

Ecole Doctorale des Sciences de la vie et de la Santé de Marseille
Université de la Méditerranée Aix-Marseille II
Faculté de Médecine de Marseille
UMR INSERM (ERL 1025) / INRA 1260 : Nutriments Lipidiques et
Prévention des Maladies Métaboliques

Thèse présentée par

Ahd HAMMOUD

Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de la Méditerranée

Option : **Pathologie Humaine**

Spécialité : **Nutrition**

**Facteurs métaboliques de risque cardio-vasculaire : interaction entre
les régimes alimentaires et les polymorphismes de gènes impliqués
dans le métabolisme des lipides.**

Soutenue publiquement le 6 décembre 2010

JURY

Monsieur le Docteur <i>Claude Forest</i>	Rapporteur
Monsieur le Professeur <i>J. Alfredo Martinez</i>	Rapporteur
Monsieur le Professeur <i>Antoine Avignon</i>	Examineur
Monsieur le Professeur <i>Thierry Giardina</i>	Examineur
Monsieur le Docteur <i>Denis Lairon</i>	Examineur
Monsieur le Docteur <i>Richard Planells</i>	Directeur de thèse

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
LISTE DES ABREVIATIONS	4
AVANT-PROPOS	6
I. INTRODUCTION	7
1. MALADIES CARDIO-VASCULAIRES.....	7
1.1. Importance des maladies cardio-vasculaires	7
1.2. Physiopathologie de l'athérosclérose	8
2. FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE.....	10
2.1. Définition de facteur de risque cardio-vasculaire	10
2.2. Estimation des facteurs de risque cardio-vasculaire	11
2.3. Principaux facteurs de risque cardio-vasculaire.....	12
3. RÔLE PREVENTIF DE LA DIETETIQUE	37
3.1. Impact des lipides alimentaires	38
3.2. Impact des glucides alimentaires.....	43
3.3. Impact des protéines et acides aminés.....	47
3.4. Impact des antioxydants	48
4. VARIABILITE DE LA REPONSE AUX REGIMES ALIMENTAIRES	49
4.1. Rôle du terrain génétique dans la variabilité de réponse à un régime alimentaire.....	49
4.2. Emergence de la science s'occupant de l'interaction gène / nutriment.....	51
4.3. Mécanismes d'interaction entre aliments, gènes et produits de gènes.....	52
4.4. Différents types de polymorphismes	55
5. FACTEURS GENETIQUES AFFECTANT LE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE.....	58
5.1. Association gène / risque cardio-vasculaire	58
5.2. Interactions affectant le risque cardio-vasculaire.....	63
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	70
1. ETUDE MEDI-RIVAGE	70
2. OBJECTIFS	70
3. CHOIX DES GENES ETUDIES.....	70
3.1. Apolipoprotéine B (ApoB).....	71
3.2. Apolipoprotéine E (ApoE)	71

III. MATERIELS ET METHODES	76
1. SUJETS.....	76
2. RECOMMANDATIONS ALIMENTAIRE ET EXAMENS BIOLOGIQUES.....	76
3. LE SCORE DE FRAMINGHAM	78
4. LE SCORE DE HOMA.....	81
5. GENOTYPAGE	81
6. ANALYSE STATISTIQUE.....	81
6.1. L'équilibre d'Hardy Weinberg.....	81
6.2. Analyses statistiques utilisées dans l'étude	82
IV. RESULTATS ET DISCUSSION	84
1. ANALYSE DU POLYMORPHISME -516C/T DE L'APOB	84
1.1. Résultats	84
1.2. Discussion	94
2. ANALYSE DES POLYMORPHISMES EPSILON ET -219G/T DE L'APOE	98
2.1. Résultats	98
2.2. Discussion	107
V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	112
VI. ANNEXES	117
VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	119

Liste des abréviations

ACBP	Protéine de liaison au acyl-CoA « Acyl-CoA binding protein»
ACE	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ADH	Hormone anti-diurétique
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADRB3	Récepteur adrénergique β -3
AET	Apport énergétique total
AG	Acide gras
AGMI	Acide gras monoinsaturé
AGNE	Acide gras non-estérifiés
AGPI	Acide gras polyinsaturé
AGS	Acide gras saturé
AGt	Acide gras trans
AGT	Angiotensinogène
Apo	Apolipoprotéine
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
AT1	Angiotensine 1
CETP	Protéine de transfert d'esters de cholestérol « Cholesterol ester transfert protein »
CM	Chylomicrons
CRP	Protéine C réactive
DHA	Acide docosahexaénoïque
EPA	Acide eicosapentaénoïque
FTO	« Fat mass and obesity-associated »
GLP-1	« Glucagon like peptide 1 »
GLUT	Transporteur du glucose
HbA1c	Hémoglobine glyquée A1c
HDL	Lipoprotéins de haute densité « high density lipoprotein »
HOMA-IR	« Homeostasis model assessment of insulin resistance »
HSF	« Heat Shock Factor »
HTA	Hypertension artérielle
ICAM-1	« Intercellular adhesion molecule 1 »
I-FABP	Protéine intestinale de liaison aux acides gras « intestinal- fatty acid binding protein »
IG	Index glycémique
IL	Interleukine
IM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle

