des étudiants souffraient d'embonpoint ou d'obésité, que seulement 26% mangeaient au moins 5 portions de fruits ou légumes par jour et que la majorité n'était pas active physiquement de façon régulière (20).

### **1.4.2 Études épidémiologiques longitudinales**

Quelques études observationnelles longitudinales ont démontré que l'entrée aux études post-secondaires était associée à un gain de poids significatif (21-25) qui pouvait varier en moyenne entre un à deux kilogrammes pour la première année. Quelques auteurs ont attribué ce gain de poids à des facteurs alimentaires (fréquence des repas, collations riches en calories, aliments à densité calorique élevée mais faibles en nutriments) (25), pendant que d'autres pointaient plutôt du doigt la baisse et le manque flagrant d'activité physique (22). L'étude la plus récente d'une large cohorte (n=764) montrait une prise de poids pour la majorité (70%) des étudiants et une diminution importante de l'activité physique au cours des deux premières années d'étude (24).

Une cohorte historique d'universitaires a montré que l'IMC augmente progressivement pendant le suivi (5 à 40 ans) après l'entrée à l'université. Chez les sujets ayant un IMC normal initialement, la morbidité globale ainsi que celle liée à l'obésité étaient dépendantes et directement reliées à l'augmentation de l'IMC depuis l'admission à l'université. Cette

observation permettait aux auteurs d'affirmer que la prévention du gain de poids serait une intervention fondamentale pour la prévention des maladies futures (26). Une autre étude de suivi de cohortes d'étudiants suite à leur graduation a montré que le gain de poids augmentait le risque de diabète, même si les étudiants avaient un IMC normal à leur admission (27). D'autres suivis de cohortes semblables ont aussi démontré qu'un niveau élevé d'activité physique au cours des études post-secondaires était associé à un risque diminué de mortalité (28,29), de maladies cardio-vasculaires (30,31) et de cancers (32-36). Toutes ces observations suggèrent que l'adoption d'habitudes de vie saines pendant les premières années de la vie adulte a un impact important sur la santé future des individus.

## **1.5 Conséquences de l'obésité**

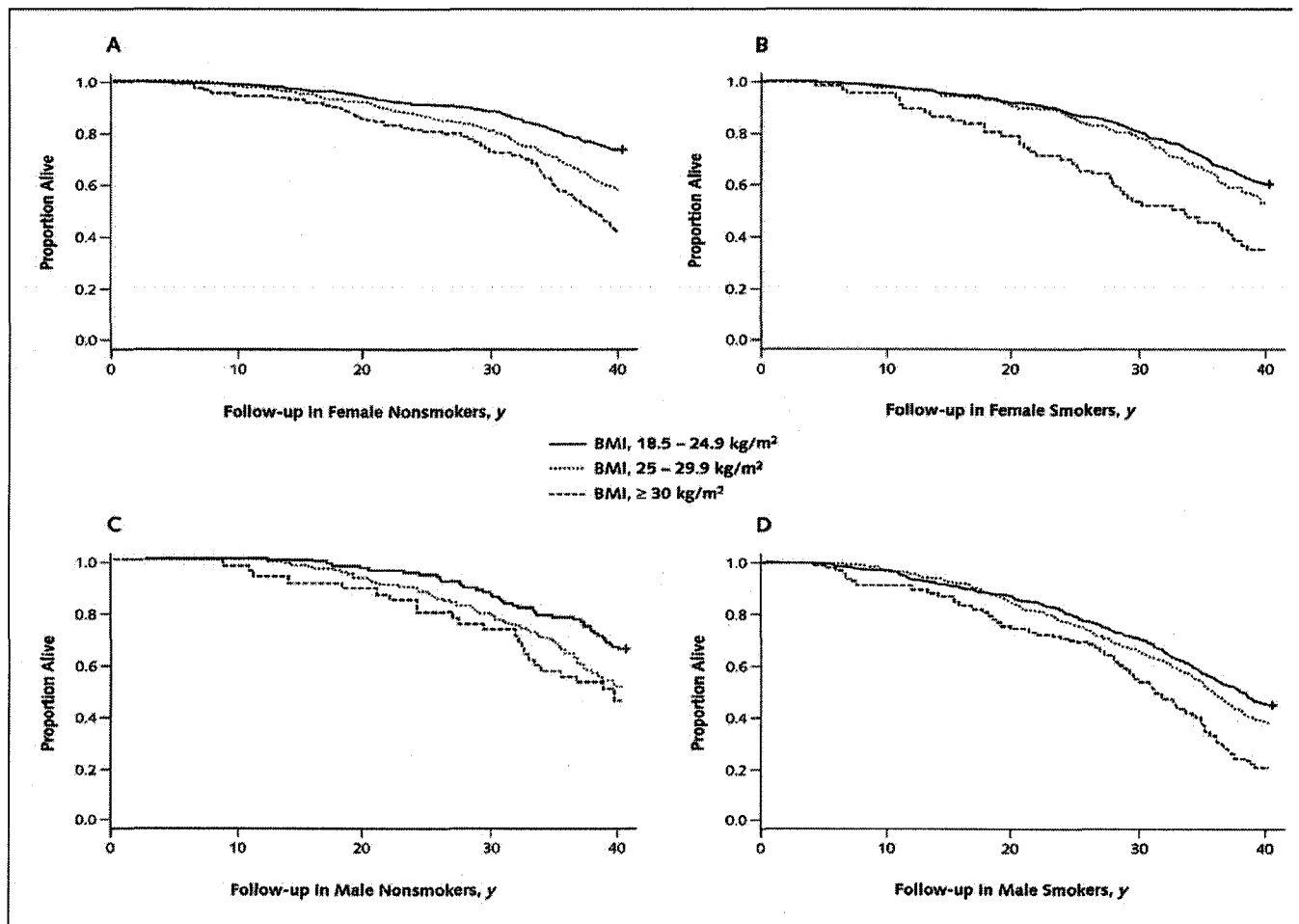
### **1.5.1 Maladies systémiques**

L'embonpoint et l'obésité sont associés à plusieurs co-morbidités et des conséquences néfastes pour la majorité des systèmes du corps humain (37,38): respiratoire (apnée du sommeil, syndrome restrictif), digestif (ulcères, stéatose hépatique, troubles de la vésicule biliaire), endocrinien (irrégularités menstruelles, troubles de la fertilité, complications de la grossesse), musculo-squelettique (arthrose, goutte) ainsi que psychologique (faible estime de soi, dépression). De plus, l'obésité est reliée à une incidence et à une mortalité accrue de la majorité des cancers (oesophage, colon et rectum, foie, vésicule biliaire, pancréas, rein, lymphome non-Hodgkinien, myélome multiple, prostate, sein, utérus, col utérin, et ovaire) (38). Toutes ces conditions reliées à l'obésité réduisent la qualité de vie des individus atteints (39,40).

### **1.5.2 Mortalité et morbidité cardiovasculaire**

De façon encore plus importante, l'obésité réduit l'espérance de vie globale (voir figure 3) (41). Un individu obèse à l'âge de 40 ans voit son espérance de vie réduite de 7 ans par rapport à un individu ayant un IMC normal (moins de 25 kg/m<sup>2</sup>). L'embonpoint et l'obésité augmentent aussi la mortalité cardio-vasculaire (42). En effet, faire de l'embonpoint est associé à plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaires incluant l'hypertension, la dyslipidémie, un état pro-inflammatoire et pro-coagulant, ainsi que le diabète de type 2 (43), tous des éléments qui font partie du syndrome métabolique. Individuellement ou en combinaison, ces facteurs augmentent donc le risque de maladies cardio-vasculaires et la mortalité associée à celles-ci (42).

Figure 3 : Courbes de survie selon l'IMC, présentées par sexe et statut tabagique dans une cohorte de 3457 participants du Framingham Heart Study (30-49 ans au départ).



Tiré de Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L, Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis; *Annals of Internal Medicine*.138(1):24-32, 2003 (41)

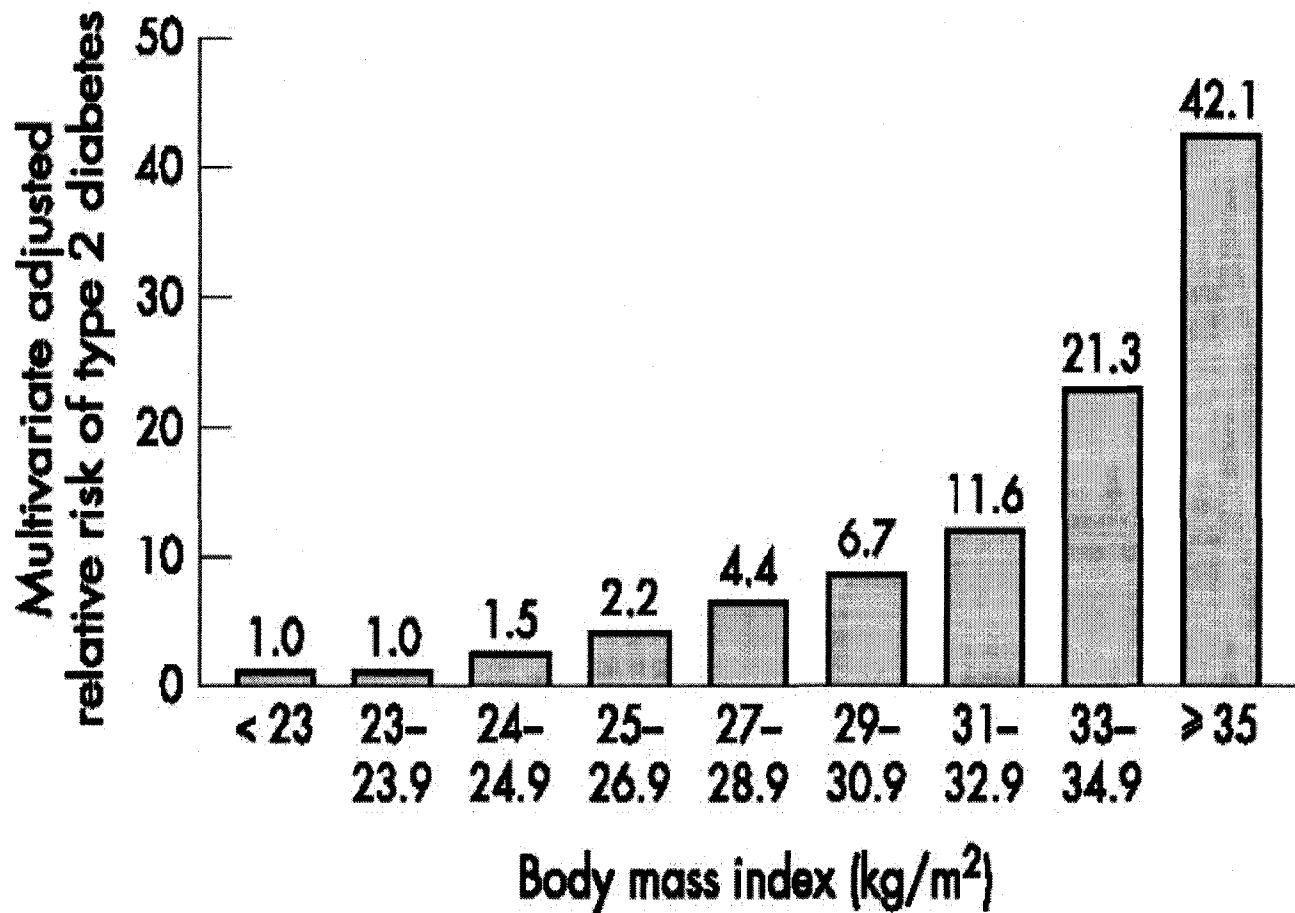
### 1.5.3 Diabète mellitus de type 2

L'épidémie d'obésité entraîne avec elle une épidémie de diabète. Chez les femmes comme chez les hommes, le risque de développer le diabète de type 2 augmente avec l'IMC (44-49). Par exemple, un homme présentant un IMC au dessus de 35 kg/m<sup>2</sup> voit son risque de diabète s'accroître de 40 fois comparativement à un homme ayant un IMC de 23 kg/m<sup>2</sup> (voir figure 4) (47).

L'obésité abdominale ou viscérale mesurée par le tour de taille ou par imagerie radiologique est aussi reliée à un risque accru de diabète, indépendamment de l'IMC (49,50). Même à l'intérieur des limites normales de l'IMC, le gain de poids est lui aussi associé à un risque plus élevé de diabète (47,51,52). L'association entre le surplus de poids et le développement de la résistance à l'insuline a été observé à tout âge, incluant chez les enfants (53), les adolescents (54) et les jeunes adultes (15). Lors de l'étude *Iowa Women's Health Study*, les jeunes femmes ayant pris du poids (environ 10 kg) entre 18 et 30 ans, et qui avaient un poids normal lors du début de l'étude, présentait un risque 6,6 fois plus élevé de développer du diabète que les femmes qui avaient maintenu leur poids normal (55). Il y a 15 ans, moins de 3% des nouveaux cas de diabète chez les moins de 18 ans étaient des cas de diabète de type 2. Aujourd'hui, près de 45% des nouveaux diagnostics de diabète chez les adolescents sont reliés à l'insulino-résistance induite par le surplus de poids (type 2) (56). Chez les jeunes adultes canadiens (25 à 34 ans), la prévalence du diabète a presque doublé entre 1996 et 2000 (57).

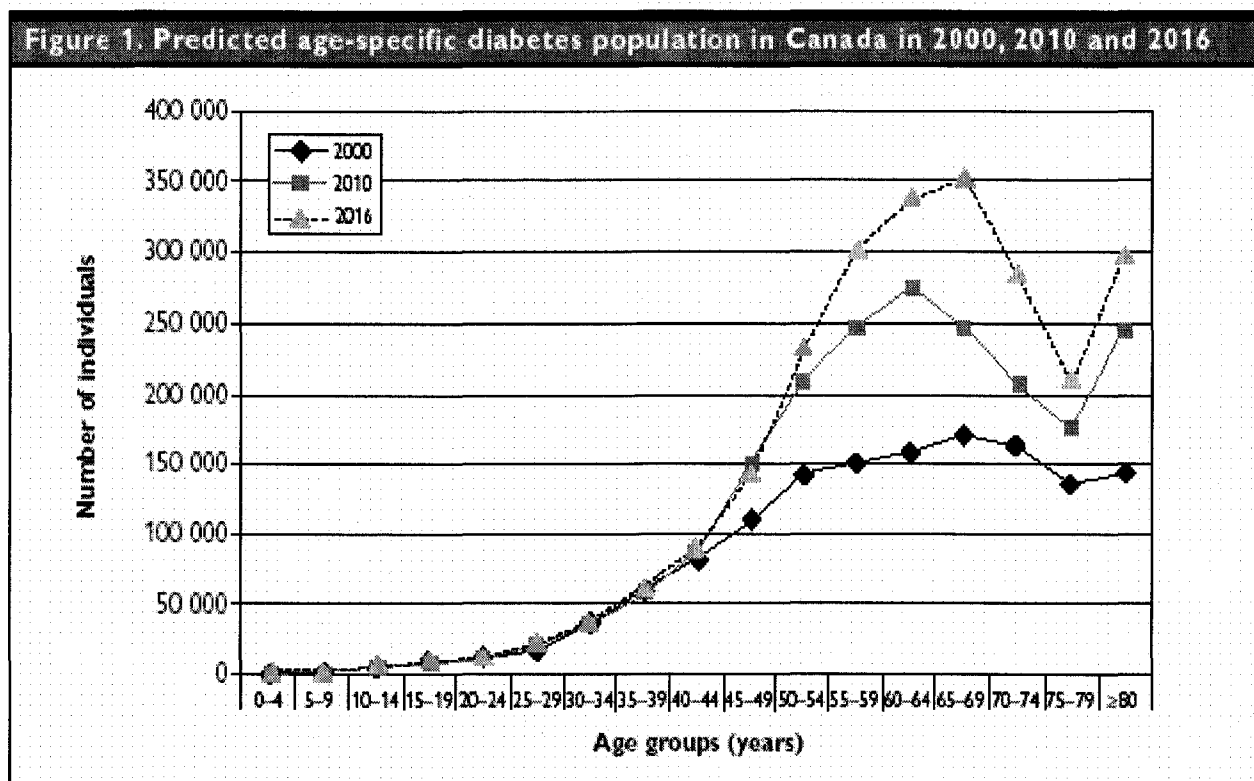
La progression de l'obésité et du diabète ne semble pas vouloir ralentir. Au Canada, on estime que la prévalence du diabète qui se situait à 1,4 million en 2000 atteindra 2,4 millions en 2016 (voir figure 5) (58).

Figure 4 : Risque relatif d'incidence de diabète selon l'IMC (hommes suivis pendant 5 ans)



Tiré de Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC: Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*.17(9):961-9, 1994 (47)

Figure 5 : Prédiction de la prévalence du diabète au Canada



Tiré de Arto Ohinmaa PhD, Philip Jacobs PhD, Scot Simpson PharmD MSc, and Jeffrey A. Johnson PhD. The Projection of Prevalence and Cost of Diabetes in Canada: 2000 to 2016.

*Canadian Journal of Diabetes* 2004;28(2):116-123. 2005. (58)



## **1.6 Physiologie du gain de poids**

L'obésité n'est pas un phénomène aigu. En effet, les individus obèses ont habituellement accumulé un surplus de poids sur une longue période couvrant plusieurs années et même plusieurs décennies. Par principe thermodynamique, le gain de poids se produit lorsque l'apport est plus grand que la dépense énergétique totale d'un individu de façon soutenue dans le temps. Récemment, beaucoup de recherches ont été effectuées afin de mieux comprendre les mécanismes de l'homéostasie énergétique, en particulier les voies neuro-endocriniennes qui régissent la prise alimentaire (59).

### **1.6.1 Signaux de satiété**

Les signaux de satiété sont des signaux qui sont envoyés afin de permettre la régulation aiguë de la prise alimentaire. Les critères pour qu'une hormone ou un peptide soit considéré comme un signal de satiété sont : l'ingestion d'aliments provoque une production de la substance; son action se produit sur une période assez courte pour influencer le repas en cours; l'administration exogène de la substance (à doses physiologiques) produit une diminution de l'apport alimentaire; le blocage ou le retrait de la substance augmente la prise alimentaire. Plusieurs substances qui influencent la satiété sont produites par des cellules entero-endocrines spécialisées localisées le long du système gastro-intestinal. Plusieurs hormones qui remplissent les critères pour être qualifiées de signaux de satiété ont déjà été identifiées (voir table 1) et plusieurs autres seront sûrement découvertes dans le futur (59).

Table 1  
Gastrointestinal hormones that affect satiety

Peptide	Effect on food intake
CCK	Decrease
GLP-1	Decrease
APO-AIV	Decrease
Enterostatin	Decrease
Bombesin/GRP	Decrease
Oxyntomodulin	Decrease
Gastric leptin	Decrease
Amylin	Decrease
PYY(3–36)	Decrease*
Ghrelin	Increase**

\* The ability of systemic PYY (3–36) to reduce food intake is controversial (see text).

\*\* Ghrelin is the only gastrointestinal hormone that increases food intake.

Tiré de Woods SC: Signals that influence food intake and body weight. *Physiology &*

*Behavior.86(5):709-16, 2005 (59)*

### 1.6.2 Signaux d'adiposité

Certaines hormones sont sécrétées proportionnellement aux réserves adipeuses d'un individu et ont une action au niveau du système nerveux central. L'insuline est produite par les cellules  $\beta$  du pancréas et possède des actions systémiques bien connues. Lorsque administrée directement dans le système nerveux central chez les animaux, l'insuline peut se lier à des récepteurs neuronaux et produire un effet anorexiant, donc diminuer l'apport alimentaire. La leptine est produite principalement par le tissu adipeux. Les niveaux plasmatiques de la leptine reflètent surtout la réserve énergétique entreposée dans le tissu adipeux mais répond aussi aux variations aiguës de la balance énergétique. De façon similaire à l'insuline, la leptine agit centralement comme agent anorexigène pour réduire l'apport alimentaire (59).

Bien que ces deux hormones soient théoriquement utiles pour réduire le gain de poids, de nombreuses études ont démontré que les individus obèses n'ont pas la réponse physiologique attendue correspondant aux taux circulants de ces hormones. En effet, malgré des taux plasmatiques élevés d'insuline et de leptine (reflétant une adiposité importante), les individus obèses ne réduisent pas spontanément leur apport alimentaire. Cette observation a amené plusieurs auteurs à émettre l'hypothèse que l'obésité est associée à un état de résistance centrale à l'effet de l'insuline et de la leptine (59).

### 1.6.3 Intégration centrale des signaux de satiété et d'adiposité (voir figure 6)

Le contrôle central de l'homéostasie énergétique se fait principalement au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus (59). Deux groupes de cellules sont connus pour participer à la régulation de la balance énergétique : les neurones produisant de la proopiomelanocortine (POMC) et les neurones produisant le neuropeptide Y (NPY) et le « agouti-related peptide » (AgRP). Les neurones POMC produisent la «  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone » ( $\alpha$ -MSH) qui se lie aux récepteurs de mélanocortine 3 et 4 (MC3R et MC4R) situés ailleurs dans le système

nerveux central afin de réduire l'apport calorique. Au contraire, le AgRP est un antagoniste des MC3R et MC4R et donc stimule la prise d'aliments. Le NPY agit sur les récepteurs Y pour stimuler l'apport alimentaire.

Le noyau arqué est un centre important de l'intégration des signaux d'adiposité et de satiété pour ensuite moduler la production des différents neuro-transmetteurs. Les neurones du noyau arqué possèdent des récepteurs à l'insuline et à la leptine et leur activité est également modulée par le glucose et les acides gras à longues chaînes, les substrats énergétiques les plus importants. De plus, le noyau arqué reçoit l'information des signaux de satiété par l'entremise du tronc cérébral qui reçoit des influx d'origine gastro-intestinale via le nerf vague (59).

#### 1.6.4 Interactions des signaux d'adiposité et de satiété

De plus en plus d'évidences soulignent l'interaction des signaux d'adiposité avec les signaux de satiété. Par exemple, après une restriction calorique et une perte de poids, la sécrétion d'insuline et de leptine diminue tel qu'attendu. La diminution des signaux d'adiposité au niveau de l'hypothalamus diminue alors la sensibilité aux signaux de satiété et par conséquent tend à augmenter la quantité d'aliments ingérés lors d'un repas (59).

L'inverse pourrait aussi être attendu, les individus ayant consommé plus d'aliments et ayant pris du poids récemment ayant des signaux d'adiposité plus élevés et une sensibilité aux signaux de satiété plus grande. Malheureusement, les influences environnementales actuelles (portions toujours plus grandes, aliments riches et denses en calories, alimentation rapide, contexte social, etc.) ont probablement beaucoup d'impact sur nos choix alimentaires et sur la quantité de calories ingérées à chaque repas. La balance énergétique si finement régulée en théorie est grandement influencée par nos choix (alimentation et activité physique) en pratique.

## Figure 6 : Intégration des signaux de satiété et d'adiposité qui participent à l'homéostasie énergétique

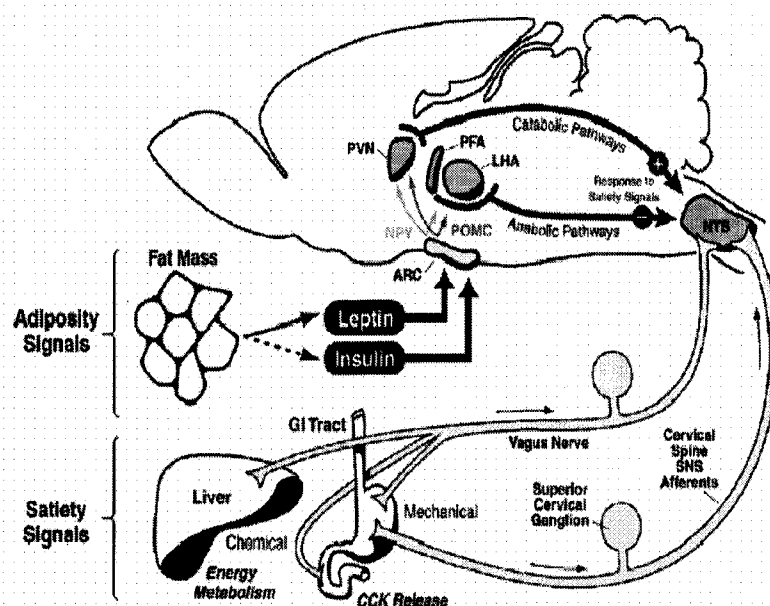


Fig. 1. Model summarizing different levels of control over energy homeostasis. During meals, signals such as CCK or distension of the stomach that arise from the gut (stomach and intestine) trigger nerve impulses in sensory nerves traveling to the hindbrain. These satiety signals synapse with neurons in the nucleus of the solitary tract (NTS) where they influence meal size. Signals related to body fat content such as leptin and insulin, collectively called adiposity signals, circulate in the blood to the brain. They pass through the blood-brain barrier in the region of the arcuate nucleus (ARC) and interact with neurons that synthesize proopiomelanocorticotropin (POMC) or NPY and AgRP (NPY). These neurons in turn project to other hypothalamic areas including the paraventricular nuclei (PVN) and the lateral hypothalamic area (LHA). The net output of the PVN is catabolic and enhances the potency of satiety signals in the hindbrain. The net output of the LHA, on the other hand, is anabolic, suppressing the activity of the satiety signals. In this way body fat content tends to remain relatively constant over long intervals by means of changes of meal size (from 1).

Tiré de Woods SC: Signals that influence food intake and body weight. *Physiology &*

*Behavior.* 86(5):709-16, 2005 (59)

### 1.6.5 Dépense énergétique et gain de poids

L'autre composante de l'équation du gain de poids est la dépense énergétique. Logiquement, si on dépense autant d'énergie qu'on en consomme, on devrait garder un poids stable. Plusieurs chercheurs se sont penchés sur les différentes composantes de la dépense énergétique totale quotidienne, de leurs déterminants, ainsi que leur influence sur le gain de poids et l'obésité. Ce sujet reste tout de même un sujet très controversé dans la littérature actuelle.

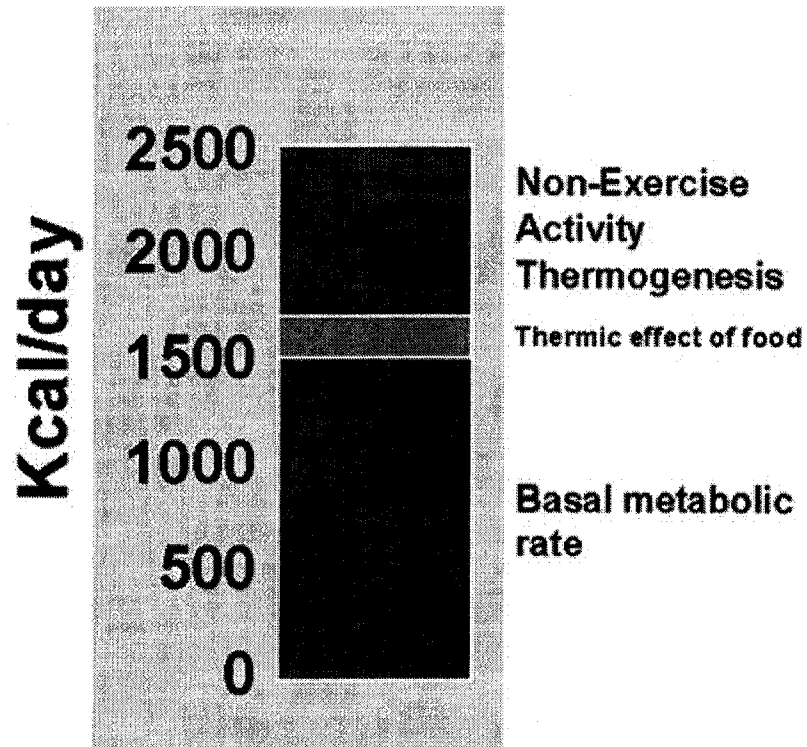
La dépense énergétique totale quotidienne se divise habituellement en trois composantes : le niveau métabolique de base (*basal metabolic rate* - BMR), l'effet thermique de la digestion (*thermic effect of food* - TEF) et la thermogenèse liée aux activités (figure 7). Le niveau métabolique de base correspond à la dépense énergétique d'un individu au repos, en position couchée. Il peut être calculé de façon très précise et valide par calorimétrie indirecte (60). Chez les individus sédentaires, il représente environ 60% de la dépense énergétique totale et se prédit assez bien à partir de la masse maigre. L'effet thermique de la digestion contribue pour 6 à 12% de la dépense énergétique totale quotidienne. Le reste de l'énergie totale dépensée correspond donc à la thermogenèse liée aux activités (60).

La méthode la plus fiable pour mesurer la dépense énergétique totale quotidienne utilise l'eau doublement marquée. L'estimation de la dépense énergétique totale par la technique de l'eau doublement marquée est basée sur le taux de production métabolique du dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ). L'eau doublement marquée est constituée d'isotopes stables de l'eau ( $^2\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{H}_2^{18}\text{O}$ ). La dose administrée sous forme liquide est calculée selon le poids des sujets. Pendant plusieurs jours, l'excrétion urinaire des isotopes sous forme d' $\text{H}_2\text{O}$  et de  $\text{CO}_2$  est retracée par spectrométrie de masse. La consommation d'oxygène ainsi que la dépense énergétique totale sont extrapolées à partir d'équations établies (61).

La dépense énergétique totale est très variable d'un individu à l'autre, même pour des individus de poids et taille semblables. Puisque le niveau métabolique de base dépend de la masse maigre et que l'effet thermique de la digestion correspond à un faible pourcentage de la dépense totale, la thermogénèse reliée aux activités constitue la principale variante expliquant la différence de dépense énergétique totale entre deux individus d'IMC semblables (60).

La thermogénèse reliée aux activités se divise en deux composantes : la dépense énergétique reliée à l'exercice et la thermogénèse reliée aux activités qui ne sont pas de l'exercice structuré (*Non-exercise activity thermogenesis* - NEAT). L'exercice est défini comme une activité physique ayant pour but de développer ou de maintenir des capacités physiques (par exemple, pratiquer un sport ou s'entraîner dans un club). La thermogénèse non reliée à l'exercice inclut toutes les activités de la vie quotidienne telles qu'aller au travail, préparer un repas, travailler à l'ordinateur, taper du pied, etc. Elle correspond donc à la majorité de l'excédent de dépense énergétique d'un individu lorsqu'il n'est pas au repos (figure 8). Cette dépense énergétique est donc largement dépendante du type d'occupation, des moyens de transport et des choix des activités de loisirs d'un individu (60).

**Figure 7 : Composantes de la dépense énergétique quotidienne chez un adulte sédentaire**



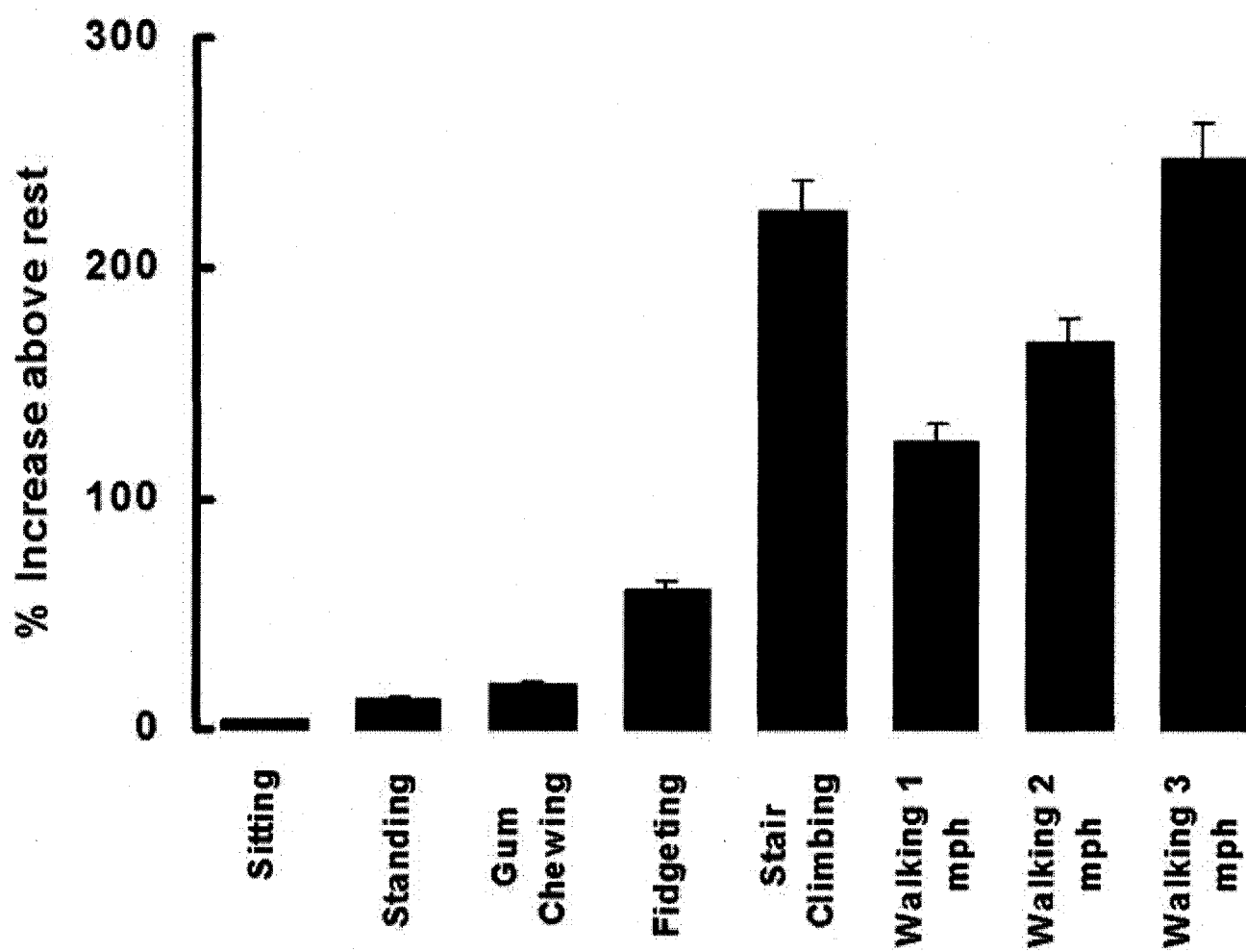
Tiré de Levine JA, Vander Weg MW, Hill JO, Klesges RC: Non-exercise activity thermogenesis: the crouching tiger hidden dragon of societal weight gain. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*.26(4):729-36, 2006 (60)



Il a été observé que les individus obèses ont une dépense énergétique non reliée à l'exercice plus basse que les individus de poids normal (figure 9). Ces observations sont cependant transversales et ne nous permettent pas de tirer des conclusions de cause à effet (62).

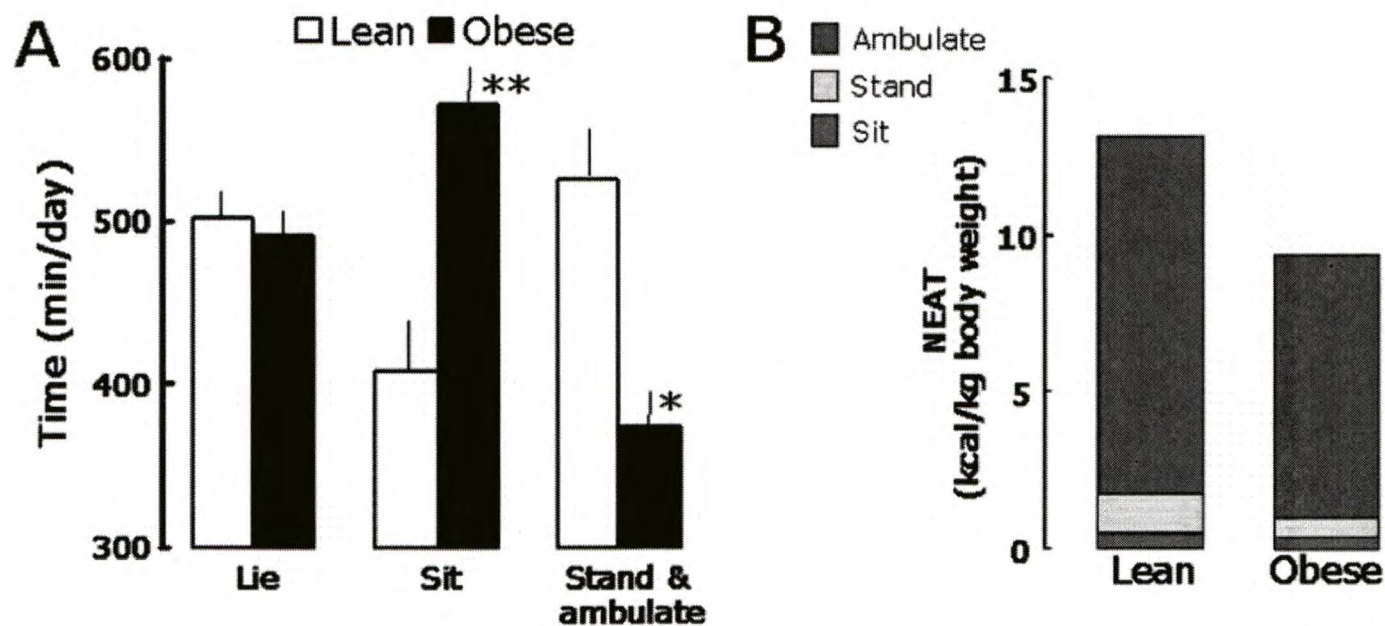
La quantité d'énergie dépensée sous forme d'activité non structurée pourrait être une des raisons qui contribue à l'épidémie d'obésité actuelle. Notre environnement est de plus en plus urbanisé et mécanisé. Nos choix de tous les jours ont probablement une grande influence sur notre balance énergétique, que ce soit au niveau de la dépense ou des apports. Beaucoup d'intérêt est présentement porté vers les déterminants spécifiques du gain de poids dans nos comportements.

Figure 8 : Dépense énergétique au-dessus du niveau métabolique de base pour différentes activités



Tiré de Levine JA, Vander Weg MW, Hill JO, Klesges RC: Non-exercise activity thermogenesis: the crouching tiger hidden dragon of societal weight gain. [Review] [46 refs]. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*.26(4):729-36, 2006 (60)

Figure 9 : Quantité de temps (A) et dépense énergétique (B) des composantes de la thermogenèse non reliée à l'exercice (NEAT) pour des individus minces ou obèses.



Tiré de Levine JA, Vander Weg MW, Hill JO, Klesges RC: Non-exercise activity thermogenesis: the crouching tiger hidden dragon of societal weight gain. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*.26(4):729-36, 2006 (60)

## **1.7 Comportements reliés à la balance énergétique**

### **1.7.1 Comportements associés avec le gain de poids**

Les études observationnelles prospectives sur des populations nous permettent d'établir des liens entre les comportements et le gain de poids. L'étude *Cancer Prevention Study II* a démontré que la consommation de viande ainsi que la cessation du tabac étaient associées à une augmentation de l'IMC (63). Dans l'étude *Health Professionals Follow-up Study*, l'augmentation du tour de taille était reliée à la prise de gras *trans*, à la cessation du tabac ainsi qu'à une augmentation du temps passé devant la télévision (64). Un faible niveau d'activité physique est habituellement associé à un risque de gain de poids plus important (65).

### **1.7.2 Comportements associés avec un maintien du poids santé**

Plusieurs études et revues ont souligné l'importance de l'activité physique dans la prévention du gain de poids, surtout dans les populations ayant un surpoids (65-69). D'autres encore ont démontré que l'alimentation riche en fibres (70), la consommation élevée de fruits et légumes (71) ou la prise de produits laitiers faibles en gras (72,73) pouvaient aider à garder un poids stable. Le défi est maintenant de trouver des moyens simples et efficaces afin d'instaurer ces bonnes habitudes au quotidien, si possible aussitôt que la vie adulte débute, afin de prévenir le lent et insidieux gain de poids si prévalent dans notre population actuellement.

## **1.8 Études de prévention**

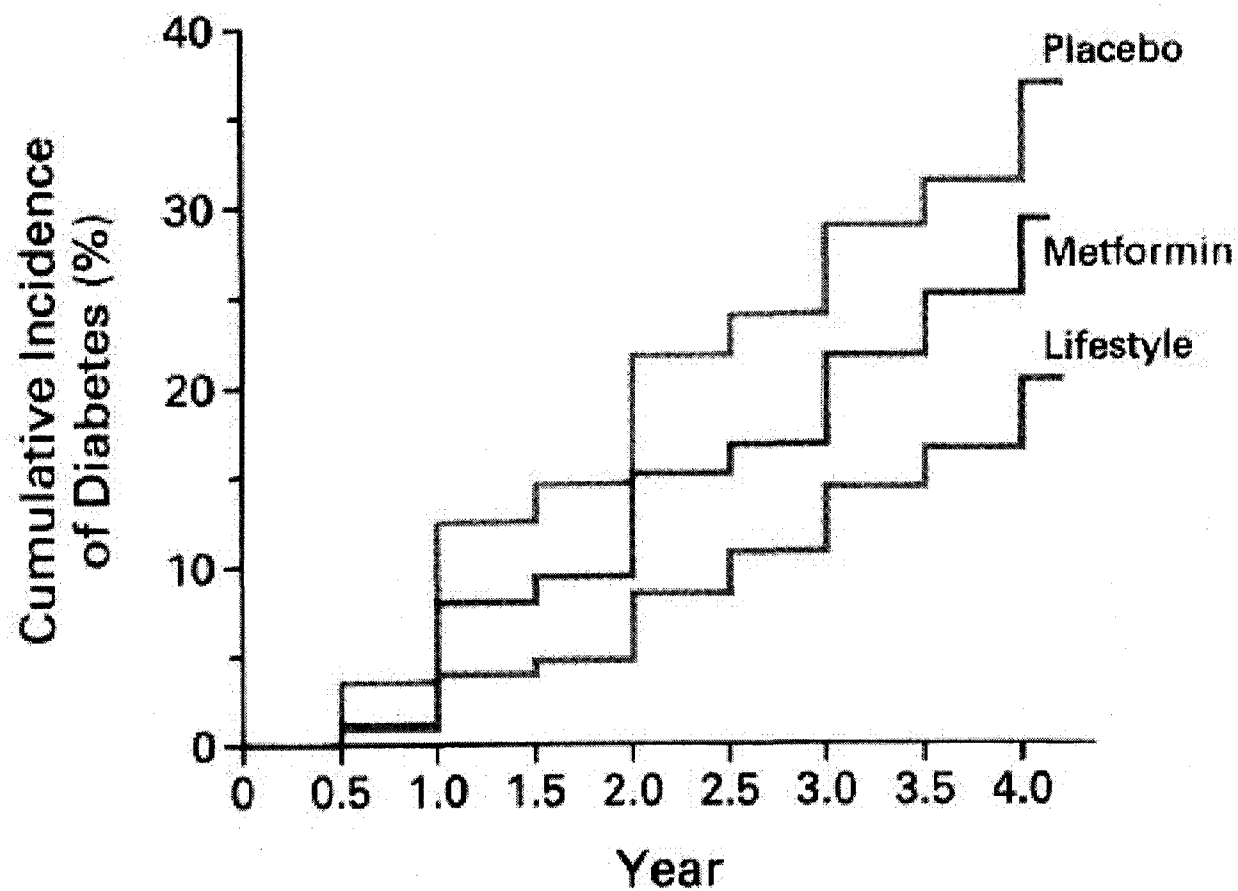
### **1.8.1 Recommandations des comités de santé publique**

Face à l'épidémie actuelle d'obésité et aux nombreux problèmes de santé qui y sont reliés, les comités de santé publique nationaux (*US Task Forces* (43) et *Canadian Task Forces* (37)) et internationaux (Organisation mondiale de la santé (74)) tentent de sensibiliser la communauté scientifique ainsi que la population générale à l'importance de la prévention. Le comité *International Obesity Task Forces* (IOTF) a conclu que la prévention du gain de poids serait plus facile, moins coûteuse et plus efficace que de traiter l'obésité une fois établie (75).

### **1.8.2 Études de prévention du diabète dans les populations à haut risque**

Nous savons que les interventions basées sur les changements d'habitudes de vie peuvent prévenir l'apparition de près de 60% des cas de diabète de type 2 chez les individus à haut risque (intolérants au glucose) grâce aux études *Finnish Diabetes Prevention Study* (76), *Da Qing Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Study* (77), et du *Diabetes Prevention Program* (DPP) (voir figure 7) (78).

Figure 10 : Incidence cumulative de diabète de type durant l'étude DPP



Tiré de Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*.346(6):393-403, 2002. (78)

Les participants à l'étude DPP qui ont reçu l'intervention intensive ont amélioré leurs habitudes de vie et ont aussi diminué plusieurs de leurs facteurs de risque cardio-vasculaire (79), ce qui a entraîné une diminution de l'incidence du syndrome métabolique (80) comparativement au groupe témoin. De plus, l'étude DPP a démontré que malgré une approche individualisée et coûteuse, l'intervention était rentable (*cost-effective*) (81).

Plusieurs autres études ont tenté de démontrer un bénéfice des changements d'habitudes de vie mais avec des interventions moins intensives et plus facilement applicables à une grande population. Au Canada, le *First-Step Program* vise à augmenter l'activité physique par l'utilisation de podomètres. Le programme a d'abord été démontré efficace dans une population diabétique (82) et il est maintenant adapté de pour être implantée dans différentes populations telles que les individus ayant un surplus de poids, les milieux de travail, les écoles, etc. (83). Ici même au Centre de recherche clinique Etienne-Le Bel (CRCEL) du CHUS, l'équipe de l'Unité d'Enseignement, de Traitement et de Recherche sur l'Obésité (UETRO) conduit des projets chez des populations à risques élevés (intolérants au glucose ou syndrome métabolique) pour objectiver l'efficacité d'une clinique multidisciplinaire spécialisée ou même de cours de groupe (84).

Nous savons que la prévention du diabète de type 2 chez les individus à haut risque est possible au sein de notre système de santé et pourrait avoir des retombées significatives. Cependant, si nous pouvions prévenir le gain de poids et ainsi le développement de l'obésité, nous aurions un impact encore plus grand sur la santé de notre population. La question est maintenant : comment pouvons-nous implanter des moyens simples et efficaces pour stimuler l'adoption de saines habitudes de vie dans une population générale et prévenir le gain de poids habituel, progressif et insidieux qui s'observe au cours de la vie adulte?

### 1.8.3 Étude de prévention primaire de l'obésité

Quelques études à grande échelle ont été réalisées dans le passé mais malheureusement sans grand succès. L'étude *Pound of Prevention Study* était une étude randomisée, contrôlée dans laquelle l'intervention consistait en des lettres éducatives envoyées aux résidents de certaines communautés du Minnesota et mettant l'emphase sur 5 messages clés: se peser régulièrement, consommer plus de fruits, consommer plus de légumes, diminuer la consommation d'aliments riches en gras, et augmenter l'exercice (85). Le seul comportement ayant changé de façon significative après 3 ans fut de se peser plus régulièrement. Les participants ont pris en moyenne 1,7 kg au cours de l'étude et aucune différence entre les groupes (intervention et témoin) n'a été notée sur le gain de poids (85). Les auteurs ont suggéré, en conclusion de leur étude, que pour changer les comportements, il serait préférable d'implanter une intervention plus intensive que le simple envoi d'information.