IRS	« Insulin receptor substrat »
KCNJ11	«Potassium channel inwardly-rectifying J-11»
LCAT	Lécithine cholestérol acyl transférase
LDL	Lipoproteins de basse densité « low density lipoprotein »
LDLR	Récepteurs des lipoprotéines de basse densité
LEP	Leptine
LEPR	Récepteur de la leptine
LH	Lipase hépatique
LIPC	Gène de la lipase hépatique
LIPG	Gène de la lipase endothéliale
Lp(a)	Lipoprotéine (a)
LPL	Lipoprotéine lipase
LRP	« LDL receptor related protein »
LRT	Lipoprotéines riches en triglycérides « TRL : triglyceride rich lipoprotein »
MC4R	Récepteur 4 à la mélanocortine
MCP-1	« Monocyte chemoattractant protein-1»
MCV	Maladie cardio-vasculaire
MLG	Modèle linéaire généralisé
MTTP	Protéine microsomale de transfert des triglycerides
NO	« Nitric oxide »
NOS3	« Nitric oxide synthase 3 »
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAI-1	« Plasminogen activator inhibitor 1»
PCK1	Gène de la phosphoénolpyruvate carboxykinase- cytosolique
PCR	« Polymerase chain reaction »
PEPCK-C	Phosphoénolpyruvate carboxykinase- cytosolique
PPAR	Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes
RFLP	« Restriction fragment length polymorphism »
SNC	Système nerveux central
SNP	« Single nucleotide polymorphism »
SR-BI	« Scavenger receptor class B typs 1»
SREBP-1	« Sterol regulatory element-binding protein-1»
TCF2/HNF1B	« Transcription factor 2 / hepatocyte nuclear factor 1-B »
TG	Triglycéride
TNF α	« Tumor necrosis factor alpha »
UCP	« Uncoupling protein »
USF	« Upstream Stimulatory Factor »
VCAM-1	« Vascular cell adhesion molecule-1»
VLDL	Lipoproteins de très basse densité « very low density lipoprotein »

Avant-propos

En France, comme dans la plupart des pays industrialisés, les maladies cardio-vasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité (32 % des décès). Elles constituent un lourd fardeau pour les économies nationales. Les régimes alimentaires constituent une mesure de prévention et de traitement. Mais la réponse à un régime alimentaire varie de manière importante entre les individus. Une hypothèse répandue est que les polymorphismes génétiques sont un des facteurs qui influencent cette variation de réponse.

Dans ce travail, afin de mieux comprendre les interactions entre les gènes et les nutriments pour les facteurs métaboliques de risque cardio-vasculaire, nous avons essayé de savoir si l'intensité de la réponse à un régime alimentaire de type méditerranéen pouvait varier en fonction du polymorphisme -516C/T d'ApoB d'une part. D'autre part, nous avons essayé de mettre en évidence l'existence d'associations entre les polymorphismes -516C/T de l'ApoB, epsilon et -219G/T de l'ApoE et les facteurs métaboliques du risque cardio-vasculaire.

I. INTRODUCTION

1. Maladies cardio-vasculaires

1.1. Importance des maladies cardio-vasculaires

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) sont la première cause de mortalité et de handicap dans les pays développés. Elles représentent en France et dans le monde, un enjeu majeur de santé publique. Sous la terminologie de MCV, la littérature médicale fait référence à différentes pathologies chroniques ou événements ayant en commun une physiopathologie liée à l'athérosclérose et responsable de mort prématurée. Il peut d'agir de :

- maladies coronariennes (angor d'effort, angor instable, infarctus du myocarde, mort subite).
- accidents vasculaires cérébraux (hémorragiques ou ischémiques, transitoires ou constitués).
- pathologies vasculaires périphériques (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, anévrisme aortique, insuffisance rénale par néphro-angiosclérose).
- insuffisance cardiaque.

Les changements socio-économiques observés pendant ces dernières dizaines d'années, ont amélioré les conditions de vie dans plusieurs pays du monde. Cette amélioration associée à une augmentation de la sédentarité et une accessibilité plus grande à une nourriture riche en graisses, s'est accompagnée d'une augmentation des facteurs de risque des MCV. Ainsi, dans certains pays, la moitié des patients diabétiques meurent d'une MCV.

Ceci résulte en partie d'une augmentation importante de la prévalence de différents facteurs de risque associés à ces maladies (obésité, insulino-résistance, diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension artérielle), chez l'adulte comme chez l'adolescent (Andersen et al. 2003; NCEP 2001; Twisk et al. 2001). Par ailleurs, une tendance au regroupement chez un même individu de plusieurs de ces facteurs a été observée, ce qui a donné naissance au concept de syndrome métabolique, comportant un risque cardio-vasculaire élevé (Reaven 2002).