### 1.8.4 Étude de prévention des facteurs de risque cardiovasculaires

En Californie, le *Stanford Five-City Project* voulait diminuer les facteurs de risque, le développement et la mortalité des maladies cardio-vasculaires. Les habitants de deux villes ont reçu l'intervention et ceux de trois villes servaient de témoin. L'intervention utilisait la diffusion d'information par les médias de masse et par des programmes d'éducation s'adressant directement au public général mais aussi aux professionnels de la santé afin que le programme puisse être repris et soutenu par les organisations locales par la suite. Après 6 ans d'intervention et 3 ans de suivi, les habitants des villes ayant reçu l'intervention ont démontré quelques bénéfices au niveau de certains facteurs de risque (pression artérielle, index global de risque de maladies cardiovasculaires), mais aucun bénéfice sur la prévention du gain de poids (86). Il faut noter par contre que les villes témoins avaient bénéficié d'information provenant de plusieurs autres sources externes (sensibilisation grand public par l'*American Heart Association* et autres



organisations) au cours des mêmes années puisque les connaissances à propos des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires avaient grandement augmenté dans l'ensemble des villes à l'étude.

#### 1.8.5 Études de prévention primaire dans la population pédiatrique

La prévention primaire est aussi un sujet d'actualité auprès des populations pédiatriques. Plusieurs programmes scolaires ont été introduits afin d'aider les enfants à adopter des habitudes de vie saines le plus tôt possible. Malheureusement, à ce jour, même si certains programmes ont réussi à changer quelques habitudes à l'école, la plupart n'ont pas démontré de succès pour diminuer le gain de poids superflu ou l'incidence d'obésité infantile (87). Récemment, le programme *One Step, One Bite at a Time*, adapté du *First Step Program*, a été débuté dans des écoles de l'Alberta (83) et les résultats devraient être disponibles d'ici la fin de l'année 2006. Face aux insuccès répétés des programmes scolaires, la plupart des auteurs ont conclu que l'environnement familial avait une influence plus grande que l'école sur la santé globale des enfants. Par contre, les programmes scolaires offrent plusieurs avantages comme celui d'atteindre une grande population captive. Si cet auditoire facile d'approche avait une plus grande emprise sur ses choix à domicile, l'impact des programmes scolaires serait probablement beaucoup plus significatif.

Aux États-Unis, le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) a publié en 2005 un rapport sur les stratégies de santé publique ayant pour but de prévenir et de contrôler l'obésité dans les écoles et les milieux de travail (88). Le rapport conclut que les preuves fournies par la littérature actuelle sont insuffisantes pour recommander des interventions chez les enfants et les adolescents dans les écoles. Le rapport a aussi souligné l'absence d'études de qualité en prévention primaire auprès de la population étudiante au niveau collégial et universitaire. Ce travail s'inscrit dans ce contexte et tente de répondre à cette question cruciale.

## **2. HYPOTHÈSES ET OBJECTIFS**

### **2.1 Hypothèse générale**

Nous avons émis l'hypothèse qu'un programme d'éducation et de motivation à prendre de bonnes habitudes de vie pourrait prévenir le gain de poids chez les jeunes adultes entrant à l'université.

### **2.2 Objectifs**

#### **2.2.1 Objectif primaire**

Observer l'effet de l'intervention sur le changement de poids dans les deux groupes

#### **2.2.2 Objectifs secondaires**

1) Observer l'effet de l'intervention sur les paramètres secondaires :

- Autres mesures anthropométriques (tour de taille, masse maigre et non-maigre)
- Niveau d'activité physique
- Capacité physique
- Apport nutritionnel
- Bilan lipidique
- Pression artérielle

2) Observer les corrélations entre la variation de poids et les paramètres mesurés dans l'ensemble de la cohorte (groupes intervention et témoin confondus)

- Mesures anthropométriques
- Niveau d'activité physique
- Capacité physique
- Apport nutritionnel
- Bilan lipidique
- Pression artérielle

### **3. ARTICLE**

#### **3.1 Résumé en français de l'article soumis à *INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY***

**Objectif :** Cette étude a pour but de démontrer qu'un programme d'intervention visant à prendre et maintenir de bonnes habitudes de vie peut prévenir le gain de poids habituellement observé lors des premières années d'étude universitaire.

**Méthode:** Nous avons mené une étude contrôlée auprès de 115 étudiants recrutés à la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé de l'Université de Sherbrooke. Les participants furent randomisés en deux groupes: intervention par des ateliers en petits groupes; ou sans intervention (témoin). Des mesures anthropométriques, un questionnaire d'activité physique, un test de capacité physique, un journal alimentaire ainsi que des prises de sang ont été faits à des intervalles réguliers au cours des deux années de l'étude.

**Résultats :** Tel qu'attendu, le groupe témoin a pris du poids, surtout au cours de la première année, pendant que le poids du groupe intervention est resté stable et a même légèrement diminué au cours des deux ans. La différence de poids entre les deux groupes se situe à 1,3kg à 24mois ( $P=0,04$ ). Le groupe intervention s'est distingué statistiquement du groupe témoin dans ses variations de l'indice de masse corporelle (IMC) ( $P=0,01$ ), de sa consommation d'alcool ( $P=0,004$ ) et de niveaux de triglycérides ( $P=0,04$ ). Dans l'ensemble de la cohorte, le changement de poids étaient corrélé avec les variations de l'IMC, du tour de taille, de la masse maigre et non-maigre, de la capacité physique, ainsi que de la majorité des paramètres du bilan lipidique.

**Conclusion :** Cette étude prospective, randomisée et contrôlée démontre qu'une intervention peut efficacement prévenir le gain de poids dans une population de jeunes adultes de poids normal. Même un gain de poids modeste tel qu'observé ici a des impacts sur le profil lipidique. La prévention de ce gain de poids pourrait être associée à des bénéfices majeurs à long terme sur la santé de notre population.

**3.2 Article soumis à INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY**

**Prevention of weight gain in young adults through a  
seminar-based intervention program**

Marie-France Hivert<sup>1</sup>, Marie-France Langlois<sup>1</sup>, Pierre Bérard<sup>2</sup>, Jean-Pierre  
Cuerrier<sup>2</sup> and André C. Carpentier<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Department of Medicine, Division of Endocrinology*

*Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé*

*Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, and*

*<sup>2</sup>the Faculty of Sports and Physical Education,*

*Université de Sherbrooke, Québec, Canada*

**Running Title:      Prevention of weight gain in young adults**

**Address correspondence to:**

Dr. André Carpentier  
Division of Endocrinology  
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke  
Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4  
Tel:(819) 564 5244  
Fax:(819) 564 5292

**E-mail: [andre.carpentier@usherbrooke.ca](mailto:andre.carpentier@usherbrooke.ca)**

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE:** Prevention would be the ideal public health strategy to face the current obesity epidemic. Adoption of healthy lifestyles during the first years of college or university could prevent the onset of weight gain associated with this period of acquired independence and eventually decrease the incidence of obesity.

**DESIGN:** Randomized-controlled trial over a period of 2 years, received an educational/behavioral intervention (small group seminars) designed to help maintain a healthy lifestyle or no specific intervention (control group).

**SUBJECTS:** 115 non obese freshmen in a Faculty of Medicine.

**MEASUREMENTS:** Anthropometric measurements, physical activity level, fitness level, food intake and lipid profile were recorded at predetermined intervals.

**RESULTS:** The control group gained weight while the intervention group lost a slight amount of weight over two years. The difference between the two groups was 1.3 kg at the end of follow-up, the trend of weight gain differing between the two groups during the 2-year intervention period ( $P = 0.04$ ). There was no detectable difference in fitness, physical activity level or total caloric intake between the two groups during follow up. However, plasma triglyceride levels increased in the control group and decreased in the intervention group ( $P = 0.04$ ).

**CONCLUSION:** In this randomized-controlled trial, a small-group seminar educational/behavioral intervention successfully prevented weight gain in normal weight young healthy university students. Such small absolute changes in body composition and lipid profile, if maintained over a prolonged period, could result in significant long term health benefits for the general population (ClinicalTrial.gov registration number: NCT00306449).

**KEY WORDS:** Weight gain, Prevention, Obesity, Triglycerides, Clinical trials.

## INTRODUCTION

In the face of the current worldwide obesity epidemic (6), the International Obesity Task Force (IOTF) concluded that prevention of weight gain would be less costly and more effective than treating obesity once it has established (75). Both the National Longitudinal Survey of Youth (12) and the National Longitudinal Study of Adolescent Health (13) have confirmed significant and rapid weight gain during the early years of adulthood. The CARDIA study (15) revealed an average rate of weight gain of more than 0.7 kg per year over a span of 10 years in young Caucasian adults aged 18 to 30. Significant weight gain begins during the early twenties, continues throughout adulthood, and slows down when people approach their sixties (18).

Previous large-scale, community-based intervention programs for primary prevention of obesity (85) and promotion of cardiovascular health (86) have failed to demonstrate a sustained benefit on body weight. Interventions in school-aged children (9) also have had limited success, and a recent report from the Center for Disease Control and Prevention underscored the absence of well-structured prevention programs among college students (88). The 1995 National College Health Risk Behavior Survey showed that i) 35% of students were overweight or obese, ii) only 26% were eating 5 servings of fruits and vegetables per day and iii) the majority were not involved in regular exercise (20). The first years in college are associated with significant weight gain (21-25) ranging from one to two kilograms per year on average. Moreover, alumni observational cohort studies demonstrated that weight gain during the college years increases the risk of obesity-related morbidity (26) and diabetes (27), even if they had a normal weight at admission.

We hypothesized that a small group, seminar-based educational and behavioral program aimed at improving lifestyle would prevent the usual weight gain observed in young university students. Our objective was to explore the efficacy of such a program in newly admitted undergraduate students at the *Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke* (FMSSUS).

## METHODS

This study was designed as a pilot randomized, prospective, controlled trial. Informed written consent was obtained from all participants and the protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of the *Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke*. Eligibility criteria included being a full-time, first or second year student at the FMSSUS, having left parental home for less than two years and a body mass index (BMI) between 18 and 30 kg/m<sup>2</sup>. Exclusion criteria included any medical condition, regular use of any medication except oral contraceptives, and either being pregnant or planning a pregnancy during the 2 years of the study. We recruited participants by written advertisements, notices in lecture rooms and information tables in corridors of the FMSSUS amongst two incoming student cohorts in September 2002 and 2003. No financial incentive was offered to the participants. Block randomization according to gender and tertile of BMI of each participant to either the control (no intervention) or intervention (small group seminars) group was performed once the entire cohort was recruited at the beginning of each academic year using computer-generated numbers. One investigator enrolled all the study participants and another that had no contact with the participants generated the allocation sequence.

### **Intervention (figure 1)**

A multidisciplinary team including endocrinologists, a physical education specialist and a dietician designed the intervention that was delivered by an endocrinology resident and a physical education graduate student. Small-group interactive seminars of approximately 45 minutes were offered every two weeks for the first two months of the academic calendar and every month thereafter for the remaining two years (a total of 23 seminars over 2 years). The first three seminars were aimed at increasing knowledge on: weight gain and its complications, national dietary recommendations (Canadian Food Guide) and exercise categories, expected benefits and recommendations for the maintenance of health. The remaining seminars were designed to introduce behavioral modification

methods using discussion on problem-solving, goal-setting and monitoring strategies. Some seminars focused on behavioral strategies to maintain a healthy lifestyle during specific periods such as final exams, holidays, winter and vacations. The monitors themselves as well as older students successful at keeping an active lifestyle were offered as role models to promote a positive image of a healthy lifestyle. Compliance with the intervention was defined as attending at least 60% of the seminars.

### **Outcome measures**

The primary outcome was the effect of the intervention on change in weight and BMI over the two years of follow up. Secondary outcomes included the effect of the intervention on change in waist circumference, lean body mass, blood pressure, plasma lipid profile, physical activity level, fitness level and food intake. Other secondary outcomes were to assess the relationship between weight change over two years and change in other anthropometric, self reported physical activity, food intake, lipid levels, and fitness. All anthropometric measurements were performed at the Clinical Research Centre of the *Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke* at baseline, 3, 6, 12, 18 and 24 months by the same trained personnel in both intervention and control groups. Participants were asked to come early in the morning after a 12-hour fast. Weight and height were measured using a calibrated scale (to the nearest 0.1 kg) and a stadiometer (to the nearest 0.001 m), respectively, in light indoor clothing and without shoes. Waist circumference was measured with a flexible tape midway between the last rib and iliac crest, at the end of a normal expiration. Lean body mass was measured by standing electrical bioimpedance (Tanita weight scale model TBF-300A). Blood pressure and pulse rate were recorded at baseline and at the end of the study following a five-minute rest period in the sitting position with an average of three measurements recorded for each subject. Total plasma cholesterol, triglycerides (enzymatic assays – Ortho Diagnostics, Vitros 950) and HDL-cholesterol (HDL direct – Beckman) were measured at baseline and at two years of follow up. At baseline, one and two years, the leisure physical activity level was assessed by a questionnaire (Canadian Fitness Survey questionnaire (89)) and fitness



capacity (estimated  $\text{VO}_2$  max) was measured using the step test of the Canadian Home Fitness Test that can be conveniently used in healthy individuals (90). Standard 3-day food diaries were completed every year to evaluate total calorie and macronutrient intake. The participants received an instruction sheet to help them fill each food diary. A dietician reviewed the diaries with each individual participant and analyzed the dietary data using the FUEL software (Logiform International Inc., Ste-Foy, QC).

### **Statistical analysis**

Based on the results of the CARDIA study (91), at least 55 students per group (assuming a 20% drop-out rate) was needed to demonstrate a significant difference of 1.4 kg after 2 years between the control and the intervention group with 90% power and a two-sided alpha level of 0.05. Demographic data were compared at baseline using unpaired Student *t* tests. Group differences over time were analyzed using intention-to-treat methods. Mixed model repeated measures ANOVAs, with time, group and the interaction of both as independent variables, were used to compare changes in all anthropometric data, physical activity level, fitness level, dietary intake, lipid profile and blood pressure between the two groups over the 2-year follow up. Out of 117 subjects screened, 115 participants met the inclusion criteria and agreed to participate in the study protocol and were randomized into the intervention group ( $n = 58$ ) or the control group ( $n = 57$ ). Fourteen students eventually dropped out of the study (6 in the control and 8 in the intervention group): ten had discontinued their studies at the FMSSUS and four were non-compliant with outcome measurements. Follow up was also discontinued in five participants who met pre-specified exclusion criteria during follow up (2 for pregnancy and 3 for the onset of a medical condition affecting weight). The data from all participants were included in repeated measures analyses, even those who did not complete the full 2-year follow up period (9 in the control and 10 in the intervention group), up to the last time point before their withdrawal. A secondary analysis was performed assuming that the last observed weight and BMI was maintained for all subsequent time points, i.e. the results were carried over the two years of the intervention. Spearman correlations were

performed to determine the association between changes in weight over 2 years and baseline variables or change in other secondary outcome measurements over the intervention period. A  $P < 0.05$  was considered significant for all of the analyses. Statistical analyses were performed using the SAS 9.1.3 statistical software for Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC) by an independent analyst.

## RESULTS

### Baseline characteristics

Groups were similar for all demographic and clinical measurements at baseline (**Table 1**). Participants were mostly Caucasians, predominantly female students, with a mean BMI in the healthy range (only 15 out of the 115 participants had a BMI between 25 and 30 kg/m<sup>2</sup>). Food intake, physical activity level and fitness levels were similar in both groups. The cohort was classified as highly active in average (>3.0 kcal/kg/d), as per the criteria used by Statistics Canada (92), and had a “good” fitness level, according to the population norms established by the Canada Home Fitness Test (93).

### Changes in anthropometric, lifestyle and metabolic parameters during the intervention

As expected, the control group gained weight over the two years of the study. By contrast, the intervention group did not gain weight and even exhibited a slight weight loss after two years (**Figure 2A**). The change in weight curves diverged significantly during follow up between the two groups ( $P = 0.04$ ). Change in BMI showed a similar trend and became significantly lower in the intervention group over the follow up period (**Figure 2B**) ( $P = 0.01$ ). Secondary analysis, with the carry over of the last measured outcome, showed similar results although the difference of weight gain between the two groups was of borderline significance ( $P = 0.06$  for weight,  $P = 0.01$  for BMI). Waist circumference and lean body mass did not change significantly over the follow up period. Non-lean mass (weight minus lean mass) increased in the control group, especially at 12 months, while it decreased in the intervention group ( $P = 0.07$ ).

There were small, but not statistically significant differences in self-reported levels of physical activity between the control and intervention groups (**Table 2**). At 24 months, the average level of physical activity was still considered “high” in the intervention group (3.18 kcal/kg/day) while it had decreased to “moderate” (defined as 1.5-2.9 kcal/kg/day (92)) in the control group (2.88 kcal/kg/day). In the control group, measured VO<sub>2</sub>max decreased at 12 months, but returned to levels observed for the

intervention group at 24 months. There was no difference in total caloric intake or in intake of the macronutrients. Alcohol consumption however increased in the control group and decreased in the intervention group ( $P = 0.004$ ). The change in total plasma cholesterol level at 24 months over baseline was not significantly lower in the intervention compared to the control group ( $P = 0.06$ ). Plasma triglyceride levels decreased in the intervention group while they increased in the control group over the 2-year intervention period ( $P = 0.04$ ).

### **Compliance with the intervention**

Thirty-one (53%) out of the 58 students in the intervention group attended more than 60% of the seminars during the first year of intervention, and fifteen (26%) during the second year of intervention. Despite the important attrition in attendance rate over the course of the intervention, predetermined outcome measurements were nevertheless performed in 83% of the cohort (48 in the control group and 48 in the intervention group at the 24-month follow up visit).

### **Relationship between change in weight and change in anthropometric, lifestyle and metabolic parameters (Table 3)**

As expected, change in weight correlated very strongly with changes in waist circumference, non-lean mass, and moderately with change in lean mass. Increase in weight also correlated with a reduction in  $VO_2$  max measured by the Canada's Home Fitness test ( $r = -0.32$ ,  $P = 0.005$ ). No significant correlation was detected between body weight change and change in physical activity level measured by questionnaire. However, baseline self-reported activity level was negatively correlated to weight gain ( $r = -0.32$ ;  $P = 0.005$ ). Baseline total caloric intake was positively correlated with weight gain ( $r = 0.27$ ;  $P = 0.008$ ) but increase in food intake was not associated with increase in body weight. Changes in total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol and total cholesterol/HDL cholesterol ratio were all significantly associated with change in weight.

## DISCUSSION

The present study demonstrates that an intervention based on social cognitive theory and held as small group sessions over a 2 year period can prevent weight gain usually observed upon entering university life in young healthy students. A smaller weight gain was associated with less reduction in fitness level in the overall cohort. The intervention induced a significant decrease in alcohol consumption, while no significant difference in macronutrients or total caloric intake could be detected. Finally, our program was associated with significantly less deterioration in plasma triglyceride levels over two years. Of note, the magnitude of weight gain in the control group of the present study is similar to that reported in other college and university cohorts (22,23,25).

As expected, low levels of physical activity and higher energy intake at baseline were associated with higher weight gain in our study, but the mechanism explaining the benefit of our intervention on weight gain is unclear at present. The present study was powered to detect a difference in weight gain between the two groups based on the results from the CARDIA longitudinal study in young Caucasians. It is likely that the relatively low number of participants did not allow sufficient power to detect a significant change in food intake using food diaries and physical activity level using the Canadian Fitness Survey questionnaire between the two groups in our study. Underreporting is also a limitation of food dairies and might explain the lack of sensitivity of this method to detect significant differences in total caloric intake with weight gain. Other cohort such as CARDIA did not observed a correlation between total energy intake and weight gain even with a very large number of individual followed over many years (94). Change in alcohol intake, however, was significantly lower in the intervention group vs. control in the present study. Alcohol intake was reported by only a few individuals and the mean difference in intake accounted for only 1.2% of the caloric intake. We cannot exclude underreporting as a confounding factor. Moreover, there was no significant correlation between change in weight and change in alcohol intake in the entire cohort. Physical activity and fitness decreased in our control group during the first year, in accordance with observations from previous studies (22,95). Data from alumni

cohorts have shown that a high level of physical activity in college is associated with a lower risk of mortality (28,29), cardiovascular diseases (30,31) and many cancers (36). Of note, the modest weight gain in our healthy young adult population was associated with an increase in total cholesterol/HDL cholesterol ratio, in plasma triglyceride, in LDL cholesterol and in total cholesterol levels.

This is among the first educational and behavioral interventions successful in preventing weight gain in normal weight healthy young adults in a randomized controlled study. Very few interventions have been conducted previously in college populations and most have not been successful. For instance, twenty-one young women participated in a four-month nutrition science course and were compared to 19 control women at Iowa State University (96), but no significant change in weight was observed between the groups. Female (but not male) senior university students participating in a cognitive behavioral-based intervention program (97) exhibited a small increase in self-reported physical activity levels, but the effect on body weight was not reported. After 2 years of follow-up, no difference in physical activity level was observable in either male or female participants (97). In a study conducted at two collaborating Midwestern US universities, overweight individuals were recruited as part of a supervised 16-month exercise program. In 74 out of 131 participants who completed the intervention, participation in a supervised exercise program prevented weight gain in women and produced weight loss in men (98), demonstrating the importance of physical activity for weight maintenance in young overweight adults. However, our results suggest that prevention of weight gain may also be achieved in young adults with normal weight without a supervised physical training program. Recently, Levitsky *et al.* published a study in freshmen women enrolled in a weight control intervention. Women in the intervention group had to weigh themselves everyday and report it by email to receive daily feedback about their slope of weight change (based on the past 7 days) or caloric equivalent. The intervention seems to prevent weight gain over the first semester of the freshmen year. Limitations of their study included small number of participants (year 1=15 in control, 11 in intervention; year 2= 16 in each group), fair amount and uneven non-completion rate, and short follow-up (one semester). Our study

offered a comprehensive educational and behavioral program that we hope will offered benefits to the participants over weight control on a long term. Stice *et al.* offered an eating disorders class to advanced (mostly 4<sup>th</sup> year) students in the psychology department at the University of Texas. They measured the impact of the class (42 hours) on eating disorders risk factors, symptoms and weight gain compared to matched female students in other psychology classes. They observed a significant positive impact of the intervention on self-reported weight gain at the end of the class and 6 months later. They were really prudent in their final conclusion since they used a non-randomized design and self-reported data. Our intervention offers significant impact with moderate intensity but longer time. It is interesting to see that different education modalities can present significant positive outcome. We definitely need more primary prevention intervention trials to stop the epidemic of obesity, diabetes and cardio-vascular diseases.

One limitation of our study is that university students in health care disciplines may be more health conscious than the young adult population in general. Moreover, students who participated in the present study represented approximately 25% of the total student cohorts of 2002 and 2003 at our Faculty. Several of these students lived in dormitories on the medical campus, located away from the main university campus. Thus, some contamination of the lifestyle behaviors between the 2 groups cannot be ruled out. These factors could perhaps explain why we observed a stabilization of weight gain in the control group during the second year. Other limitations include the relatively small number of participants and the low attendance rate to seminars, especially during the second year of the intervention. However, all of these potential limitations should have reduced the magnitude of benefits of our intervention or the likelihood of detecting a beneficial effect. Future prospective intervention studies including a larger number of participants from other programs than health sciences are needed to determine whether the current intervention program could be of benefit in preventing weight gain in the general population as well as over a prolonged follow up period. Such a study is currently being planned

at our institution. Hopefully, it will also determine the mechanism of benefit of our program on weight gain.

In conclusion, the present study demonstrates the effectiveness of a seminar-based educational and behavioral program to prevent weight gain in young healthy adults in a university setting. A modest reduction in weight gain in healthy adults is associated with detectable benefits on plasma triglycerides. If maintained over a prolonged period, such a degree of prevention in weight gain could translate into substantial public health benefits.



## ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Mrs. Annie Bourbonnais and Anick Champoux for data collection and blood sampling, Mrs. Marie-Pier Garant for statistical analyses, and Drs. Jean-Patrice Baillargeon, Rhonda Bell and Simone Lemieux for their critical review of the manuscript. Marie-France Hivert is a post-doctoral fellow supported by the Merck-Frosst-Schering-Université de Sherbrooke Fellowship Award. André Carpentier is the recipient of a New Investigator Award from the Canadian Institutes of Health Research (MSH 46799). Marie-France Langlois is the recipient of a Junior-2 clinician-researcher career award from the *Fonds de la recherche en santé du Québec*.

This work was presented in part at the 2003-2005 CDA/CSEM Professional Conference and Annual Meeting, North American Association for the Study of Obesity's 2004 Annual Scientific Meeting, and American Diabetes Association 65<sup>th</sup> Scientific Sessions (2005).

**REFERENCES**

## Reference List

- 1 Bonow RO, Smaha LA, Smith SC, Jr., Mensah GA, Lefant C. World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. [Review] [32 refs]. *Circulation* 106(13):1602-5, 2002.
- 2 Swinburn B, Gill T, Kumanyika S. Obesity prevention: a proposed framework for translating evidence into action. [Review] [55 refs]. *Obesity Reviews* 6(1):23-33, 2005.
- 3 Must A, Gortmaker SL, Dietz WH. Risk factors for obesity in young adults: Hispanics, African Americans and Whites in the transition years, age 16-28 years. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 48(3-4):143-56, 1994.
- 4 Gordon-Larsen P, Adair LS, Nelson MC, Popkin BM. Five-year obesity incidence in the transition period between adolescence and adulthood: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *American Journal of Clinical Nutrition* 80(3):569-75, 2004.
- 5 Norman JE, Bild D, Lewis CE, Liu K, West DS, CARDIA S. The impact of weight change on cardiovascular disease risk factors in young black and white adults: the CARDIA study. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 27(3):369-76, 2003.
- 6 Sheehan TJ, DuBrava S, DeChello LM, Fang Z. Rates of weight change for black and white Americans over a twenty year period. *International Journal of Obesity & Related Metabolic*

Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity 27(4):498-504, 2003  
Apr 2003;/4:498-504.

- 7 Jeffery RW, French SA. Preventing weight gain in adults: the pound of prevention study. American Journal of Public Health 89(5):747-51, 1999.
- 8 Winkleby MA, Taylor CB, Jatulis D, Fortmann SP. The long-term effects of a cardiovascular disease prevention trial: the Stanford Five-City Project.[see comment]. American Journal of Public Health 86(12):1773-9, 1996.
- 9 Center for Disease Control and Prevention. Public health strategies for preventing and controlling overweight and obesity in school and worksite settings: a report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. MMWR 2005; 54 (no.RR-10). CDC MMWR . 10-7-2005.

Ref Type: Electronic Citation

- 10 Lowry R, Galuska DA, Fulton JE, Wechsler H, Kann L, Collins JL. Physical activity, food choice, and weight management goals and practices among US college students. American Journal of Preventive Medicine 18(1):18-27, 2000.
- 11 Hovell MF, Mewborn CR, Randle Y, Fowler-Johnson S. Risk of excess weight gain in university women: a three-year community controlled analysis. Addictive Behaviors 10(1):15-28, 1985.
- 12 Butler SM, Black DR, Blue CL, Gretebeck RJ. Change in diet, physical activity, and body weight in female college freshman. American Journal of Health Behavior 28(1):24-32, 2004;-Feb.

- 13 Megel ME, Wade F, Hawkins P, Norton J, Sandstrom S, Zajic K, Hoeffler M, Partusch M, Willrett K, Tourek N. Health Promotion, Self-Esteem, and Weight Among Female College Freshmen. *Health Values* 1994;**18**/4:10-19.
- 14 Racette SB, Deusinger SS, Strube MJ, Highstein GR, Deusinger RH. Weight changes, exercise, and dietary patterns during freshman and sophomore years of college. *Journal of American College Health* 53(6):245-51, 2005;-Jun.
- 15 Levitsky DA, Halbmaier CA, Mrdjenovic G. The freshman weight gain: a model for the study of the epidemic of obesity. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 28(11):1435-42, 2004.
- 16 Tobe K, Ogura T, Tsukamoto C, Inoue H, Arata J, Matsuura K. Effect of change in body mass index on morbidity in non-obese university graduates. *Acta Medica Okayama* 56(3):149-58, 2002.
- 17 Oguma Y, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM. Weight change and risk of developing type 2 diabetes. *Obesity Research* 13(5):945-51, 2005.
- 18 Weller IM, Corey PN. A study of the reliability of the Canada Fitness Survey questionnaire. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 30(10):1530-6, 1998.
- 19 Jette M, Campbell J, Mongeon J, Routhier R. The Canadian Home Fitness Test as a predictor for aerobic capacity. *Canadian Medical Association Journal* 114(8):680-2, 1976.
- 20 Lewis CE, Jacobs DR, Jr., McCreath H, Kiefe CI, Schreiner PJ, Smith DE, Williams OD. Weight gain continues in the 1990s: 10-year trends in weight and overweight from the CARDIA study.

Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *American Journal of Epidemiology* 151(12):1172-81, 2000.

- 21 Considérations pour la production des données > Des Canadiens et des Canadiennes en santé > 67-  
HLT : Activité physique > Caractéristiques techniques. [http://www.statcan.ca/francais/freepub/82-401-XIF/2002000/considerations/hlt/67hlt\\_f.htm](http://www.statcan.ca/francais/freepub/82-401-XIF/2002000/considerations/hlt/67hlt_f.htm) . 2005.

Ref Type: Electronic Citation

- 22 Jette M. A comparison between predicted VO2 max from the Astrand procedure and the Canadian Home Fitness Test. *Canadian Journal of Applied Sport Sciences - Journal Canadien des Sciences Appliquées au Sport* 4(3):214-8, 1979.
- 23 Lewis CE, Smith DE, Wallace DD, Williams OD, Bild DE, Jacobs DR, Jr. Seven-year trends in body weight and associations with lifestyle and behavioral characteristics in black and white young adults: the CARDIA study. *American Journal of Public Health* 87(4):635-42, 1997.
- 24 Schmitz KH, Jacobs DR, Jr., Leon AS, Schreiner PJ, Sternfeld B. Physical activity and body weight: associations over ten years in the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 24(11):1475-87, 2000.
- 25 Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger RS, Jr. The "weekend warrior" and risk of mortality. *American Journal of Epidemiology* 160(7):636-41, 2004.

- 26 Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *New England Journal of Medicine* 314(10):605-13, 1986.
- 27 Lee IM, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and stroke incidence: the Harvard Alumni Health Study. *Stroke* 29(10):2049-54, 1998.
- 28 Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation* 102(9):975-80, 2000.
- 29 Lee IM, Paffenbarger RS, Jr. Physical activity and its relation to cancer risk: a prospective study of college alumni. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 26(7):831-7, 1994.
- 30 Matvienko O, Lewis DS, Schafer E. A college nutrition science course as an intervention to prevent weight gain in female college freshmen. *Journal of Nutrition Education* 33(2):95-101, 2001;-Apr.
- 31 Calfas KJ, Sallis JF, Nichols JF, Sarkin JA, Johnson MF, Caparosa S, Thompson S, Gehrman CA, Alcaraz JE. Project GRAD: two-year outcomes of a randomized controlled physical activity intervention among young adults. *Graduate Ready for Activity Daily. American Journal of Preventive Medicine* 18(1):28-37, 2000.
- 32 Donnelly JE, Hill JO, Jacobsen DJ, Potteiger J, Sullivan DK, Johnson SL, Heelan K, Hise M, Fennessey PV, Sonko B, Sharp T, Jakicic JM, Blair SN, Tran ZV, Mayo M, Gibson C, Washburn RA. Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in

young, overweight men and women: the Midwest Exercise Trial. Archives of Internal Medicine  
163(11):1343-50, 2003.

**Table 1: Mean baseline characteristics**

	<b>Control group</b>	<b>Intervention</b>
	<b>(n = 57)</b>	<b>group (n = 58)</b>
Age (y)	19.5 (0.2)	19.9 (0.2)
Gender (Female/Male)	47/10	47/11
Caucasian (%)	93	93
<b>Family history</b>		
BMI – Father (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 (0.5)	26.7 (0.4)
BMI – Mother (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 (0.7)	24.5 (0.5)
<b>Anthropometric data</b>		
Weight (kg)	63.5 (1.3)	62.9 (1.4)
Height (m)	1.680 (0.109)	1.672 (0.093)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.4 (0.3)	22.4 (0.4)
Waist circumference (cm)	72 (1)	72 (1)
Lean mass (kg)	48.5 (1.0)	48.0 (1.1)
Non-lean mass (kg)	15.0 (0.6)	15.0 (0.5)
Physical activity (kcal/kg/year)	1378 (145)	1216 (112)
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	38.8 (0.6)	39.0 (0.6)
<b>Food intake</b>		
Average caloric intake (kcal/d)	2016 (77)	2051 (77)
% carbohydrates	52.4 (0.9)	52.6 (1.0)
% proteins	16.6 (0.4)	16.5 (0.4)
% lipids	30.1 (0.8)	29.5 (0.8)
% alcohol	0.9 (0.2)	1.5 (0.4)



---

Lipid profile		
Total cholesterol (mmol/L)	4.33 (0.10)	4.55 (0.12)
Triglycerides (mmol/L)	1.11 (0.05)	1.24 (0.08)
HDL (mmol/L)	1.31 (0.04)	1.30 (0.03)
LDL (mmol/L)	2.52 (0.08)	2.68 (0.10)
Total cholesterol/HDL ratio	3,4 (0.1)	3,6 (0.1)

---

Blood pressure		
Systolic (mmHg)	110 (2)	111 (1)
Diastolic (mmHg)	71 (1)	70 (1)

---

Data are means (SEM) unless specified otherwise

BMI: body mass index

VO<sub>2</sub>max: maximal consumption of oxygen estimated by the step test

HDL: high density lipoprotein

LDL: low density lipoprotein

To convert values for cholesterol to milligrams per deciliter, divide by 0.02586. To convert values for triglycerides to milligrams per deciliter, divide by 0.01129.

**Table 2: Change over time of outcome parameters**

	Change at 12 months (mean $\pm$ SEM)	Change at 24 months (mean $\pm$ SEM)	ANOVA <i>P</i> value for group effect
<b>Weight (kg)</b>			
control	+1.2 $\pm$ 0.5	+ 0.7 $\pm$ 0.6	0.04
intervention	-0.2 $\pm$ 0.4	-0.6 $\pm$ 0.5	
<b>Height (m)</b>			
control	+0.001 $\pm$ 0.001	+0.001 $\pm$ 0.001	0.64
intervention	+0.002 $\pm$ 0.001	+0.003 $\pm$ 0.001	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
control	+0.4 $\pm$ 0.2	+ 0.2 $\pm$ 0.2	0.01
intervention	-0.1 $\pm$ 0.1	-0.3 $\pm$ 0.2	
<b>Waist circumference (cm)</b>			
control	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1	0.11
intervention	-1 $\pm$ 0	-1 $\pm$ 1	
<b>Lean mass (kg)</b>			
control	0.0 $\pm$ 0.2	+0.2 $\pm$ 0.2	0.13
intervention	-0.4 $\pm$ 0.2	-0.2 $\pm$ 0.4	
<b>Non-lean mass (kg)</b>			
control	+1.3 $\pm$ 0.2	+0.4 $\pm$ 0.2	0.07
intervention	+0.2 $\pm$ 0.2	-0.3 $\pm$ 0.2	
<b>VO<sub>2</sub>max (ml/kg/min)</b>			
control	-0.96 $\pm$ 0.46	+0.31 $\pm$ 0.42	0.37
intervention	-0.31 $\pm$ 0.34	+0.28 $\pm$ 0.34	
<b>Physical activity (kcal/kg/year)</b>			
control	-260 $\pm$ 111	-292 $\pm$ 110	0.15
intervention	-81 $\pm$ 92	-89 $\pm$ 127	
<b>Total caloric intake (kcal/d)</b>			
control	-112 $\pm$ 67	-229 $\pm$ 80	0.68
intervention	-194 $\pm$ 66	-224 $\pm$ 73	
<b>% carbohydrates</b>			
control	+0.7 $\pm$ 1.0	-1.7 $\pm$ 1.2	0.96
intervention	+1.2 $\pm$ 1.2	-1.6 $\pm$ 1.1	
<b>% proteins</b>			

	control	+0.4 ± 0.4	+1.5 ± 0.6	0.84
	intervention	+0.4 ± 0.6	+1.5 ± 0.6	
%lipids	control	-1.4 ± 1.0	0.0 ± 1.0	0.58
	intervention	-0.9 ± 1.0	+0.6 ± 1.2	
% alcohol	control	+0.3 ± 0.3	+0.3 ± 0.3	0.004
	intervention	-0.7 ± 0.4	-0.9 ± 0.4	
<hr/>				
Total cholesterol (mmol/l)				
	control	-	+0.26 ± 0.08	0.06
	intervention	-	+0.02 ± 0.10	
Triglycerides (mmol/l)				
	control	-	+0.10 ± 0.06	0.04
	intervention	-	-0.10 ± 0.08	
HDL (mmol/l)				
	control	-	+0.27 ± 0.03	0.11
	intervention	-	+0.20 ± 0.03	
LDL (mmol/l)				
	control	-	-0.06 ± 0.07	0.35
	intervention	-	-0.14 ± 0.07	
Cholesterol total/HDL				
	control	-	-0.7 ± 0.1	0.23
	intervention	-	-0.9 ± 0.2	
<hr/>				
Systolic blood pressure (mmHg)				
	control	-	+7 ± 2	0.40
	intervention	-	+5 ± 2	
Diastolic blood pressure (mmHg)				
	control	-	0 ± 1	0.09
	intervention	-	+2 ± 1	

BMI: body mass index

VO<sub>2</sub>max: maximal consumption of oxygen estimated by the step test

HDL: high density lipoprotein

LDL: low density lipoprotein

To convert values for cholesterol to milligrams per deciliter, divide by 0.02586. To convert values for triglycerides to milligrams per deciliter, divide by 0.01129.

ANOVAs were performed on data from time 0, 3,6,12,18 and 24 months for weight, height, BMI, waist circumference although only data from 0, 12 and 24 months are shown for clarity.

**Table 3: Correlations between change in weight and change in other outcome measurements over 24 months**

	Pearson	<i>P</i>
	Coefficient	
Height	0.03	0.80
Waist circumference	0.75	< 0.001
Lean mass	0.45	< 0.001
Non-lean mass	0.83	< 0.001
VO <sub>2</sub> max	-0.32	0.005
Physical activity	0.13	0.25
Total caloric intake	-0.05	0.59
% carbohydrates	-0.12	0.27
% proteins	0.10	0.34
% lipids	-0.01	0.91
% alcohol	0.18	0.09
Total cholesterol	0.33	0.002
Triglycerides	0.39	< 0.001
HDL cholesterol	-0.12	0.25
LDL cholesterol	0.29	0.007
Cholesterol/HDL	0.42	< 0.001
Systolic pressure	-0.08	0.46
Diastolic pressure	-0.08	0.45

BMI: body mass index

VO<sub>2</sub>max: estimated maximal oxygen consumption by the step test

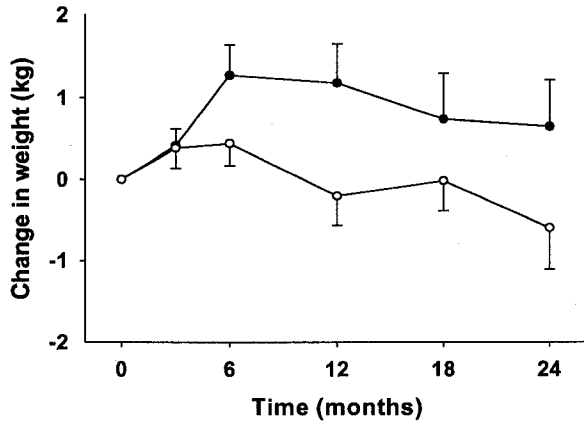
HDL: high density lipoprotein

LDL: low density lipoprotein

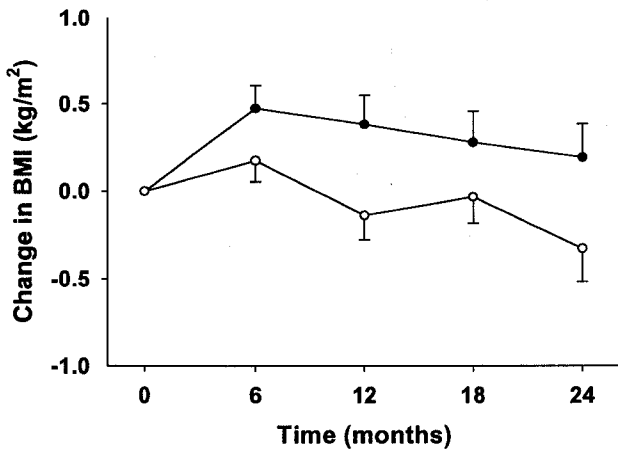
**FIGURE LEGEND**

*A*: Change in weight over the 24-month follow-up period in the intervention (open circles) vs. control (closed circles) groups. *B*: Change in body mass index (BMI) over the 24-month follow up period in the intervention (open circles) vs. control (closed circles) groups. Values are expressed as mean  $\pm$  SEM. (N = 57, 55, 52, 54, 49, 48 at time = 0, 3, 6, 12, 18 and 24 months in the control group; N = 58, 56, 53, 51, 45, 48 at time = 0, 3, 6, 12, 18 and 24 months in the intervention group).

A



B



## **4. DISCUSSION**

### **4.1 Gain de poids et autres mesures anthropométriques**

#### **4.1.1 Poids, taille et indice de masse corporelle**

Nos observations démontrent que les étudiants de la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé prennent du poids au début de leurs études universitaires, surtout durant la première année. Les résultats du projet pilote suggèrent qu'un programme d'ateliers en petits groupes concernant la prise de bonnes habitudes de vie peut prévenir le gain de poids habituellement observé lors de l'entrée à l'université.

Nous avons mesuré la taille des participants à chaque intervalle de mesure prédéterminé afin de s'assurer de calculer l'indice de masse corporelle à chaque fois (certains participants auraient pu encore grandir, certains étant âgés de 17 ans au départ). Puisque nos participants n'ont pas grandi, la variation de l'indice de masse corporelle (IMC) a suivi la même tendance que la variation du poids.

#### **4.1.2 Masse maigre et masse non-maigre**

La bio-impédance nous permet d'évaluer la composition corporelle (99). Dans cette étude, nous utilisons une balance qui fait circuler un courant électrique à haute fréquence d'un pied à l'autre lors de la pesée en position debout (balance de marque Tanita, modèle TBF-300A). La conduction électrique est fonction de la composition en électrolytes et en eau des différents tissus traversés par le courant. Les concepts de bio-impédance nous permettent donc d'estimer la masse maigre. La masse maigre représente la plupart des tissus qui contiennent un bon pourcentage d'eau tels que les muscles, les viscères, la peau, le système nerveux. La masse maigre n'a pas changée de façon significative dans les deux groupes, ce qui suggère que les participants n'ont pas augmenté significativement leur masse musculaire par un entraînement. La masse non-maigre se calcule à partir de la masse totale moins la



masse maigre. Elle représente ici donc en majeure partie la masse grasse (tissu adipeux) et autres tissus avec une composante faible en eau (ex : os). Le groupe témoin a gagné de la masse non-maigre tandis que celle du groupe intervention a diminuée. Puisque les groupes n'ont pas changé de taille, il serait très surprenant qu'ils aient modifié leur masse osseuse de façon significative. Nos résultats suggèrent donc que les participants du groupe témoin ont surtout gagné de la masse grasse.

#### 4.1.3 Tour de taille

Le tour de taille est une mesure très utile de l'adiposité abdominale et un déterminant important du développement des complications métaboliques associées au surpoids (50). Tel que mentionné dans l'introduction, pour un même IMC, un tour de taille plus élevé augmente les risques de développer le diabète (47,49,50) et les maladies cardiovasculaires (100). Aucun des deux groupes n'a changé de façon significative son tour de taille, ce qui n'est pas surprenant chez une population jeune, de poids normal sur un suivi de seulement deux ans. Nos participants n'avaient pas un profil à risque au départ, nous ne visions donc pas nécessairement une réduction du tour de taille.

## **4.2 Comparaison avec d'autres cohortes prospectives observationnelles**

### **4.2.1 Comparaison pendant la première année**

Le gain de poids démontré dans le groupe témoin pourrait être considéré comme modeste. Le gain de poids observé durant la première année de l'étude est semblable à celui observé dans quelques autres études menées sur des populations universitaires. Par exemple, le suivi par Megel et al. (23) de 57 jeunes femmes entrant à l'université a démontré un gain de poids de 1,1 kg entre le début et la fin de la première année académique. Plus récemment, Butler et al. (22) ont observé un gain de poids de 0,7 kg au cours des 5 premiers mois d'université dans une cohorte de 54 jeunes femmes. De façon encore plus inquiétante, Levintsky et al. (25) observa un gain de 1,9 kg au cours des 12 premières semaines d'université dans un groupe de 60 étudiants. Toutes ces études n'ont pas complété de suivi après une année entière; ce qui nous permettrait d'éliminer l'effet de la variation pondérale saisonnière comme facteur confondant de la prise de poids, telle qu'observée dans notre étude ainsi que dans quelques études chez d'autres populations (101,102). En effet, les populations des climats tempérés semblent prendre un peu plus de poids durant les saisons froides que pendant les saisons chaudes. Les études de suivi de populations universitaires risquent donc de surestimer le gain de poids annuel des participants en observant les étudiants seulement durant les mois qui suivent la rentrée scolaire (automne et hiver).

### **4.2.2 Comparaison durant la deuxième année de suivi**

Notre groupe témoin a pris 1,2 kg pendant la première année, un rythme semblable aux études mentionnées ci haut, mais a stabilisé et même réduit quelque peu son poids lors de la deuxième année. Plusieurs hypothèses peuvent être soulevées pour expliquer ce phénomène.

Premièrement, la majorité de nos participants débutaient l'université à l'entrée dans l'étude et il est possible que la première année d'université soit un moment beaucoup plus prédisposant à la prise de poids (difficulté d'adaptation à un nouveau milieu, stress de la charge d'étude, etc.) mais que les années

subséquentes permettent de retrouver naturellement un nouvel équilibre. Peu d'études de cohorte offrent un suivi de plus d'un an d'étudiants universitaires pour confirmer ou infirmer une telle hypothèse. Racette et al. (24) ont aussi suivi une cohorte de jeunes adultes entrant à l'université durant leur deux premières années académiques. Cette cohorte démontra un gain de poids de 1,8 kg entre l'automne de la première année et le printemps de la deuxième année. Malheureusement, aucune observation intermédiaire n'est disponible dans la publication, ce qui limite la possibilité de comparer les variations de gain de poids entre la première et la deuxième année. Dans une publication de 1985, Hovell et al. (21) rapportent le suivi sur 3 ans du poids de jeunes femmes inscrites dans différentes universités américaines. Après une prise de poids significative lors de la première année, ces femmes semblaient avoir stabilisé leur poids, surtout lors de la troisième année. Par contre ces résultats doivent être interprétés avec prudence puisque la mesure du poids des jeunes femmes n'était pas standardisée à la base (certaines données étaient mesurées, d'autres rapportées par téléphone) et que seulement 43 des 117 jeunes femmes participantes au départ ont rapporté (par téléphone) leur poids à la fin de l'étude.

Une autre explication pour la stabilisation du poids durant la deuxième année pourrait être reliée au fait que la majorité des étudiants de la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé habitent dans des résidences d'étudiants éloignées des autres facultés. Confinés dans ce petit milieu, il est donc très possible que les participants du groupe intervention aient « contaminé » et incité certains participants du groupe témoin à prendre des habitudes de vie plus saines.

La troisième explication possible est reliée au biais de sélection de notre population était biaisée. Des étudiants dans le domaine de la santé, volontaires pour faire partie d'une étude sur la prise de bonnes habitudes de vie ont de fortes chances d'être influencés s'ils observent un gain de poids lors des mesures anthropométriques faites pour l'étude.

Cependant, il faut souligner que peu importe les raisons qui ont ralenti le gain de poids chez le groupe témoin, la différence entre les groupes est demeurée significative. De plus, nous pouvons croire

que l'intervention est très puissante puisque les biais décrits ci-haut n'auraient pu que diminuer les chances de voir une différence entre nos deux groupes.

#### **4.3 Comparaison avec d'autres études d'intervention**

Comme mentionné précédemment, notre étude démontre qu'il est possible de prévenir le gain de poids chez une population de jeunes adultes de poids normal initialement. En fait très peu d'études de prévention ont été menées dans des populations universitaires.

Matvienko et al. (96) ont rapporté les résultats d'une intervention basée sur un cours de nutrition de 4 mois (une session) offert au *Iowa State University*. Vingt-et-une jeunes femmes ont suivi le cours et furent comparées à 19 qui ont servi de témoins après le cours et un an plus tard. Dans l'ensemble, les deux groupes ont pris du poids au cours de l'étude. Aucune différence de poids n'a été observée entre les deux groupes au cours du suivi.

Le projet GRAD offrait un cours basé sur la théorie cognitive comportementale incitant les étudiants en dernière année d'université à augmenter leur niveau d'activité physique (97). À la fin de la session, les femmes inscrites avaient augmenté légèrement leur niveau d'activité, alors qu'aucun effet n'avait été obtenu chez les hommes. Malheureusement, aucun effet sur les niveaux d'activité physique ne fut observable après 2 ans, ni chez les hommes, ni chez les femmes. Aucun effet sur le poids ne fut rapporté par les auteurs. Une des suggestions offertes par les auteurs de l'étude pour augmenter les chances de succès de ce genre de programme était d'offrir le programme plus tôt durant le curriculum.

Donnelly et al. (98) rapportèrent les résultats d'un programme d'exercice offert à une population de jeunes adultes (étudiants ou non) dans les environs de deux universités du Midwest américain. L'intervention s'adressait à des individus ayant un embonpoint qui désiraient débiter un programme d'exercice supervisé. Parmi les 74 individus sur 131 qui complétèrent le programme de 16 mois, on observa que les femmes avaient maintenu leur poids tandis que les hommes démontraient une légère perte. Cette étude confirme l'importance de l'activité physique dans le maintien du poids,

observée dans plusieurs études épidémiologiques et d'intervention (65). Notre étude démontre par contre qu'un programme d'éducation et de motivation sans séances supervisées d'exercice peut avoir un impact sur les niveaux d'activité physique et que la prévention du gain de poids est aussi possible chez des jeunes adultes de poids normal.

## **4.4 Capacité physique et activité physique**

### **4.4.1 Niveau d'activité physique par questionnaire**

Dans notre étude, le niveau d'activité physique était mesuré par un questionnaire rapportant les activités de loisirs pratiquées au cours des 12 derniers mois. Le questionnaire choisi était celui utilisé par Statistiques Canada lors des Enquêtes sur la santé des collectivités canadiennes (89) puisque le questionnaire était disponible en français et validé dans la population adulte canadienne.

Dans le groupe témoin, le niveau d'activité physique a diminué de façon assez marquée, surtout durant la première année, comme d'autres études épidémiologiques antérieures de populations universitaires l'ont montré (20,22). Dans le groupe intervention, la diminution était plutôt légère. La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative dans les analyses de variance, mais cela est probablement dû à la grande variation interindividuelle des niveaux d'activité, au manque de précision du questionnaire (auto administré) d'activité physique utilisé et au fait que l'activité physique quotidienne n'était pas mesurée.

### **4.4.2 Capacité physique**

La « forme » (ou capacité) physique était évaluée par le test des marches du *Physitest Canadien* qui permet d'estimer le  $VO_2$ max lors d'un effort sous maximal (93). Le  $VO_2$ max est une mesure de la consommation maximale d'oxygène par un individu lors d'un effort physique. Plus le  $VO_2$ max est haut, plus la capacité cardio-pulmonaire est élevée et donc plus un individu est considéré en bonne forme physique (17). L'entraînement permet d'augmenter le  $VO_2$ max. Dans notre étude, le  $VO_2$ max du groupe témoin a diminué de façon significative après 12 mois comparé au groupe intervention. Après 24 mois, le groupe témoin était revenu à son niveau de base et il n'y avait plus de différence entre les groupes, ce qui pourrait être compatible avec l'hypothèse que le groupe témoin a changé d'attitude (par contamination ou suite à une prise de conscience personnelle) durant la deuxième année.

#### 4.4.3 Effet de l'activité physique à long terme selon d'autres études

Les études de cohorte ont démontré que l'activité physique protège contre le développement du diabète indépendamment de l'IMC et du niveau de tolérance au glucose au départ (44,48). Dans le suivi de la cohorte CARDIA, les individus ayant un faible niveau de forme physique étaient 3 à 6 fois plus à risque de développer le diabète, l'hypertension artérielle ou le syndrome métabolique que ceux considérés en bonne forme physique (17). Les études de suivi des étudiants gradués nous ont aussi montré qu'un niveau élevé d'activité physique durant les études post-secondaires était associé à une diminution du risque de mortalité (28,29), de maladies cardiovasculaires (30,31), et de plusieurs cancers (36). Les interventions qui visent à diminuer la sédentarité chez les enfants ont un impact significatif et aident à réduire la prise de poids (103). À ce jour, il n'y a plus aucun doute sur les bénéfices d'un mode de vie actif et toute intervention ayant pour but de prévenir ou de traiter l'obésité et les complications qui y sont reliées devrait inclure un volet « activité physique ».

## **4.5 Apport nutritionnel**

L'apport nutritionnel est difficile à évaluer de façon précise que ce soit par journaux alimentaires, questionnaires de fréquence de consommation des aliments ou autres méthodes; nous sommes toujours confrontés aux biais créés par les données rapportées par les sujets eux-mêmes. La sous-estimation des apports est un phénomène bien connu et qui n'est malheureusement pas aléatoire (104). La méthode étalon est celle de l'eau doublement marquée mais cette méthode est très dispendieuse et serait difficile à utiliser à grande échelle. Les dosages plasmatiques de marqueurs de consommation de fruits et légumes (caroténoïdes, vitamine C, folates) offrent un reflet intéressant d'une alimentation saine (105) mais restent une mesure imparfaite.

### **4.5.1 Apport calorique total**

Le journal alimentaire de trois jours est la méthode de mesure la plus utilisée et la plus acceptée dans les études de modification des habitudes alimentaires (106). Les deux groupes ont rapporté une diminution similaire des apports caloriques totaux au cours des deux années de l'étude. Cette diminution des apports pourrait être due en partie à un ajustement pour une diminution de l'activité physique au cours des deux années. Par contre, nous croyons que la majeure partie de cette diminution est due à une sous-estimation des apports qui est habituellement d'autant plus grande lorsqu'on remplit les journaux à plusieurs reprises (106-108).

### **4.5.2 Apport des macronutriments**

La répartition (%) des principaux macronutriments (glucides, lipides, protéines) n'a pas changé de façon significative au cours de l'étude et ce dans les deux groupes. Par contre, de façon surprenante, la quantité d'alcool consommée par le groupe intervention a diminué pendant que celle du groupe témoin a augmenté ( $P=0,004$ ). Le programme ne contenait qu'un seul atelier à propos de l'alcool (au



cours de la première année) et nous ne nous attendions pas à voir un effet significatif sur la consommation d'alcool des participants à l'intervention. Cet atelier soulignait les bienfaits d'une consommation modérée mais informait aussi les participants sur l'apport calorique supplémentaire de l'alcool. Ce résultat pourrait être un changement réel de la quantité d'alcool consommée ou être simplement relié au phénomène de sous-estimation des apports un peu plus important par les individus maintenant sensibilisés.

Il serait surprenant que le changement de poids des participants soit causé par le changement en consommation d'alcool. Peu d'étudiants ont rapporté une prise d'alcool lors des journaux alimentaires. L'apport moyen en alcool dans chaque groupe correspond à moins d'une demi consommation par jour (une bière compte en moyenne 80 kcal). De plus, le changement moyen dans chaque groupe représente une très petite quantité de calories (+9 kcal/jour dans le groupe témoin, -22 kcal/jour dans le groupe intervention) comparé à l'ensemble des calories rapportés ou même du changement en apport calorique total dans chaque groupe. Une différence d'une trentaine de calories par jour pourrait avoir un impact sur le poids des participants à long terme. Dans notre étude, le changement de prise calorique totale (incluant les calories contenue dans l'alcool) par jour n'est absolument pas différent entre les deux groupes (-229kcal/jour vs -224kcal/jour) ce qui rend peu probable l'hypothèse que la différence de calories consommées en alcool explique la différence de poids entre nos groupes. De plus, il n'y avait pas de corrélation significative entre le changement de poids et la variation de prise d'alcool dans l'ensemble de la cohorte.

#### **4.6 Profil lipidique**

Le bilan lipidique est un facteur pronostique des maladies cardiaques et vasculaires périphériques (109,110). Les triglycérides sont une des composantes majeures du syndrome métabolique et sont un facteur prédicteur indépendant de maladies cardio-vasculaires (111).

Le niveau de cholestérol total a augmenté dans le groupe témoin alors qu'il est resté à peu près stable dans le groupe intervention. La différence entre les deux groupes n'a pas atteint un niveau statistiquement significatif ( $P=0.057$ ) mais cette tendance pourrait bien être confirmée si nous pouvons répéter l'expérience avec un plus grand nombre d'individus. Les triglycérides ont augmenté dans le groupe témoin tandis qu'ils ont diminué dans le groupe intervention ( $P=0.038$ ). Ce changement des triglycérides pourrait bien être le reflet de changements des habitudes alimentaires (y compris la consommation d'alcool), des niveaux d'activité physique, ou une combinaison des deux, mais nous n'avons pu les déceler par les journaux alimentaires et les questionnaires. Les niveaux de HDL (high density lipoproteins) ont augmenté de façon semblable dans les deux groupes; tandis que les niveaux de LDL (low density lipoproteins) ont diminué dans les deux groupes.

Ces mesures biologiques nous indiquent que même des petits changements dans le mode de vie ont un impact sur notre profil métabolique. Ce sont ces petits changements qui à long terme pourraient avoir une influence considérable sur la santé des populations.

#### **4.7 Pression artérielle**

Les niveaux de pression artérielle des deux groupes étaient tout à fait dans les normes pour un groupe de jeunes adultes en santé. La pression systolique a légèrement augmenté au cours des deux années tandis que la pression diastolique est demeurée stable, et ce dans les deux groupes. Il aurait été très surprenant de voir une différence significative chez un groupe déjà en santé avec une pression artérielle absolument normale initialement.

## 4.8 Corrélations

Nous avons voulu connaître les déterminants de la variation du poids. Nous avons donc effectué des analyses de corrélation entre la variation de poids (entre 0 et 24 mois) et les différents paramètres de départ ainsi que leur variation individuelle au cours de l'étude (entre 0 et 24 mois).

### 4.8.1 Corrélations entre gain de poids et autres mesures anthropométriques

Tel qu'attendu, la variation du poids était très fortement reliée à la variation d'IMC. Il n'y avait pas de corrélation avec la variation de taille. Les pressions artérielles ainsi que leurs variations n'étaient pas corrélées à la variation du poids. Les corrélations avec le tour de taille et la masse non maigre sont considérées fortes tandis que celle avec la masse maigre est modérée; ce qui appuie l'hypothèse que le gain de poids du groupe témoin était surtout constitué de masse grasse.

### 4.8.2 Corrélations entre gain de poids et activité physique

Comme dans plusieurs autres études, le niveau d'activité physique de base corrélait négativement avec la variation du poids. Ceci signifie que plus un individu était actif initialement, moins il avait de chance de prendre du poids. Par contre, nous n'avons pas décelé de relation entre la variation de l'activité physique et la variation du poids, possiblement par manque de précision du questionnaire d'activité physique. Cependant, le changement de la capacité physique ( $VO_2\text{max}$ ) était relié négativement au changement de poids. Ce qui veut dire qu'un individu qui s'est entraîné et qui a augmenté sa forme physique s'est protégé contre le gain de poids, ou à l'opposé, qu'un individu qui a diminué son  $VO_2\text{max}$  a plus de chance de prendre du poids. Ces corrélations étaient significatives mais modérées, ce qui souligne que l'activité physique n'est pas le seul déterminant du gain de poids et que les méthodes de mesure de l'activité physique employées ne sont pas parfaites.

#### 4.8.3 Corrélations entre gain de poids et apport alimentaire

L'autre dimension importante du gain de poids est la composante alimentaire. L'apport calorique total initial était positivement relié à la variation du poids; ce qui signifie qu'un individu avec un apport calorique important initialement avait plus de chance de prendre du poids au cours de l'étude. Par contre ni la variation d'apport calorique, ni la composition en macronutriments (au départ ou leur variation en cours d'étude) n'ont démontré un lien avec le gain de poids. Ceci suggère encore la limite de précision des journaux alimentaires et le phénomène de la sous-estimation des apports qui s'amplifie avec la répétition des journaux.

#### 4.8.4 Corrélations entre gain de poids et profil lipidique

En ce qui concerne le profil lipidique, nous croyons que ses variations sont une conséquence des changements d'habitudes de vie et du poids. On sait que la prise d'alcool peut influencer les niveaux sériques de triglycérides (112,113). Dans notre population, le changement de prise d'alcool n'était pas corrélé avec le changement en triglycérides. La variation du poids est modérément corrélée à la variation du cholestérol total, des triglycérides et du LDL et du ratio cholestérol total sur HDL; ce qui concorde avec les études d'observation connues (15). Ceci confirme que même un petit changement de poids peut avoir une influence sur le profil lipidique et concorde avec les modèles pathophysiologiques courants des désordres lipidiques associés au surpoids.

#### **4.9 Limites de l'étude**

La principale limite de cette étude concerne le choix de la population. Nous avons choisi de recruter des étudiants de la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé pour des raisons logistiques. Cette faculté se retrouve sur le campus Est de l'Université de Sherbrooke et à proximité de l'hôpital CHUS Fleurimont ainsi que du Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel du CHUS, favorisant l'accès aux locaux et aux instruments de mesures. Nous savions que cette population serait biaisée puisque probablement plus sensibilisée à l'importance des habitudes de vie saines et aux effets néfastes du surpoids. De plus, en recrutant des individus volontaires pour participer à une étude concernant la prévention du gain de poids, nous sélectionnions encore les gens les plus sensibilisés à l'intérieur même de la Faculté. Cependant, comme mentionné précédemment, ces biais ne devraient que diminuer la probabilité d'observer un effet bénéfique de notre intervention, ce qui donne encore plus de crédibilité à nos résultats.

Une autre limite de l'étude est le petit nombre d'individus étudiés. Ce nombre avait été prévu pour atteindre une différence significative sur le gain de poids mais nous savions qu'il serait difficile de détecter des différences au niveau des paramètres secondaires. Malgré ce nombre limité, nous avons observé des différences significatives entre les groupes pour la consommation d'alcool et les niveaux de triglycérides.

Finalement, le nombre d'individus qui ont assisté à une majorité (>60%) des ateliers lors de l'intervention a rapidement décliné, surtout après la première année. Ce taux d'absentéisme important aurait pu diminuer l'efficacité de l'intervention. Cette diminution dans la participation active est semblable à d'autres études d'intervention (98). Dans l'optique d'améliorer notre intervention, nous avons demandé une évaluation qualitative des ateliers de la part des participants. La plupart d'entre eux avaient grandement apprécié le contenu et le format des ateliers. Pour la deuxième année, certains

d'entre eux ont avoué qu'ils se présentaient aux ateliers surtout par engagement personnel, mais qu'ils avaient maintenant intégré plusieurs notions et ne ressentait plus le besoin de se présenter aux sessions de groupe. Dans le futur, il faudra imaginer des moyens afin d'augmenter l'assiduité des participants ou de modifier le programme pour qu'il soit mieux adapté aux besoins des participants pendant la deuxième année.

## **5. PERSPECTIVES**

Nous élaborons présentement la suite de ce projet. Nous allons recruter un plus grand nombre de sujets, dans une population universitaire plus générale. Nous désirons démontrer qu'un programme semblable pourrait réduire le gain de poids dans une population universitaire générale. Nous avons reçu une réponse positive de la part de l'Association Canadienne du Diabète à notre demande de financement pour ce projet afin de recruter 450 participants sur le Campus Ouest de l'Université de Sherbrooke qui regroupe l'ensemble des Facultés (excluant celle de Médecine et des Sciences de la Santé). Nous avons débuté le recrutement à l'automne 2006. Ce futur projet tentera aussi de résoudre le problème d'assiduité en offrant la deuxième année d'intervention sous forme de contact par courriel (114-116), la technologie informatique étant désormais très accessible aux étudiants universitaires. De plus, l'Université de Sherbrooke offre une adresse de courriel à tous ses étudiants et envoie maintenant toutes ses communications officielles par courriel, ce qui oblige les étudiants à prendre leurs courriels de façon régulière. Nous espérons par ce nouveau projet confirmer les résultats du projet pilote et adresser les limites mentionnées plus tôt, notamment augmenter la puissance de l'étude en vue d'expliquer les mécanismes entraînant les bénéfices de notre intervention.

Le projet pilote a aussi soulevé l'intérêt de certains membres du comité de curriculum du programme de Doctorat en Médecine de l'Université de Sherbrooke. Un tel programme d'éducation et de motivation à prendre des bonnes habitudes de vie aurait un impact significatif sur la qualité de vie des futurs médecins et permettrait aussi une sensibilisation accrue et une plus grande expertise pour la prise en charge de leurs futurs patients obèses et leur famille.

Lors du projet pilote, nous avons conservé des échantillons sanguins pris au début et à la fin de l'étude (avec l'accord des participants). Nous avons aussi l'intention d'en faire de même avec le futur projet. Tous ces échantillons pourront être analysés afin de tenter de déterminer si des marqueurs



biochimiques pourraient nous aider à identifier des individus plus à risque de gain de poids. Certains marqueurs biologiques ont déjà été identifiés dans la littérature, mais les résultats de ces études demeurent contreversés. Nous avons révisé de façon extensive la littérature actuelle sur le sujet (voir en annexe l'article sous presse dans le *International Journal of Obesity*) afin de nous aider à choisir quels bio-marqueurs seront intéressants à mesurer lors des analyses futures. Si nous parvenons à identifier des facteurs de risque mesurables au niveau plasmatique dans une population générale en santé, cela pourrait être très utile pour les professionnels de la santé et les aider à cibler leurs interventions auprès des individus qui nécessitent une prise en charge précoce.

## **6. CONCLUSION**

La présente étude démontre qu'il est possible de prévenir le gain de poids chez une population de jeunes adultes en santé et de poids normal par une intervention composée d'ateliers d'éducation et de motivation pour faciliter la prise et le maintien de bonnes habitudes de vie. Le groupe intervention s'est distingué significativement du groupe témoin par l'absence de prise de poids ainsi que par une moindre consommation d'alcool et une amélioration des niveaux de triglycérides. Les biais de l'étude pourraient avoir diminué ces différences, ce qui renforce nos conclusions. Dans l'ensemble de la cohorte, l'augmentation du poids est fortement liée à l'augmentation du tour de taille et de la masse grasse. De plus, malgré un changement assez modeste, l'augmentation du poids est corrélée avec une détérioration du profil lipidique (ratio cholestérol total sur HDL, niveaux de triglycérides, LDL et cholestérol total). Ceci suggère qu'une telle intervention permettant la prise de bonnes habitudes de vie et la prévention du gain de poids pourrait peut-être entraîner une amélioration des facteurs de risques cardiovasculaires à plus long terme et pourrait avoir un effet important sur la santé de notre population.

## **7. REMERCIEMENTS**

J'aimerais remercier mes deux superviseurs immédiats, Dre Marie-France Langlois et Dr André Carpentier, pour tout le support qu'ils m'ont apporté au cours des dernières années. Merci d'avoir cru que mes idées folles pouvaient mener quelque part. Merci de m'avoir encadrée pour bien conduire à terme un projet ambitieux et surtout pour m'avoir enseigné la pertinence d'une démarche scientifique bien accomplie.

Merci à Pierre Bérard pour son implication à la construction du programme d'intervention ainsi que pour son dévouement à donner les ateliers avec moi jusqu'à la fin du projet. Merci à Jean-Pierre Cuerrier pour sa supervision et son partage des connaissances.

Merci aux infirmières de recherche Annie Bourbonnais et Annick Champoux pour les prises de sang et leur flexibilité d'horaire. Merci à Frédérique Frisch pour la conservation des échantillons et les analyses complémentaires.

Merci aux directeurs des programmes de la Faculté de Médecine des Sciences de la Santé de l'Université de Sherbrooke (Doctorat en Médecine, Baccalauréat en Pharmacologie et Baccalauréat en Sciences Infirmières) de m'avoir permis de recruter des étudiants. Finalement, merci à tous les étudiants qui ont acceptés de faire partie du projet. Sans vous rien de tout ça n'aurait eu lieu.

## 8. LISTE DES RÉFÉRENCES

1. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health.[see comment][erratum appears in *Obes Res* 1998 Nov;6(6):464]. [Review] [769 refs]. *Obesity Research*.6 Suppl 2:51S-209S, 1998
2. Expert Panel on Detection EaToHBCiA: 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):2486-97, 2001
3. Poirier P, Despres JP: Waist circumference, visceral obesity, and cardiovascular risk. [Review] [115 refs]. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*.23(3):161-9,-Jun, 2003
4. Misra A, Wasir JS, Vikram NK: Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. [Review] [73 refs]. *Nutrition*.21(9):969-76, 2005
5. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M: The worldwide obesity epidemic. [Review] [25 refs]. *Obesity Research*.9 Suppl 4:228S-233S, 2001
6. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC, Jr., Mensah GA, Lenfant C: World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. [Review] [32 refs]. *Circulation*.106(13):1602-5, 2002
7. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM: Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002.[see comment]. *JAMA*.291(23):2847-50, 2004
8. Okosun IS, Chandra KM, Boev A, Boltri JM, Choi ST, Parish DC, Dever GE: Abdominal adiposity in U.S. adults: prevalence and trends, 1960-2000. *Preventive Medicine*.39(1):197-206, 2004
9. Tjepkema, M. and Shields, M. Nutrition: Résultats de l'Enquête sur la santé collectivités canadiennes; Numéro 1; Obésité mesurée: Obésité chez les adultes au Canada. Statistique Canada, composante du produit numéro 82-620-MWF2005001 ISSN: 1716-6721. 2005.
10. Katzmarzyk PT, Janssen I: The economic costs associated with physical inactivity and obesity in Canada: an update. *Canadian Journal of Applied Physiology*.29(1):90-115, 2004
11. Williamson DF, Kahn HS, Remington PL, Anda RF: The 10-year incidence of overweight and major weight gain in US adults. *Archives of Internal Medicine*.150(3):665-72, 1990
12. Must A, Gortmaker SL, Dietz WH: Risk factors for obesity in young adults: Hispanics, African Americans and Whites in the transition years, age 16-28 years. *Biomedicine & Pharmacotherapy*.48(3-4):143-56, 1994

13. Gordon-Larsen P, Adair LS, Nelson MC, Popkin BM: Five-year obesity incidence in the transition period between adolescence and adulthood: the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *American Journal of Clinical Nutrition*. 80(3):569-75, 2004
14. Gordon-Larsen P, Nelson MC, Popkin BM: Longitudinal physical activity and sedentary behavior trends: adolescence to adulthood. *American Journal of Preventive Medicine*. 27(4):277-83, 2004
15. Norman JE, Bild D, Lewis CE, Liu K, West DS, CARDIA S: The impact of weight change on cardiovascular disease risk factors in young black and white adults: the CARDIA study. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 27(3):369-76, 2003
16. Carnethon MR, Loria CM, Hill JO, Sidney S, Savage PJ, Liu K, Coronary Artery Risk Development in Young Adults study: Risk factors for the metabolic syndrome: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001. *Diabetes Care*. 27(11):2707-15, 2004
17. Carnethon MR, Gidding SS, Nehgme R, Sidney S, Jacobs DR, Jr., Liu K: Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. *JAMA*. 290(23):3092-100, 2003
18. Sheehan TJ, DuBrava S, DeChello LM, Fang Z: Rates of weight change for black and white Americans over a twenty year period. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 27(4):498-504, 2003 Apr. 498-504, 2003
19. Lewis CE, Smith DE, Wallace DD, Williams OD, Bild DE, Jacobs DR, Jr.: Seven-year trends in body weight and associations with lifestyle and behavioral characteristics in black and white young adults: the CARDIA study. *American Journal of Public Health*. 87(4):635-42, 1997
20. Lowry R, Galuska DA, Fulton JE, Wechsler H, Kann L, Collins JL: Physical activity, food choice, and weight management goals and practices among US college students. *American Journal of Preventive Medicine*. 18(1):18-27, 2000
21. Hovell MF, Mewborn CR, Randle Y, Fowler-Johnson S: Risk of excess weight gain in university women: a three-year community controlled analysis. *Addictive Behaviors*. 10(1):15-28, 1985
22. Butler SM, Black DR, Blue CL, Gretebeck RJ: Change in diet, physical activity, and body weight in female college freshman. *American Journal of Health Behavior*. 28(1):24-32, -Feb, 2004
23. Megel ME, Wade F, Hawkins P, Norton J, Sandstrom S, Zajic K, Hoeffler M, Partusch M, Willrett K, Tourek N: Health Promotion, Self-Esteem, and Weight Among Female College Freshmen. *Health Values* 18:10-19, 1994

24. Racette SB, Deusinger SS, Strube MJ, Highstein GR, Deusinger RH: Weight changes, exercise, and dietary patterns during freshman and sophomore years of college. *Journal of American College Health*.53(6):245-51,-Jun, 2005
25. Levitsky DA, Halbmaier CA, Mrdjenovic G: The freshman weight gain: a model for the study of the epidemic of obesity. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*.28(11):1435-42, 2004
26. Tobe K, Ogura T, Tsukamoto C, Inoue H, Arata J, Matsuura K: Effect of change in body mass index on morbidity in non-obese university graduates. *Acta Medica Okayama*.56(3):149-58, 2002
27. Oguma Y, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM: Weight change and risk of developing type 2 diabetes. *Obesity Research*.13(5):945-51, 2005
28. Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger RS, Jr.: The "weekend warrior" and risk of mortality. *American Journal of Epidemiology*.160(7):636-41, 2004
29. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC: Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *New England Journal of Medicine*.314(10):605-13, 1986
30. Lee IM, Paffenbarger RS, Jr.: Physical activity and stroke incidence: the Harvard Alumni Health Study. *Stroke*.29(10):2049-54, 1998
31. Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM: Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation*.102(9):975-80, 2000
32. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr.: Physical activity and risk of lung cancer. *International Journal of Epidemiology*.28(4):620-5, 1999
33. Frisch RE, Wyshak G, Albright NL, Albright TE, Schiff I: Lower prevalence of non-reproductive system cancers among female former college athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.21(3):250-3, 1989
34. Wyshak G, Frisch RE: Breast cancer among former college athletes compared to non-athletes: a 15-year follow-up. *British Journal of Cancer*.82(3):726-30, 2000
35. Frisch RE, Wyshak G, Albright NL, Albright TE, Schiff I, Jones KP, Witschi J, Shiang E, Koff E, Marguglio M: Lower prevalence of breast cancer and cancers of the reproductive system among former college athletes compared to non-athletes. *British Journal of Cancer*.52(6):885-91, 1985
36. Lee IM, Paffenbarger RS, Jr.: Physical activity and its relation to cancer risk: a prospective study of college alumni. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.26(7):831-7, 1994
37. Douketis JD, Feightner JW, Attia J, Feldman WF: Periodic health examination, 1999 update: 1. Detection, prevention and treatment of obesity. Canadian Task Force on Preventive Health Care.[see comment]. [Review] [128 refs]. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*.160(4):513-25, 1999

38. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults.[see comment]. *New England Journal of Medicine*.348(17):1625-38, 2003
39. Hassan MK, Joshi AV, Madhavan SS, Amonkar MM: Obesity and health-related quality of life: a cross-sectional analysis of the US population. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*.27(10):1227-32, 2003
40. Trakas K, Oh PI, Singh S, Risebrough N, Shear NH: The health status of obese individuals in Canada. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*.25(5):662-8, 2001
41. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L, NEDCOM tNEaDCoMRG: Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis.[summary for patients in Ann Intern Med. 2003 Jan 7;138(1):144; PMID: 12513064]. *Annals of Internal Medicine*.138(1):24-32, 2003
42. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB: Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Archives of Internal Medicine*.162(16):1867-72, 2002
43. Overweight, obesity, and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. [Review] [91 refs]. *Archives of Internal Medicine*.160(7):898-904, 2000
44. Hu G, Lindstrom J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K, Qiao Q, Tuomilehto J: Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Archives of Internal Medicine*.164(8):892-6, 2004
45. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bruneck s: Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes*.53(7):1782-9, 2004
46. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M: Overweight and obesity and weight change in middle aged men: impact on cardiovascular disease and diabetes. *Journal of Epidemiology & Community Health*.59(2):134-9, 2005
47. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC: Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*.17(9):961-9, 1994
48. Weinstein AR, Sesso HD, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Gaziano JM: Relationship of physical activity vs body mass index with type 2 diabetes in women.[see comment]. *JAMA*.292(10):1188-94, 2004
49. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, Speizer FE, Manson JE: Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *American Journal of Epidemiology*.145(7):614-9, 1997

50. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB: Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *American Journal of Clinical Nutrition*.81(3):555-63, 2005
51. Hanson RL, Narayan KM, McCance DR, Pettitt DJ, Jacobsson LT, Bennett PH, Knowler WC: Rate of weight gain, weight fluctuation, and incidence of NIDDM. *Diabetes*.44(3):261-6, 1995
52. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women.[see comment]. *Annals of Internal Medicine*.122(7):481-6, 1995
53. Vanhala MJ, Vanhala PT, Keinanen-Kiukaanniemi SM, Kumpusalo EA, Takala JK: Relative weight gain and obesity as a child predict metabolic syndrome as an adult. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*.23(6):656-9, 1999
54. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS: Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*.108(3):712-8, 2001
55. French SA, Jeffery RW, Folsom AR, McGovern P, Williamson DF: Weight loss maintenance in young adulthood: prevalence and correlations with health behavior and disease in a population-based sample of women aged 55-69 years. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*.303-310, 1920
56. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P: The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. [Review] [70 refs]. *Journal of Pediatrics*.146(5):693-700, 2005
57. Canadian Statistics and Health Status Indicators. Persons with diabetes by age and sex (percentage). [www.statcan.ca](http://www.statcan.ca) . 2005.
58. Arto Ohinmaa PhD, Philip Jacobs PhD, Scot Simpson PharmD MSc, and Jeffrey A.Johnson PhD. The Projection of Prevalence and Cost of Diabetes in Canada: 2000 to 2016. *Canadian Journal of Diabetes* 2004;28(2):116-123. 2005.
59. Woods SC: Signals that influence food intake and body weight. [Review] [99 refs]. *Physiology & Behavior*.86(5):709-16, 2005
60. Levine JA, Vander Weg MW, Hill JO, Klesges RC: Non-exercise activity thermogenesis: the crouching tiger hidden dragon of societal weight gain. [Review] [46 refs]. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*.26(4):729-36, 2006
61. Lamonte MJ, Ainsworth BE: Quantifying energy expenditure and physical activity in the context of dose response. [Review] [97 refs]. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.33(6 Suppl):S370-8; discussion S419-20, 2001
62. Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, Krizan AC, Olson LR, Kane PH, Jensen MD, Clark MM: Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity.[see comment]. *Science*.307(5709):584-6, 2005



63. Kahn HS, Tatham LM, Rodriguez C, Calle EE, Thun MJ, Heath CW, Jr.: Stable behaviors associated with adults' 10-year change in body mass index and likelihood of gain at the waist. *American Journal of Public Health*.87(5):747-54, 1997
64. Koh-Banerjee P, Chu NF, Spiegelman D, Rosner B, Colditz G, Willett W, Rimm E: Prospective study of the association of changes in dietary intake, physical activity, alcohol consumption, and smoking with 9-y gain in waist circumference among 16 587 US men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 78(4):719-27, 2003
65. Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K: Does physical activity prevent weight gain--a systematic review. [Review] [73 refs]. *Obesity Reviews*.1(2):95-111, 2000
66. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, Houmard JA, Bales CW, Kraus WE: Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Archives of Internal Medicine*.164(1):31-9, 2004
67. Droyvold WB, Holmen J, Midthjell K, Lydersen S: BMI change and leisure time physical activity (LTPA): an 11-y follow-up study in apparently healthy men aged 20-69 y with normal weight at baseline. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*.28(3):410-7, 2004
68. Wenche DB, Holmen J, Kruger O, Midthjell K: Leisure time physical activity and change in body mass index: an 11-year follow-up study of 9357 normal weight health women 20-49 years old. *Journal of Women's Health*.13(1):55-62,-Feb, 2004
69. Sherwood NE, Jeffery RW, French SA, Hannan PJ, Murray DM: Predictors of weight gain in the Pound of Prevention study. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*.24(4):395-403, 2000
70. Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, Hilner JE, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR, Jr.: Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults.[see comment]. *JAMA*.282(16):1539-46, 1999
71. He K, Hu FB, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Liu S: Changes in intake of fruits and vegetables in relation to risk of obesity and weight gain among middle-aged women. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*.28(12):1569-74, 2004
72. Astrup A, Grunwald GK, Melanson EL, Saris WH, Hill JO: The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*.24(12):1545-52, 2000
73. Astrup A: The role of dietary fat in the prevention and treatment of obesity. Efficacy and safety of low-fat diets. [Review] [20 refs]. *International Journal of Obesity & Related Metabolic*

*Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*.25 Suppl 1:S46-50, 2001

74. Darnton-Hill I, Nishida C, James WP: A life course approach to diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. [Review] [219 refs]. *Public Health Nutrition*.7(1A):101-21, 2004
75. Swinburn B, Gill T, Kumanyika S: Obesity prevention: a proposed framework for translating evidence into action. [Review] [55 refs]. *Obesity Reviews*.6(1):23-33, 2005
76. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J, Finnish Diabetes Prevention Study Group: The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*.26(12):3230-6, 2003
77. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV: Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study.[see comment]. *Diabetes Care*.537-544, 1920
78. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin.[see comment]. *New England Journal of Medicine*.346(6):393-403, 2002
79. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, Temprosa M, Diabetes Prevention Program Research Group: Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program.[see comment]. *Diabetes Care*.28(4):888-94, 2005
80. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S, Diabetes Prevention Program Research Group: The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial.[summary for patients in *Ann Intern Med*. 2005 Apr 19;142(8):I46; PMID: 15838061]. *Annals of Internal Medicine*.142(8):611-9, 2005
81. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, Hamman RF, Ackermann RT, Engelgau MM, Ratner RE, Diabetes Prevention Program Research Group: The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance.[see comment]. *Annals of Internal Medicine*.142(5):323-32, 2005
82. Tudor-Locke C, Bell RC, Myers AM, Harris SB, Ecclestone NA, Lauzon N, Rodger NW: Controlled outcome evaluation of the First Step Program: a daily physical activity intervention for individuals with type II diabetes. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*.28(1):113-9, 2004
83. 2005 CDA Annual Meetings, symposium 37. First-Step Program. 2006.

84. Kanga C, Carpentier A, Baillargeon J, Dionne I, Ardilouze J, Langlois M: Treatment of the metabolic syndrome in an interdisciplinary obesity clinic: a randomized controlled study (Abstract). *Obesity Research* 13:A202-A203, 2005
85. Jeffery RW, French SA: Preventing weight gain in adults: the pound of prevention study. *American Journal of Public Health*.89(5):747-51, 1999
86. Winkleby MA, Taylor CB, Jatulis D, Fortmann SP: The long-term effects of a cardiovascular disease prevention trial: the Stanford Five-City Project.[see comment]. *American Journal of Public Health*.86(12):1773-9, 1996
87. Summerbell CD, Waters E, Edmunds LD, Kelly S, Brown T, Campbell KJ: Interventions for preventing obesity in children [Systematic Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005
88. Center for Disease Control and Prevention. Public health strategies for preventing and controlling overweight and obesity in school and worksite settings: a report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. MMWR 2005; 54 (no.RR-10). CDC MMWR . 10-7-2005.
89. Weller IM, Corey PN: A study of the reliability of the Canada Fitness Survey questionnaire. *Medicine & Science in Sports & Exercise*.30(10):1530-6, 1998
90. Jette M, Campbell J, Mongeon J, Routhier R: The Canadian Home Fitness Test as a predictor for aerobic capacity. *Canadian Medical Association Journal*.114(8):680-2, 1976
91. Lewis CE, Jacobs DR, Jr., McCreath H, Kiefe CI, Schreiner PJ, Smith DE, Williams OD: Weight gain continues in the 1990s: 10-year trends in weight and overweight from the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *American Journal of Epidemiology*.151(12):1172-81, 2000
92. Considérations pour la production des données > Des Canadiens et des Canadiennes en santé > 67-HLT : Activité physique > Caractéristiques techniques.  
[http://www.statcan.ca/francais/freepub/82-401-XIF/2002000/considerations/hlt/67hlt\\_f.htm](http://www.statcan.ca/francais/freepub/82-401-XIF/2002000/considerations/hlt/67hlt_f.htm) . 2005.
93. Jette M: A comparison between predicted VO2 max from the Astrand procedure and the Canadian Home Fitness Test. *Canadian Journal of Applied Sport Sciences - Journal Canadien des Sciences Appliquées au Sport*.4(3):214-8, 1979
94. Lewis CE, Smith DE, Wallace DD, Williams OD, Bild DE, Jacobs DR, Jr.: Seven-year trends in body weight and associations with lifestyle and behavioral characteristics in black and white young adults: the CARDIA study. *American Journal of Public Health*.87(4):635-42, 1997
95. Schmitz KH, Jacobs DR, Jr., Leon AS, Schreiner PJ, Sternfeld B: Physical activity and body weight: associations over ten years in the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*.24(11):1475-87, 2000

96. Matvienko O, Lewis DS, Schafer E: A college nutrition science course as an intervention to prevent weight gain in female college freshmen. *Journal of Nutrition Education*.33(2):95-101,- Apr, 2001
97. Calfas KJ, Sallis JF, Nichols JF, Sarkin JA, Johnson MF, Caparosa S, Thompson S, Gehrman CA, Alcaraz JE: Project GRAD: two-year outcomes of a randomized controlled physical activity intervention among young adults. Graduate Ready for Activity Daily. *American Journal of Preventive Medicine*.18(1):28-37, 2000
98. Donnelly JE, Hill JO, Jacobsen DJ, Potteiger J, Sullivan DK, Johnson SL, Heelan K, Hise M, Fennessey PV, Sonko B, Sharp T, Jakicic JM, Blair SN, Tran ZV, Mayo M, Gibson C, Washburn RA: Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in young, overweight men and women: the Midwest Exercise Trial. *Archives of Internal Medicine*.163(11):1343-50, 2003
99. Jebb SA, Cole TJ, Doman D, Murgatroyd PR, Prentice AM: Evaluation of the novel Tanita body-fat analyser to measure body composition by comparison with a four-compartment model. *British Journal of Nutrition*.83(2):115-22, 2000
100. Nanchahal K, Morris JN, Sullivan LM, Wilson PW: Coronary heart disease risk in men and the epidemic of overweight and obesity. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*.29(3):317-23, 2005
101. Yanovski JA, Yanovski SZ, Sovik KN, Nguyen TT, O'Neil PM, Sebring NG: A prospective study of holiday weight gain. *New England Journal of Medicine*.342(12):861-7, 2000
102. Lee CJ, Lawler GS, Panemangalore M, Street D: Nutritional status of middle-aged and elderly females in Kentucky in two seasons: Part 1. Body weight and related factors. *Journal of the American College of Nutrition*.6(3):209-15, 1987
103. Robinson TN: Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA*.282(16):1561-7, 1999
104. Trabulsi J, Schoeller DA: Evaluation of dietary assessment instruments against doubly labeled water, a biomarker of habitual energy intake. [Review] [34 refs]. *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism*.281(5):E891-9, 2001
105. Weinstein SJ, Vogt TM, Gerrior SA: Healthy Eating Index scores are associated with blood nutrient concentrations in the third National Health And Nutrition Examination Survey. *Journal of the American Dietetic Association*.104(4):576-84, 2004
106. Westerterp KR, Goris AH: Validity of the assessment of dietary intake: problems of misreporting. [Review] [31 refs]. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*.5(5):489-93, 2002
107. Rutishauser IH: Dietary intake measurements. [Review] [27 refs]. *Public Health Nutrition*.8(7A):1100-7, 2005

108. Hill RJ, Davies PS: The validity of self-reported energy intake as determined using the doubly labelled water technique. [Review] [119 refs]. *British Journal of Nutrition*.85(4):415-30, 2001
109. Iribarren C, Jacobs DR, Jr., Slattery ML, Liu K, Sidney S, Hebert BJ, Roseman JM: Epidemiology of low total plasma cholesterol concentration among young adults: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Preventive Medicine*.26(4):495-507,-Aug, 1997
110. Kreger BE, Odell PM, D'Agostino RB, Wilson PF: Long-term intraindividual cholesterol variability: natural course and adverse impact on morbidity and mortality--the Framingham Study. *American Heart Journal*.127(6):1607-14, 1994
111. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE: The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. [Review] [53 refs]. *Seminars in Vascular Medicine*.2(3):325-33, 2002
112. Fan AZ, Russell M, Dorn J, Freudenheim JL, Nochajski T, Hovey K, Trevisan M: Lifetime alcohol drinking pattern is related to the prevalence of metabolic syndrome. The Western New York Health Study (WNYHS). *European Journal of Epidemiology*.21(2):129-38, 2006
113. Ruidavets JB, Ducimetiere P, Arveiler D, Amouyel P, Bingham A, Wagner A, Cottel D, Perret B, Ferrieres J: Types of alcoholic beverages and blood lipids in a French population. *Journal of Epidemiology & Community Health*.56(1):24-8, 2002
114. Harvey-Berino J, Pintauro S, Buzzell P, Gold EC: Effect of internet support on the long-term maintenance of weight loss. *Obesity Research*.12(2):320-9, 2004
115. Napolitano MA, Fotheringham M, Tate D, Sciamanna C, Leslie E, Owen N, Bauman A, Marcus B: Evaluation of an internet-based physical activity intervention: a preliminary investigation. *Annals of Behavioral Medicine*.25(2):92-9, 2003
116. Winett RA, Tate DF, Anderson ES, Wojcik JR, Winett SG: Long-term weight gain prevention: a theoretically based Internet approach. [Review] [122 refs]. *Preventive Medicine*.41(2):629-41, 2005

**9. ANNEXE**

Article sous presse pour **INTERNATIONAL JOURNAL OF OBESITY**

**The entero-insular axis and adipose tissue-related factors in  
the prediction of weight gain in humans**

Marie-France Hivert, Marie-France Langlois and André C. Carpentier

*Department of Medicine, Division of Endocrinology*

*Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé*

*Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke,*

*Université de Sherbrooke, Québec, Canada*

**Running Title: Entero-insular and adipose tissue factors in weight gain**

**Address correspondence to:**

Dr. André Carpentier  
Division of Endocrinology  
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke  
Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4  
Tel:(819) 564 5244  
Fax:(819) 564 5292

**E-mail: [andre.carpentier@usherbrooke.ca](mailto:andre.carpentier@usherbrooke.ca)**

**SUMMARY:**

Obesity has now reached epidemic proportions. Epidemiological studies in the past decades have shown that adults gain weight and adiposity from the early twenties until their sixties. In the paediatric population, growing numbers of children and adolescents put on unhealthy weight. Many environmental, socio-economical, and biological determinants that predispose to weight gain have been identified thus far. The aim of the present review is to summarise the current knowledge on the role of the circulating levels of adipokines and other entero-insular hormones and biological markers of obesity to predict weight gain in humans. The review focuses on relationship between hormonal and biochemical markers (insulin, insulin-like growth factors, gastrointestinal hormones, leptin, adiponectin, resistin, inflammatory proteins, and cytokines) and weight gain in prospective studies. The complex relationships displayed by these hormonal factors with future weight gain in humans are critically reviewed and integrative models are proposed. Overall, most of the studies reported to date made adjustments for baseline BMI but failed to consider dietary intake and physical activity as confounding factors. Outstanding questions are raised and new directions for future prospective studies are proposed in order to improve our understanding of the role of biological determinants of energy balance and development of obesity in humans.

**KEY WORDS:** Obesity, adipokines, entero-insular axis, inflammatory markers, insulin, weight gain.

## **Introduction**

Obesity and weight gain have been linked to sedentary lifestyles as well as dietary and socio-economic factors. Genetic or biological factors have also been related to weight gain and obesity such as parental obesity, low birth weight, early adiposity rebound and early puberty<sup>1,2</sup>. The biology of the entero-insular axis and adipose tissue and their complex interactions with other organs has become an effervescent field of research. More than just a storage compartments, the adipose tissue is an important endocrine organ, producing and secreting many proteins involved in the regulation of energy balance and in the adaptation of the human body to chronic toxic challenges imposed by our lifestyle<sup>3</sup>. The aim of this original review is to summarise the current knowledge on the **predictive value of adipokines and other entero-insular markers of obesity on weight gain from prospective studies** in humans. It is also aimed at highlighting the predictive role of these biological variables relative to lifestyle and behavioural factors well-known to influence the development of weight gain and obesity, although a thorough discussion of the biology of all of these factors is beyond the scope of the present review. MEDLINE was the original source for our search of the literature. Key words used were 'WEIGHT GAIN' and either 'INSULIN', 'INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR', 'LEPTIN', 'ADIPONECTIN', 'RESISTIN', 'BIOCHEMICAL MARKER', 'INFLAMMATION', 'GHRELIN', 'PYY', 'PP', 'GLP-1', 'OXYNTOMODULIN', 'CHOLECYSTOKININ', or 'ENERGY HOMEOSTASIS'. We have included all prospective observational studies in humans that reported the relationship between weight gain and any of these hormonal or metabolic parameters between 1966 to November 2005. In addition, we have reviewed the bibliography of all manuscripts found during our MEDLINE search to complete our review.

### **1) The entero-insular axis**

#### **1.1) Insulin**



Elevated BMI is associated with higher fasting insulin and a lower degree of insulin sensitivity is found even in the non-obese range <sup>4</sup>. Weight gain is also a potent predictor of the development of insulin resistance, irrespective of baseline BMI, both in adults <sup>5</sup> and in children <sup>6</sup>. The anabolic effect of insulin on peripheral tissues has been well studied over the past decades. Recent studies have supported an central anorexigenic effect of insulin <sup>7</sup>. However, the precise physiological role of insulin with regard to feeding behaviour and control of energy balance in humans is still not fully elucidated.

#### 1.1a) Insulin level and insulin sensitivity in adult populations (summarized in Table 1)

The majority of prospective studies that included **non-obese** adults failed to show an association between insulin level at baseline and future weight gain. In the Ely Study <sup>8,9</sup>, fasting insulin levels were not associated with weight gain over more than 4 years of follow up. The study by Zavaroni et al. <sup>10</sup> included 647 middle-aged men and women with a mean BMI of 25.8 kg/m<sup>2</sup> at baseline who had a baseline glucose tolerance test with a follow up of 14 years. The 2-hour post-75g oral glucose insulin levels at baseline were not associated with future weight gain. Lakka et al. <sup>11</sup> did not find an association between baseline fasting insulin and weight gain over 4 years in a middle-aged normo-insulinemic cohort of Finnish men. Masuo et al. <sup>12</sup>, in a follow-up study of non-obese (mean BMI 21.2 kg/m<sup>2</sup>) Japanese men for 5 years, concluded that those individuals who gained weight (increase of > 10% of initial BMI) did not differ in their baseline fasting insulin levels from those who did not.

On the other hand, other large cohort studies have shown that insulin resistance, which is usually associated with high plasma insulin levels, could be protective against weight gain. However, the results of these studies were strongly influenced by the level of obesity of the population under consideration. Folsom et al. <sup>13</sup> compared the results of two major cohort studies in the United States: the CARDIA and the ARIC studies. In the CARDIA study, no relationship was found between fasting

insulin and future weight gain after adjustment for BMI in a cohort of young African-American and Caucasian adults with normal weight. In comparison, the ARIC study found a weak negative relationship between fasting insulin and subsequent weight gain (after adjustment for baseline weight) in a cohort of middle-aged African-American and Caucasian adults with a mean BMI of over 27 kg/m<sup>2</sup>. In the San Luis Valley Diabetes Study <sup>14</sup>, a negative relationship between fasting insulin and subsequent weight gain was observed in Hispanic and non-Hispanic whites (mean BMI over 25 kg/m<sup>2</sup>), although this relationship was much stronger in individuals with a higher BMI. In the San Antonio Heart Study <sup>15</sup>, a higher baseline insulin level was associated with less weight gain but only in the most obese tertile of this cohort. In obese adult Pima Indians (mean baseline BMI of 34 kg/m<sup>2</sup>), insulin resistance was associated with a reduced rate in weight gain <sup>16,17</sup>. Hodge et al. <sup>18</sup> also found that insulin resistance was negatively correlated with weight gain in Asian Indian and Creole populations of Mauritius, although the relationship was not statistically significant after adjustment for age and BMI. In the latter study, in contrast to the findings in the two other ethnic groups, insulin resistance was positively associated with weight gain in Chinese men (even after adjustment for BMI). Similar findings were also noted in second generation of Japanese-American men who immigrated in America. In a 5-year follow-up cohort of middle aged Japanese-American men (BMI 25.5 kg/m<sup>2</sup>) <sup>19</sup>, baseline fasting insulin and C-peptide were not predictors of change in BMI but were positively correlated with an increase in visceral fat measured by CT scan. Thus, it is possible that the Asian genetic background modifies the relationship between insulin resistance, BMI and weight gain observed in other populations.

Increased insulin secretion occurs as an adaptive response to decreased insulin sensitivity. Some cohort studies have examined the association between insulin secretion and weight gain. In Pima Indians <sup>17</sup>, insulin secretion was negatively associated with the rate of weight gain, whether assessed by the insulin response during a meal tolerance test, an oral glucose tolerance test, or the acute insulin

secretory response to intravenous glucose. Boyko et al.<sup>19</sup> showed that reduced insulin secretion precedes visceral fat accumulation in non diabetic Japanese-American men. Similarly, Gould et al.<sup>9</sup> demonstrated that a low insulin response 30 minutes post-75g oral glucose challenge was predictive of higher weight gain in Caucasian women but found no such association in men. In contrast to these findings, Sigal et al.<sup>20</sup> studied weight gain in offspring of two parents with diabetes. The authors failed to find a correlation between fasting insulin and weight gain (similar to the results from many other cohorts, as mentioned above), but did show that high acute insulin response during an intravenous glucose challenge was a predictor of higher weight gain, especially in insulin sensitive subjects. This is actually not in complete discordance with earlier findings. Indeed, the predictive effect of high acute insulin response on weight gain was diminished in insulin-resistant subjects. Thus, it is possible that at the onset of the weight gain process, insulin may act as an anabolic hormone and conceivably induce fat accumulation. As adiposity increases, insulin resistance develops and may eventually protect the individual against further weight gain.

#### 1.1b) Insulin level and insulin sensitivity in pediatric populations (summarized in Table 2)

Prospective studies were also performed in younger populations to evaluate the relationship between insulin levels and change in weight. Unfortunately, a clear picture has yet to emerge from currently available studies. Some studies have found a positive association between hyperinsulinemia and future weight gain. For example, Johnson et al.<sup>21</sup>, in a longitudinal follow up study of a biracial cohort, found that a higher fasting insulin level or a higher acute insulin response to an intravenous glucose tolerance test (IVGTT) was predictive of higher gain in fat mass (measured by DEXA). Odeleye et al.<sup>22</sup> monitored overweight (mean weight: 119% of ideal body weight) Pima Indian children aged between 5 to 9 years old with normal glucose tolerance. Elevated fasting insulin levels were positively associated with weight gain over a 9.3-year follow-up period. Savoye et al.<sup>23</sup> found

similar result in a biracial cohort of children followed for 2.5 years. Fasting insulin levels were positively correlated with changes in BMI in obese children (both boys and girls) and in teenage boys (but not in teenage girls). In contrast to these studies, Salbe et al.<sup>24</sup> reported that low baseline insulin levels predisposed subjects to more weight gain after 5 years of follow up in 5 year-old Pima Indian children (116-118% of ideal body weight). Similarly, Maffeis et al.<sup>25</sup> followed obese or overweight (mean relative BMI over 150%) Caucasian children over 14 years of age and found that a high insulin resistance index, estimated by the HOMA model, was associated with a reduced likelihood of obesity in adulthood. However, this relationship was found only in girls with confidence intervals of the odd ratio very close to 1.0. In fact, other cohort studies have not shown any association between insulinemia and subsequent weight gain. The Bogalusa Heart Study<sup>26</sup> followed 427 children, 674 adolescents and 396 young adults for 3 years. An association between BMI and weight gain with follow-up insulinemia was found, but no significant relationship was found between baseline insulin levels and follow-up BMI after adjustment for baseline BMI. Byrnes et al.<sup>27</sup> surveyed a small cohort of 37 boys and girls and did not find an association between fasting insulin or the insulin:glucose ratio and weight gain over 12 months. Thus, the relationship between insulin levels and resistance and weight gain in children remains controversial.

In summary, although a negative correlation between plasma insulin level or insulin resistance and future weight gain has been observed more consistently in overweight adults, this relationship was not consistently shown in lean adults and in pediatric populations. One possible explanation for these observations is a threshold effect: at the onset of the process leading to weight gain, overweight induces more insulin resistance with an increase in insulin secretion contributing to future adipose tissue accumulation. When this accumulation reaches a certain level (threshold), insulin resistance becomes high enough to oppose further fat accumulation in adipocytes and/or to send negative feedback as an anorexigenic signal at the level of the hypothalamus to limit further weight gain. This

biphasic longitudinal relationship between insulin levels and weight gain has been demonstrated by Lazarus et al.<sup>28</sup> in their study of the temporal trends between plasma insulin levels and changes in weight in 376 Caucasian men by measuring body weight and fasting insulin at various points in time. Higher initial weight gain ( $\Delta$ weight1 over 3.7 years) was correlated with higher subsequent fasting insulin (measured at the end of the period covering  $\Delta$ weight1). Thereafter, fasting insulin level was negatively correlated with changes in weight over the subsequent follow-up period ( $\Delta$ weight2 over 3.3 years).

### 1.2) Insulin-like growth factors (IGFs)

IGF-1 is produced by the liver in response to growth hormone and is essential for normal linear growth during childhood and adolescence. IGF-II, on the other hand, plays a role in the proliferation and differentiation of foetal cells but its role in post-natal development remains obscure<sup>29</sup>. IFG-I and IGF-II levels in cord blood have been shown to correlate with birth weight. IGF-I levels measured at age 5 were higher in children who had a low birth weight and a rapid early growth rate (catch-up growth), while IGF-II levels were directly related to levels at birth<sup>30</sup>. Low IFG-II levels have been associated with higher BMI and low physical activity levels in cross-sectional studies in adults<sup>31</sup>.

The Ely study<sup>8</sup> examined the relationship between many biological factors (IGF-I, IGF-II, fasting insulin, cholesterol, TG, non esterified fatty acid, leptin and glucose level two hours after a 75g oral glucose tolerance test) measured at baseline and future weight gain in 463 non obese middle-aged men and women (mean BMI 24.2 kg/m<sup>2</sup>). The 246 individuals who lost weight (lost >2.5kg) or kept their weight stable ( $\pm$ 2.5kg) were compared with the 217 individuals who gained weight (>2.5kg) over the 4.4 years of follow-up. The only factor statistically different between the two groups at baseline was IGF-II. The level of IGF-II was inversely associated with the risk of weight gain and the development of obesity, an association that remained significant in multivariate analyses.

### 1.3) Gastrointestinal hormones

In recent years, important advances have been made in our understanding of the mechanisms of appetite regulation by gastrointestinal hormones. These hormones include ghrelin, the PP-fold peptides (peptide YY, pancreatic polypeptide), proglucagon products (oxyntomodulin, Glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-2), and cholecystokinin <sup>7</sup>.

Ghrelin is mainly produced by the oxyntic cells of the gastric mucosa and is regarded as a short term orexigenic hormone. In humans on a fixed feeding schedule, its plasma level is elevated during fasting, rises before meals and decreases after ingestion of food <sup>32</sup>. Ghrelin stimulates food intake most likely by increasing the levels of neuropeptide Y (NPY) and agouti-related protein (AgRP) in the arcuate nucleus of the hypothalamus. The injection of ghrelin acutely increases food intake and repetitive administration increases body weight because of a chronic increase in food intake <sup>33</sup>. Circulating ghrelin is usually lower in obese individuals and has been shown to increase following diet-induced weight loss <sup>32</sup>. Obese subjects do not demonstrate the rapid post-prandial drop in ghrelin levels observed in normal-weight individuals <sup>7</sup>. Ghrelin levels are high in anorexia nervosa and decrease with restoration of normal weight <sup>33</sup>. Thus far, only one prospective study investigating the predictive value of ghrelin on weight gain in humans has been reported <sup>34</sup>. In this study, forty 10-year old Pima Indian children (27 girls and 13 boys) were followed over a period of 1.7 years. No significant association was found between baseline ghrelin levels and changes in weight, height or adiposity (measured by DEXA).

PYY, pancreatic polypeptide (PP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), oxyntomodulin (OXM) and cholecystokinin (CCK) are gut-derived hormones that all have demonstrated anorexic effects during short-term experiments <sup>7,35-37</sup>. However, a detailed discussion on the biological regulation of these hormones is beyond the scope of the present review. While experimental studies have certainly

enhanced our knowledge of the regulation and complex interactions between gastrointestinal hormones and short term energy intake and expenditure, much work is still needed to fully understand the complex phenomenon of appetite control and its impact on weight gain in free living human populations. To date, with the exception of ghrelin, prospective studies have yet to explore the potential link between these important GI hormones and weight gain in human populations.

## **2) Adipokines**

### **2.1 Leptin**

Leptin is an adipose tissue hormone produced proportionally to subcutaneous adipose tissue mass. Food restriction over a period of days also lowers leptin levels and, conversely, leptinemia can be raised back to normal by re-feeding <sup>7</sup>. Overfeeding over a period of 3 days was also shown to increase leptin levels <sup>38</sup>. Therefore, leptinemia reflects both energy stores (adipose tissue) and recent food intake.

#### **2.1a) Leptin levels in adult populations (summarized in Table 3)**

Although circulating leptin level is currently regarded as a marker of adiposity, controversy remains regarding its potential role in weight change in humans. Most cohort studies in **non-obese adults** did not find an association between baseline leptin levels and future weight gain. This absence of correlation seems to be consistent in many ethnic backgrounds. In the Mexico City Diabetes Study <sup>39</sup>, 180 non diabetic men and women were followed over a 3-year period with no relationship found between leptin levels and weight gain. In Mauritius, Hodge et al. <sup>40</sup> has shown no association between leptinemia and weight gain in 2888 individuals over a 5-year follow-up period. Similarly, Masuo et al. <sup>12</sup> found no relationship between leptin and weight change over 5 years in a cohort of middle-aged

Japanese men (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>). The Ely Study<sup>8</sup>, described earlier, did not show any association between baseline leptin and subsequent weight gain. In the United States, Folsom et al.<sup>41</sup> measured baseline leptin levels in a sub-group (n=492) of their young adult cohort (Caucasian and African-Americans). They observed an average weight gain of 7.8 kg over 8 years, but no association could be demonstrated between baseline leptinemia and the degree of weight gain. However, two other studies found opposite results. In a cohort of middle-aged normal weight Swedish women<sup>42</sup>, a high leptin level at baseline was predictive of subsequent weight gain but only in women less than 50 years old. In this study, the authors had subdivided the normal weight from the overweight women at baseline, but did not adjust the correlation for BMI levels within the strata. VanRossum et al.<sup>43</sup> found higher baseline leptin levels in individuals who gained an average of 12.6 kg over 6.8 years compared to individuals whose weight remained stable from a cohort of 259 normal weight young Dutch. However, in this study, leptin levels were measured at random, not necessarily in the fasting state. Moreover, the individuals who gained weight tended to be heavier than the control group, and when adjusted for BMI, the inferior limit of the confidence interval of the odd ratio was very close to one (OR 1.28; CI=1.01 to 1.61), suggesting that the relationship between high plasma leptin levels and future weight gain may have been driven to a large extent by the initial difference in BMI.

Studies performed in overweight and obese adult populations found more convincing evidences of a relation between leptin levels and future weight gain. The Health Professionals Follow up Study<sup>44</sup> demonstrated that increased leptin levels are associated with more weight gain, but only in overweight men. Chessler et al.<sup>45</sup> showed that increased plasma leptin levels are associated with fat accumulation in second and third generation Japanese-American men and women. This latter cohort included diabetic and non diabetic individuals and should be considered as overweight (average BMI 24.4 kg/m<sup>2</sup>) because BMI values of 22.9 and 25.0 kg/m<sup>2</sup> are now considered as cut-off thresholds for overweight and obesity, respectively, in Asian populations<sup>46</sup>. In contrast, other investigators have found that high



plasma leptin levels predict less weight gain in obese subjects. Ravussin et al.<sup>47</sup> followed obese (BMI 35.3 kg/m<sup>2</sup>) Pima Indians over a period of 3 years. The 19 subjects who gained weight (average weight gain: 23 kg over 3 years) had lower leptin levels at baseline than the 17 subjects with stable weight. Similarly, Lindroos et al.<sup>48</sup>, in a follow-up study of 49 women with BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> over a four-year period, noted that high baseline leptin levels predicted less weight gain, but the association was statistically significant only in woman with no obese parent and was closely related to dietary changes. It should be pointed out that the latter two studies included individuals with much higher BMI than the previous mentioned studies. Thus, the available data from prospective studies suggest that, in overweight adults, leptin levels are positively associated with weight gain whereas in obese adults, high leptinemia is associated with less weight gain.

#### 2.1b) Leptin level in pediatric populations (summarized in Table 4)

During childhood and adolescence, circulating leptin levels change and probably play a permissive role in the initiation of puberty<sup>49</sup>. In pre-pubertal children, leptin levels are similar in boys and girls. During the transition between the pre-pubertal to the post-pubertal period, leptin levels rise in girls in relation to the increase in adiposity whereas leptin levels decrease during the same period in boys<sup>49</sup>. In 176 Pima Indian children<sup>24</sup> followed from age 5 to 10, a higher baseline leptin level was a predictor of greater weight gain. Savoye et al.<sup>23</sup> showed similar findings with a cohort of 68 obese children (Caucasian and African-Americans) over a 2.5-year follow up period. In their study, a higher leptin level at baseline was predictive of greater weight gain, but in girls only. Similarly, Johnson et al.<sup>50</sup> found that a high leptin level at baseline was a predictor of increased fat mass in a cohort composed of 85 Caucasian and African-American children. In contrast, Byrnes et al.<sup>27</sup> followed 37 Caucasian children (boys and girls with a wide range of BMI) over 12 months and found that a low leptin level was a predictor of higher increase in BMI. Similarly, Ahmed et al.<sup>51</sup> noted that a low leptin level in

prepubertal girls (8 years old) was followed by a greater gain in percent body fat (but not in absolute fat mass). Although the results from these pediatric cohorts are divergent, the bulk of evidence suggests that high plasma leptin levels may be a predictor of future weight gain. Whether this association is related to confounding variables such as BMI, gender and time of onset of puberty will require more detailed studies in this population.

In summary, the contribution of leptin to weight change throughout development and adulthood in humans is still not completely understood. Since leptin levels are closely related to BMI and fat mass, could the relationship between leptinemia and future weight gain be different depending on the degree of adipose tissue excess, similarly to the relationship observed between insulin levels and weight gain? In the overweight stage, higher leptin may predict more weight gain (as a marker of active adipose tissue growth) and when obesity is well established, high leptin levels (as a marker of very high adiposity and high degree of insulin resistance) may predict less future weight gain. In addition to the major contribution of body composition, plasma leptin levels have been shown to change within days after either a reduction<sup>52</sup> or increase in energy intake<sup>38</sup>. Some investigators have also shown a variation in leptin levels with exercise<sup>53</sup>. The acute influence of energy intake and expenditure on plasma leptin levels underscores the importance of taking into account acute dietary intake and physical activity when assessing the potential role of leptin on chronic energy balance and future weight change. Forthcoming studies assessing the role of this hormone on weight change will ultimately need to take these factors as well as BMI into consideration.

## 2.2 Adiponectin

Adiponectin is an adipokine that is produced by mature adipocytes and plasma levels are inversely related to visceral fat accumulation<sup>54</sup>. Circulating levels of adiponectin increase after food restriction and following weight loss<sup>7</sup>. Plasma adiponectin levels are lower in individuals with insulin

resistance, type 2 diabetes and visceral obesity in cross-sectional studies, even in young adult populations<sup>55</sup>. Adiponectin improves insulin sensitivity, inhibits vascular inflammation, and may have direct anti-atherosclerotic effects<sup>56</sup>. For the same degree of obesity, a lower adiponectin level is a predictor of a higher degree of insulin resistance<sup>57</sup>. Adiponectin serum concentrations have been shown to increase after weight loss<sup>7</sup>. The only prospective study exploring a possible relationship between plasma adiponectin levels and subsequent weight gain was performed in 219 obese non-diabetic Pima Indians with no association reported between weight changes and baseline serum adiponectin<sup>58</sup>.

### 2.3 Resistin

Resistin is produced in the stromovascular fraction of adipose tissues and in peripheral blood monocytes, suggesting a possible role in the inflammatory state associated with obesity<sup>59</sup>. Although a very exciting role for resistin in the modulation of insulin sensitivity was initially observed in rodent models<sup>60</sup>, evidence in humans is still conflicting<sup>61</sup>. Resistin is positively related to the percentage of body fat and BMI<sup>62</sup>. Patients with type 2 diabetes treated with thiazolidinedione showed a significant reduction in plasma resistin concentrations<sup>63</sup>. In this latter study, the decrease in plasma resistin was correlated with a decrease in hepatic fat content and improvement in hepatic insulin sensitivity. In one study, 113 non-diabetic Pima Indians were followed over 4.5 years with the demonstration of a positive correlation between high resistin levels and an increase in percent body fat<sup>64</sup>.

### 3) Inflammatory proteins and cytokines

Resident macrophages of the adipose tissue and white adipose tissue itself also produce C3, adipsin and factor B that are required for the production of acylation-stimulating protein (ASP)<sup>65</sup>. C3 and Factor B are positively correlated with body weight and visceral fat, and decrease after weight loss

<sup>66,67</sup> ASP secretion by the adipose tissue is increased after meals and stimulates triglyceride synthesis and decreases NEFA release in adipocytes <sup>65</sup>. Levels of plasma ASP have been positively correlated with obesity, percent body fat and with insulin resistance <sup>65</sup>. However, there are currently no reported prospective studies that have assessed the potential role of ASP in weight change and in the development of insulin resistance in humans.

Tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) is involved in the pathophysiology of obesity and insulin resistance. Large adipocytes produce more TNF $\alpha$  which in turn inhibits adipocyte differentiation, promotes lipolysis and impairs insulin signalling <sup>68</sup>. Interleukin-6 (IL-6) is produced by cells of the innate immune system as well as by adipose tissue <sup>69</sup>. IL-6 plasma levels are increased in obesity, glucose intolerance and type 2 diabetes <sup>70</sup> and IL-6 alters insulin sensitivity, regulates hepatic production of fibrinogen and C-reactive protein (CRP), is pro-coagulant and stimulates adhesion of circulating leukocytes to the vascular endothelium <sup>69</sup>. In Spanish overweight men and women, elevated IL-6 was correlated with high circulating serum levels of saturated and  $\omega$ -6 polyunsaturated fatty acids <sup>71</sup>. On the other hand, IL-6 levels in the central nervous system (CNS) negatively correlate with obesity and fat mass <sup>72</sup>. This suggests that IL-6 may not directly cause human obesity, but enhanced peripheral production of IL-6 may occur as a result of the development of obesity and/or from increased dietary fat content. Whether TNF $\alpha$  and IL-6 are primarily involved in the pathogenesis of human obesity and insulin resistance or perhaps secondary to an unhealthy lifestyle is still largely unknown <sup>61</sup>. Future prospective studies in humans should help clarify this issue.

Proteins involved in the coagulation cascade are often markers of vascular reactivity and inflammation. Obesity has been linked to higher levels of fibrinogen and von Willebrand factor in cross-sectional studies <sup>73</sup>. Two studies have investigated whether these markers of chronic sub-clinical inflammation may predict weight gain in humans. In the ARIC study <sup>74</sup>, 13 017 overweight men and

women aged 45 to 64 years old were followed prospectively for approximately three years. An increase in weight gain was observed in individuals who were in the highest quartile of fibrinogen, von Willebrand factor, factor VIII and white blood cell levels, even when adjusted for potential covariates. Of these factors, fibrinogen levels appeared to be the most potent predictor of weight gain, an effect even stronger when analyzing obese individuals separately. In Sweden, similar results have been obtained with other inflammatory proteins (fibrinogen, orosomucoid,  $\alpha$ 1-antitrypsin, haptoglobin and ceruloplasmin ) <sup>75</sup>. A cohort of 2821 non-diabetic men with a mean BMI of 24.7 kg/m<sup>2</sup> at baseline (aged between 38 and 50 years old) were followed for more than 6 years. The chance of substantial weight gain ( $\geq$ 3.8kg) increased with the number of inflammatory proteins in the highest quartile (OR 1.51 for  $\geq$ 3 proteins in the top quartile). This was true independently of baseline BMI and other confounders, although the effect was stronger in those individuals with a BMI > 28 kg/m<sup>2</sup> and in non-smokers. High fibrinogen, ceruloplasmin and orosomucoid levels were also individually associated with greater weight gain after adjustment for confounders.

In summary, manifestations of sub-clinical chronic inflammation appear early during the process of weight gain and likely play an active role in the metabolic and cardiovascular complications associated with obesity. One intriguing possibility is that high dietary fat intake could enhance and/or activate this chronic inflammatory process while contributing to the development of obesity by inducing chronic energy excess. Elevated plasma lipids could lead to the enhanced inflammatory response associated with obesity, insulin resistance and T2DM <sup>76</sup>. Transient pro-inflammatory activation of blood monocytes have been demonstrated in the first 3 hours following a mixed meal in healthy subjects <sup>77</sup>. The interaction between diet composition and activation of the inflammatory responses constitutes a major area of research warranting future investigation in humans.

#### **4) Conclusions**

The demonstration of a role of insulin and leptin in predicting weight gain has been inconsistent in the many prospective studies that have been conducted to this day. These hormones appear to display a complex relationship with the risk of weight gain, seemingly not affecting normal-weight population but positively associated with higher weight gain in overweight individuals, and inversely related to weight gain in more obese populations. Complex interactions between the potential effects of these hormones on weight gain and the varying degree of insulin resistance throughout the process leading to the development of obesity cannot be ruled out. Furthermore, the potentially confounding effect of acute dietary and lifestyle factors on these hormones and their association with weight change has been overlooked in most studies to date.

Thus far, adiponectin and ghrelin do not appear to be good predictors of weight gain, although we still have relatively few prospective data on the potential predictive role of these hormones. IGF-II levels have been shown to predict future weight gain in a well conducted study that included a fair number of participants. This finding clearly needs confirmation in other populations. The role of resistin in weight gain in humans is still obscure, and the positive link with fat gain observed in Pima Indians also needs to be confirmed in other populations.

The relationship between high circulating levels of several proteins involved in chronic sub-clinical inflammation and coagulation and future weight gain appears to be strong in prospective studies reported thus far. Whether this stems from a causal relationship or whether it is a manifestation of the unhealthy lifestyle involved in the triggering of chronic sub-clinical inflammation, endothelial dysfunction, and chronic, slow, unrelapsing gain in adiposity observed throughout infancy and adulthood in our developed societies will ultimately require more investigation.

This review underlines the relative lack of prospective studies investigating biological markers and potential mechanisms involved in the development of overweight and obesity in humans. In particular, there is yet to be a study that has addressed the relative role of biological markers as opposed to lifestyle as well as the interaction between these factors in the development of obesity. A greater integration of knowledge is needed in order to not only further our understanding of the most important mechanisms involved in the development of obesity in our societies, but also to efficiently tackle this menacing epidemic.

## ACKNOWLEDGEMENTS

MFH is a post-doctoral fellow supported by the Merck-Frosst-Scherring-Université de Sherbrooke Fellowship Award. ACC is the recipient of a New Investigator Scholarship Award from the Canadian Institutes of Health Research (MSH 46799). MFL is the recipient of a Junior-2 clinician-researcher scholarship from the *Fonds de la recherche en santé du Québec*.



**REFERENCES:**

- 1 Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23 Suppl 8:S1-107, 1999.
- 2 Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, et al. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 13:381-490, 2005.
- 3 Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H2031-41, 2005.
- 4 Ferrannini E, Camastra S. Relationship between impaired glucose tolerance, non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity. *Eur J Clin Invest* 28 Suppl 2:3-6, 1998.
- 5 Folsom AR, Jacobs DR, Jr., Wagenknecht LE, Winkhart SP, Yunis C, Hilner JE, et al. Increase in fasting insulin and glucose over seven years with increasing weight and inactivity of young adults. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Am J Epidemiol* 144:235-46, 1996.
- 6 Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR, Jr., Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation* 99:1471-6, 1999.
- 7 Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 184:291-318, 2005.
- 8 Sandhu MS, Gibson JM, Heald AH, Dunger DB, Wareham NJ. Low circulating IGF-II concentrations predict weight gain and obesity in humans. *Diabetes* 52:1403-8, 2003.
- 9 Gould AJ, Williams DE, Byrne CD, Hales CN, Wareham NJ. Prospective cohort study of the relationship of markers of insulin resistance and secretion with weight gain and changes in regional adiposity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:1256-61, 1999.

- 10 Zavaroni I, Zuccarelli A, Gasparini P, Massironi P, Barilli A, Reaven GM. Can weight gain in healthy, nonobese volunteers be predicted by differences in baseline plasma insulin concentration? *J Clin Endocrinol Metab* 83:3498-500, 1998.
- 11 Lakka HM, Salonen JT, Tuomilehto J, Kaplan GA, Lakka TA. Obesity and weight gain are associated with increased incidence of hyperinsulinemia in non-diabetic men. *Horm Metab Res* 34:492-8, 2002.
- 12 Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 42:474-80, 2003.
- 13 Folsom AR, Vitelli LL, Lewis CE, Schreiner PJ, Watson RL, Wagenknecht LE. Is fasting insulin concentration inversely associated with rate of weight gain? Contrasting findings from the CARDIA and ARIC study cohorts. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22:48-54, 1998.
- 14 Hoag S, Marshall JA, Jones RH, Hamman RF. High fasting insulin levels associated with lower rates of weight gain in persons with normal glucose tolerance: the San Luis Valley Diabetes Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*: 19; 175-80, 1995.
- 15 Valdez R, Mitchell BD, Haffner SM, Hazuda HP, Morales PA, Monterrosa A, et al. Predictors of weight change in a bi-ethnic population. The San Antonio Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 18:85-91, 1994.
- 16 Swinburn BA, Nyomba BL, Saad MF, Zurlo F, Raz I, Knowler WC, et al. Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima Indians. *J Clin Invest* 88:168-73, 1991.
- 17 Schwartz MW, Boyko EJ, Kahn SE, Ravussin E, Bogardus C. Reduced insulin secretion: an independent predictor of body weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1571-6, 1995.

- 18 Hodge AM, Dowse GK, Alberti KG, Tuomilehto J, Gareeboo H, Zimmet PZ. Relationship of insulin resistance to weight gain in nondiabetic Asian Indian, Creole, and Chinese Mauritians. Mauritius Non-communicable Disease Study Group. *Metabolism* 45:627-33, 1996.
- 19 Boyko EJ, Leonetti DL, Bergstrom RW, Newell-Morris L, Fujimoto WY. Low insulin secretion and high fasting insulin and C-peptide levels predict increased visceral adiposity. 5-year follow-up among initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes* 45:1010-5, 1996.
- 20 Sigal RJ, El Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH. Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes* 46:1025-9, 1997.
- 21 Johnson MS, Figueroa-Colon R, Huang TT, Dwyer JH, Goran MI. Longitudinal changes in body fat in African American and Caucasian children: influence of fasting insulin and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3182-7, 2001.
- 22 Odeleye OE, de Court, Pettitt DJ, Ravussin E. Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children. *Diabetes* 46:1341-5, 1997.
- 23 Savoye M, Dziura J, Castle J, DiPietro L, Tamborlane WV, Caprio S. Importance of plasma leptin in predicting future weight gain in obese children: a two-and-a-half-year longitudinal study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:942-6, 2002.
- 24 Salbe AD, Weyer C, Lindsay RS, Ravussin E, Tataranni PA. Assessing risk factors for obesity between childhood and adolescence: I. Birth weight, childhood adiposity, parental obesity, insulin, and leptin. *Pediatrics* 110(2 Pt 1):299-306, 2002.
- 25 Maffei C, Moghetti P, Grezzani A, Clementi M, Gaudino R, Tato L. Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 87:71-6, 2002.

- 26 Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Temporal association between obesity and hyperinsulinemia in children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 48:928-34, 1999.
- 27 Byrnes SE, Baur LA, Bermingham M, Brock K, Steinbeck K. Leptin and total cholesterol are predictors of weight gain in pre-pubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:146-50, 1999.
- 28 Lazarus R, Sparrow D, Weiss S. Temporal relations between obesity and insulin: longitudinal data from the Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 147:173-9, 1998.
- 29 O'Dell SD, Day IN. Insulin-like growth factor II (IGF-II). *Int J Biochem Cell Biol* 30:767-71, 1998.
- 30 Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Dunger D, ALSPAC Study Team. Circulating IGF-I levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1041-4, 2002.
- 31 Chang S, Wu X, Yu H, Spitz MR. Plasma concentrations of insulin-like growth factors among healthy adult men and postmenopausal women: associations with body composition, lifestyle, and reproductive factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 11:758-66, 2002.
- 32 Wynne K, Stanley S, Bloom S. The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2576-82, 2004.
- 33 Wu JT, Kral JG. Ghrelin: integrative neuroendocrine peptide in health and disease. *Ann Surg* 239:464-74, 2004.
- 34 Bunt JC, Salbe AD, Tschop MH, DelParigi A, Daychild P, Tataranni PA. Cross-sectional and prospective relationships of fasting plasma ghrelin concentrations with anthropometric measures in pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3756-61, 2003.

- 35 Small CJ, Bloom SR. Gut hormones as peripheral anti obesity targets. *Curr Drug Targets Cns Neurol Disord* 3:379-88, 2004.
- 36 Naslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M, Hellstrom PM. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *Br J Nutr* 91:439-46, 2004.
- 37 Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4696-701, 2003.
- 38 Dirlwanger M, di V, V, Guenat E, Battilana P, Seematter G, Schneiter P, et al. Effects of short-term carbohydrate or fat overfeeding on energy expenditure and plasma leptin concentrations in healthy female subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:1413-8, 2000.
- 39 Haffner SM, Mykkanen LA, Gonzalez CC, Stern MP. Leptin concentrations do not predict weight gain: the Mexico City Diabetes Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22:695-9, 1998.
- 40 Hodge AM, de Court, Dowse GK, Zimmet PZ, Collier GR, Gareeboo H, Chitson P, et al. Do leptin levels predict weight gain?--A 5-year follow-up study in Mauritius. Mauritius Non-communicable Disease Study Group. *Obes Res* 6:319-25, 1998.
- 41 Folsom AR, Jensen MD, Jacobs DR, Jr., Hilner JE, Tsai AW, Schreiner PJ. Serum leptin and weight gain over 8 years in African American and Caucasian young adults. *Obes Res* 7:1-8, 1999.
- 42 Lissner L, Karlsson C, Lindroos AK, Sjostrom L, Carlsson B, Carlsson L, Bengtsson C. Birth weight, adulthood BMI, and subsequent weight gain in relation to leptin levels in Swedish women. *Obes Res* 7:150-4, 1999.

- 43 van Rossum CT, Hoebee B, van Baak MA, Mars M, Saris WH, Seidell JC. Genetic variation in the leptin receptor gene, leptin, and weight gain in young Dutch adults.[see comment]. *Obes Res* 11:377-86, 2003.
- 44 Chu NF, Spiegelman D, Yu J, Rifai N, Hotamisligil GS, Rimm EB. Plasma leptin concentrations and four-year weight gain among US men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:346-53, 2001.
- 45 Chessler SD, Fujimoto WY, Shofer JB, Boyko EJ, Weigle DS. Increased plasma leptin levels are associated with fat accumulation in Japanese Americans. *Diabetes* 47:239-43, 1998.
- 46 Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty P. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutr* 7(1A):245-50, 2004.
- 47 Ravussin E, Pratley RE, Maffei M, Wang H, Friedman JM, Bennett PH, Bogardus C. Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nat Med* 3:238-40, 1997.
- 48 Lindroos AK, Lissner L, Carlsson B, Carlsson LM, Torgerson J, Karlsson C, et al. Familial predisposition for obesity may modify the predictive value of serum leptin concentrations for long-term weight change in obese women. *Am J Clin Nutr* 67:1119-23, 1998.
- 49 Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth--a review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:869-74, 2003.
- 50 Johnson MS, Huang TT, Figueroa-Colon R, Dwyer JH, Goran MI. Influence of leptin on changes in body fat during growth in African American and white children. *Obes Res* 9:593-8, 2001.

- 51 Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, Cox L, Drayer N, Perry L, Preece MA, Dunger DB. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 84:899-905, 1999.
- 52 Mars M, de Graaf C, de Groot LC, Kok FJ. Decreases in fasting leptin and insulin concentrations after acute energy restriction and subsequent compensation in food intake. *Am J Clin Nutr* 81:570-7, 2005.
- 53 Keller P, Keller C, Steensberg A, Robinson LE, Pedersen BK. Leptin gene expression and systemic levels in healthy men: effect of exercise, carbohydrate, interleukin-6, and epinephrine. *J Appl Physiol* 98:1805-12, 2005.
- 54 Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C, et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4823-31, 2003.
- 55 Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, Yu X, Hilner JE, Gingerich R, Jacobs DR, Jr. Serum adiponectin in young adults--interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 14:492-8, 2004.
- 56 Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2563-8, 2004.
- 57 Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1930-5, 2001.
- 58 Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Krakoff J, Knowler WC, Funahashi T, et al. Low plasma adiponectin concentrations do not predict weight gain in humans. *Diabetes* 51:2964-7, 2002.

- 59 Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 115:911-9, 2005.
- 60 Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409:307-12, 2001.
- 61 Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2548-56, 2004.
- 62 Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, Saruta T. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 11:997-1001, 2003.
- 63 Bajaj M, Suraamornkul S, Hardies LJ, Pratipanawat T, DeFronzo RA. Plasma resistin concentration, hepatic fat content, and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:783-9, 2004.
- 64 Vozarova de Court, Degawa-Yamauchi M, Considine RV, Tataranni PA. High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima Indians. *Diabetes* 53:1279-84, 2004.
- 65 Faraj M, Lu HL, Cianflone K. Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. *Biochem Cell Biol* 82:170-90, 2004.
- 66 Pomeroy C, Mitchell J, Eckert E, Raymond N, Crosby R, Dalmaso AP. Effect of body weight and caloric restriction on serum complement proteins, including Factor D/adipsin: studies in anorexia nervosa and obesity. *Clin Exper Immunol* 108:507-15, 1997.
- 67 Gabrielsson BG, Johansson JM, Lonn M, Jernas M, Olbers T, Peltonen M, et al. High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men. *Obes Res* 11:699-708, 2003.
- 68 Hube F, Hauner H. The role of TNF-alpha in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? *Horm Metab Res* 31:626-31, 1999.



- 69 Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148:209-14, 2000.
- 70 Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 9:414-7, 2001.
- 71 Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. *Diabetes Care* 26:1362-8, 2003.
- 72 Stenlof K, Wernstedt I, Fjallman T, Wallenius V, Wallenius K, Jansson JO. Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4379-83, 2003.
- 73 Gomez-Ambrosi J, Salvador J, Paramo JA, Orbe J, de Irala J, Diez-Caballero A, et al. Involvement of leptin in the association between percentage of body fat and cardiovascular risk factors. *Clin Biochem* 35:315-20, 2002.
- 74 Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, Folsom AR, Carpenter M, Heiss G. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults--the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Obes Res* 8:279-86, 2000.
- 75 Engstrom G, Stavenow L, Hedblad B, Lind P, Eriksson KF, Janzon L, Lindgarde F. Inflammation-sensitive plasma proteins, diabetes, and mortality and incidence of myocardial infarction and stroke: a population-based study. *Diabetes* 52:442-7, 2003.
- 76 Byrne CD. Triglyceride-rich lipoproteins: are links with atherosclerosis mediated by a procoagulant and proinflammatory phenotype? *Atherosclerosis* 145:1-15, 1999.
- 77 Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, Dandona P. Increase in intranuclear nuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 682-90.



**Table 1.** Prospective studies on the relationship between insulin level, insulin resistance, and/or insulin secretion and weight gain in humans

Study (reference)	Number of subjects	Gender	Ethnic origin or family history	Age* (y)	BMI* (kg/m <sup>2</sup> )	Follow up (y)	Types of measurement	Association with weight gain and/or gain in adiposity**
Swinburn BA <sup>16</sup>	192	Mand F	Pima Indians	25.2	34	3.5	Fasting and post-OGTT 75g insulin Insulin sensitivity	Negative association with insulin resistance No association with plasma insulin level
Valdez R <sup>15</sup>	1493	Mand F	Mexican-Americans	25-64	[24.4-28.2]	8	Fasting and post-OGTT 75g insulin	Negative association with fasting insulin <b>only among the most obese tertile of the population (mean BMI=32)</b>
San Antonio Hearth Study			Non-hispanic whites					
Hoag S <sup>14</sup>	789	Mand F	Hispanic and non-Hispanic whites	20-74	[25.2-26.1]	4.3	Fasting and post-OGTT 75g insulin	Negative association with fasting insulin both in Hispanic and non-Hispanic white normal glucose tolerant individuals. <b>The association was stronger with higher BMI.</b>
San Luis Valley Diabetes Study								
Schwartz MW <sup>17</sup>	97	Mand F	Pima Indians	~ 25	[33.8-34.7]	>3	Insulin response to meal tolerance test, OGTT 75g, and IVGTT	Negative association with insulin secretion whether assessed by a meal tolerance test (r = -0.35; P < 0.001), an OGTT (r = -0.30; P = 0.004), or by an IVGTT (r = -0.28; P = 0.002)
Hodge AM <sup>18</sup>	3156	Mand F	Asian Indians Creoles Chineses	25-74	[22.4-27.1]	5	Fasting and post-OGTT 75g insulin Insulin sensitivity	Positive association with insulin resistance in Chinese men independent of baseline age and BMI. Negative association with insulin resistance in Asian Indian and Creole men and women but <b>non significant when adjusted for age and BMI</b>
Boyko EJ <sup>19</sup>	137	M	Japanese-Americans (second generation)	61	25.5	5	Fasting and post-OGTT 75g insulin Insulin secretion Intra-Abdominal Fat measured by CT scan	Positive association between insulin resistance and gain in intra-abdominal fat. Negative association between insulin secretion and gain in intra-abdominal fat
Sigal RJ <sup>20</sup>	107	Mand F	Offspring of 2 parents with diabetes	32.9	25.5	16.7	OGTT (100g) Acute insulin response during IVGTT	Positive association with insulin secretion (association stronger in insulin-sensitive individuals)

Lazarus R <sub>28</sub>	376	M	Caucasians (US)	62.1	26.9	Intervals of 3.0 to 3.7 years	Fasting insulin Δinsulin over time Δweight over time	Initially positive association with insulin level followed by negative association with insulin level after weigh gain
Zavaroni I <sub>10</sub>	647	Mand F	Caucasians (Italy)	~ 40	[25.0-27.3]	14	Insulin 2h post 75g OGTT	No association with plasma insulin
Folsom AR <sub>13</sub> CARDIA	3636	Mand F	Caucasians (US)	18-30	[24.4-24.5]	7	Fasting insulin	Positive association with fasting insulin in men but the association was no longer significant after adjustment for BMI
Folsom AR <sub>13</sub> ARIC	1197	Mand F	Caucasians (US)	45-64	[27.2-27.3]	6	Fasting insulin	Negative association with fasting insulin and this relationship was strengthened after adjustment for BMI
Gould AJ <sub>9</sub> Ely study	767	Mand F	Caucasians (UK)	40-65	[24.9-25.8]	4.4	Fasting and post-OGTT 75g insulin	No association with fasting insulin Negative association between the 30 min insulin incremental response and percentage weight gain in women only
Lakka HM <sub>11</sub>	695	M	Caucasians (Finland)	51.7	25.7	4	Fasting insulin	No association with fasting insulin (hyperinsulinemic men at baseline were excluded)
Masuo K <sub>12</sub>	433	M	Japaneses	39	21.2	5	Fasting insulin	No association with fasting insulin
Sandhu MS <sub>8</sub> Ely study	463	Mand F	Caucasians (UK)	~ 50	24.2	4.5	Fasting insulin	No association with fasting insulin

\* Data at baseline: ranges are expressed when available; otherwise, the mean of the overall population is indicated; [ ] indicates the range of means reported for the different sub-populations studied.

\*\* Adjusted for BMI unless specified otherwise.

F: female; IVGTT: intravenous glucose tolerance test; M: male; OGTT: oral glucose tolerance test.

**Table 2.** Prospective studies on the relationship between insulin level, insulin resistance, and/or insulin secretion in children and adolescents

Study (reference)	Number of subjects	Gender	Age*	Ethnic origin	GP vs O	Follow up (y)	Types of measurement	Association with weight gain and/or gain in adiposity**
Odeleye OE <sup>22</sup>	328	M and F	5-9	Pima Indians	O	9.3	Fasting insulin and post-75 g OGTT	Positive association with fasting insulin levels (even after adjustment of covariates)
Srinivasan SR <sup>26</sup> Bogalusa Hearth Study	C: 427 A: 674 YA: 396	M and F	C: 5-7 A: 12-14 YA: 20-24	Caucasians, African-Americans	GP	3	Fasting insulin	No strong correlation with fasting insulin levels. Trends in adolescents, not significant after adjustment for BMI
Byrnes SE <sup>27</sup>	37	M and F	6.3-9.8	Australians (Caucasians?)	GP	1	Fasting insulin	No relationship with fasting insulin levels
Johnson MS <sup>21</sup>	137	M and F	8.1	Caucasians, African-Americans	GP	3-6	Fasting insulin Acute insulin response to IVGTT Insulin sensitivity Fat mass by DEXA	Positive association with fasting insulin levels and acute insulin response  Negative association with insulin sensitivity
Salbe AD <sup>24</sup>	138	M and F	5	Pima Indians	O	5	Fasting insulin	Negative association with fasting insulin levels
Maffeis C <sup>25</sup>	103	M and F	10.5	Caucasians (Italy)	O	14	Fasting insulin Insulin sensitivity	In girls, negative association with fasting insulin levels and insulin resistance. No effect in boys
Savoye M <sup>23</sup>	68	M and F	C: [7-9] A: [14]	Caucasians, African-Americans	O	2.5	Fasting insulin	Positive association with fasting insulin levels in children (both boys and girls) and in teenage boys. No association in teenage girls

\* Data at baseline: ranges are expressed when available; otherwise the mean of the overall population is indicated; [ ] indicates the range of means reported for the different sub-populations studied.

\*\* Adjusted for BMI unless specified otherwise.

C : children, A : adolescents, YA : young adults.

GP : general population; O : overweight.

F: female; IVGTT: intravenous glucose tolerance test; M: male; OGTT: oral glucose tolerance test.

**Table 3-** Prospective studies on the relationship between leptin levels and weight gain in adults

Study (reference)	Number of subjects	Gender	Age* (y)	Ethnic origin and family history	BMI* (kg/m <sup>2</sup> )	Follow up (y)	Fasting samples (y/n)	Association with weight gain and/or gain in adiposity **
Ravussin E <sub>47</sub>	36	Mand F	26-27	Pima Indians	[33.9-36.5]	2.9	Y	Negative association with leptin levels
Haffner SM <sub>39</sub> Mexico City Diabetes Study	180	Mand F	[44-47]	Mexicans	[25.3-27.2]	3.25	y	No relationship with leptin levels
Hodge AM <sub>40</sub>	2888	Mand F	25-74	Asian Indians, Creoles, Chinese	[22.8-23.8]	5	y	No relationship with leptin levels
Chessler SD <sub>45</sub> Japanese-American Community Diabetes Study	492	Mand F	[53-54]	Japanese-Americans (2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> generations) With and without diabetes	[22.8-25.7]	5	y	Positive association with fasting leptin level
Lindroos AK <sub>48</sub> Swedish Obese Subjects	49	F	[48-49]	Caucasians (Swedish) Divided in group with and without family history of obesity	28.6-52.2	4	y	Negative association with fasting leptin levels in the group <u>without</u> familial history of obesity. Association between leptin and weight gain mostly explicable by change in diet.
Lissner L <sub>42</sub>	265	F	46.8	Swedish women	24.0	24	y	Positive association with fasting leptin levels, but only in younger (age <46) normal weight (BMI < 25) women. No significant association between leptin levels and weight gain in older women (age >50).
Folsom AR <sub>41</sub> CARDIA	492	Mand F	20-32	Caucasians African-Americans	[24.0-28.5]	8	y	No relationship with fasting leptin levels
Chu NF <sub>44</sub> Health Professional Follow-up Study	247	M	47-64	Caucasians (US)	[23.0-28.5]	4	?	Positive association with leptin levels but only in the overweight (BMI > 25) population (even after adjustment).
Van Rossum CT <sub>43</sub>	536	Mand F	29.3	Caucasians (Netherlands)	23.5	6.8	n	Positive association with leptin levels
Masuo K <sub>12</sub>	433	M	39	Japaneses	21.2	5	y	No relationship with fasting leptin levels
Sandhu MS <sub>8</sub>	463	Mand F	~ 50	Caucasians (UK)	24.2	4.5	y	No relationship with fasting leptin levels

## Ely study

\* Data at baseline: ranges are expressed when available; otherwise the mean of the overall population is indicated; [ ] indicates the range of means reported for the different sub-populations studied.

\*\* Adjusted for BMI unless specified otherwise. F: female; M: male.

**Table 4.** Prospective studies on the relationship between leptin levels and weight gain in children and adolescents

Study (reference)	Number of Subjects	Gender	Age* (y)	Ethnic origin	GP vs O	Follow-up (y)	Fasting sampling (y/n)	Association with weight gain and/or gain in adiposity**
Ahmed ML <sub>51</sub>	40	M and F	8-9	Caucasians (UK)	GP	8	n	In girls: negative association with leptin levels
Byrnes SE <sub>27</sub>	37	M and F	6.0-9.9	Australians (Caucasians?)	GP	1	y	In boys: no relationship Negative association with fasting leptin levels
Johnson MS <sub>50</sub>	85	M and F	8.1	African-Americans and Caucasians	GP	3-6 (?)	y	Positive association with fasting leptin level
Savoie M <sub>23</sub>	68	M and F	C:[7-9] A: [14]	African-Americans and Caucasians	O	2.5	y	In girls: positive association with fasting leptin levels
Salbe AD <sub>24</sub>	138	M and F	5	Pima Indians	O	5	y	In boys: no relationship Positive association with fasting leptin levels (but leptin levels were not adjusted for BMI)

\* Data at baseline: ranges are expressed when available; otherwise the mean of the overall population is indicated; [ ] indicates the range of means reported for the different sub-populations studied.

\*\* Adjusted for BMI unless specified otherwise.

C : children, A : adolescents.

F: female; GP: general population; M: male; O: overweight