Les accidents ischémiques aigus (mort subite, infarctus myocardique ou cérébral, angor instable) sont, dans la majorité des cas, la traduction clinique de la maladie athéromateuse, consécutifs à une rupture ou une érosion de la plaque d'athérosclérose avec formation d'un thrombus obstruant la lumière vasculaire (Libby 2001).

1.2. Physiopathologie de l'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie chronique inflammatoire du vaisseau, initiée et entretenue par l'excès de cholestérol LDL, conduisant à une accumulation de lipides et de cellules inflammatoires dans la paroi artérielle, et responsable de modifications anatomiques, biochimiques et fonctionnelles importantes du vaisseau.

L'athérosclérose n'est pourtant pas une maladie des temps modernes, puisque des plaques d'athérome authentiques sur le plan histologique ont été identifiées chez les momies égyptiennes.

En général, les dépôts athéromateux se localisent dans les vaisseaux artériels de gros et moyen calibre. Ils se situent préférentiellement aux zones de turbulences hémodynamiques, c'est-à-dire au niveau des bifurcations et courbures artérielles.

L'étape initiatrice dans la formation d'une plaque athéromateuse est l'infiltration de lipoprotéines plasmatiques dans la couche sous-endothéliale (intima), une éventualité qui se présente souvent lorsque l'endothélium est endommagé ou simplement fragilisé par une faible élasticité. Sa perméabilité augmente alors et les lipoprotéines peuvent pénétrer dans l'intima. D'autres auteurs pensent même qu'une fragilité de l'endothélium peut ne pas être nécessaire et qu'un déséquilibre des entrées et sorties de LDL peut expliquer leur présence dans l'intima. Les LDL « Low Density Lipoprotein », les Lp(a) « Lipoprotein a », du fait de leur petite taille, s'infiltreraient plus facilement que les VLDL « Very Low Density Lipoprotein » et les « remnants » de chylomicrons. Ce phénomène est en relation avec la quantité de cholestérol contenu dans les LDL plasmatique, plus particulièrement dans les LDL petites et denses. L'hypercholestérolémie, même en l'absence de dépôts lipidiques vasculaires, diminue la vasorelaxation artérielle en même temps que la libération de NO par l'endothélium. Ceci est parallèle à la libération par cet endothélium d'un puissant vasoconstricteur, l'endothéline-1 (Taner et al. 2001). Les effets conjugués de la diminution de la libération de NO et de l'augmentation de la sécrétion d'endothéline-1 favorisent les phénomènes de vasospasme et la prolifération des cellules musculaires lisses qui participent à la formation de la plaque d'athérome. De plus, la diminution de la libération de NO augmente le risque d'agrégation des plaquettes et donc le risque de thrombose (Duriez 2004).

Cette infiltration est suivie d'une modification oxydative des acides gras contenus dans les LDL (**Figure 1**). Un mécanisme complexe virant au cercle vicieux se met en place : il associe la sécrétion par des cellules de l'intima de cytokines, ce qui entraîne l'activation des cellules endothéliales susjacentes, la synthèse par ces cellules de molécules d'adhésion qui à leur tour rameutent de nouveaux monocytes circulants qui à leur tour deviennent des macrophages, sécrétant des cytokines etc. Les macrophages jouent donc un rôle délétère important dans les différentes

étapes de l'athérosclérose, Certains se chargent en LDL oxydé et se transforment en cellules spumeuses qui participent aussi à la sécrétion des cytokines (Ross 1999) (**Figure 1**).

A long terme, l'inflammation générée par les LDL oxydées ainsi que par l'activation des macrophages, des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses qui libèrent des cytokines et/ou des facteurs de croissance, permet aux cellules musculaires lisses de la média de migrer vers l'intima, de s'y multiplier et de synthétiser une chape de protéines fibreuses qui recouvre le corps lipidique (Libby et al. 2002). Lorsque le volume de la plaque dépasse les capacités de remodelage de la paroi artérielle, une sténose artérielle se produit. Cette plaque n'aura pas tendance à se rompre et sera dite « stable » tant que la contention exercée par la chape fibreuse protéique dominera la mollesse du corps lipidique en lui permettant de résister aux agressions physiques (hémodynamiques) et chimiques (inflammation). À tout moment le processus inflammatoire risque d'augmenter dans la plaque et de fragiliser la chape fibreuse protéique ; c'est particulièrement le cas lorsque les métalloprotéases libérées par les macrophages et les cellules musculaires lisses digèrent les protéines de cette coque fibreuse protectrice et lorsque les cytokines sécrétées localement déclenchent l'apoptose des cellules musculaires lisses (Libby et al. 2002; Ross 1999). La plaque est alors susceptible de se rompre, ou de subir une érosion de son revêtement endothélial (plaque instable) et d'exposer ainsi les molécules de facteur tissulaire qu'elle contient au flux sanguin. Le sang coagulera au contact du facteur tissulaire et le thrombus qui se formera risque de provoquer une occlusion suffisante de la lumière artérielle pour déclencher un accident vasculaire ischémique aigu (angor instable, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) (Farb et al. 1996).

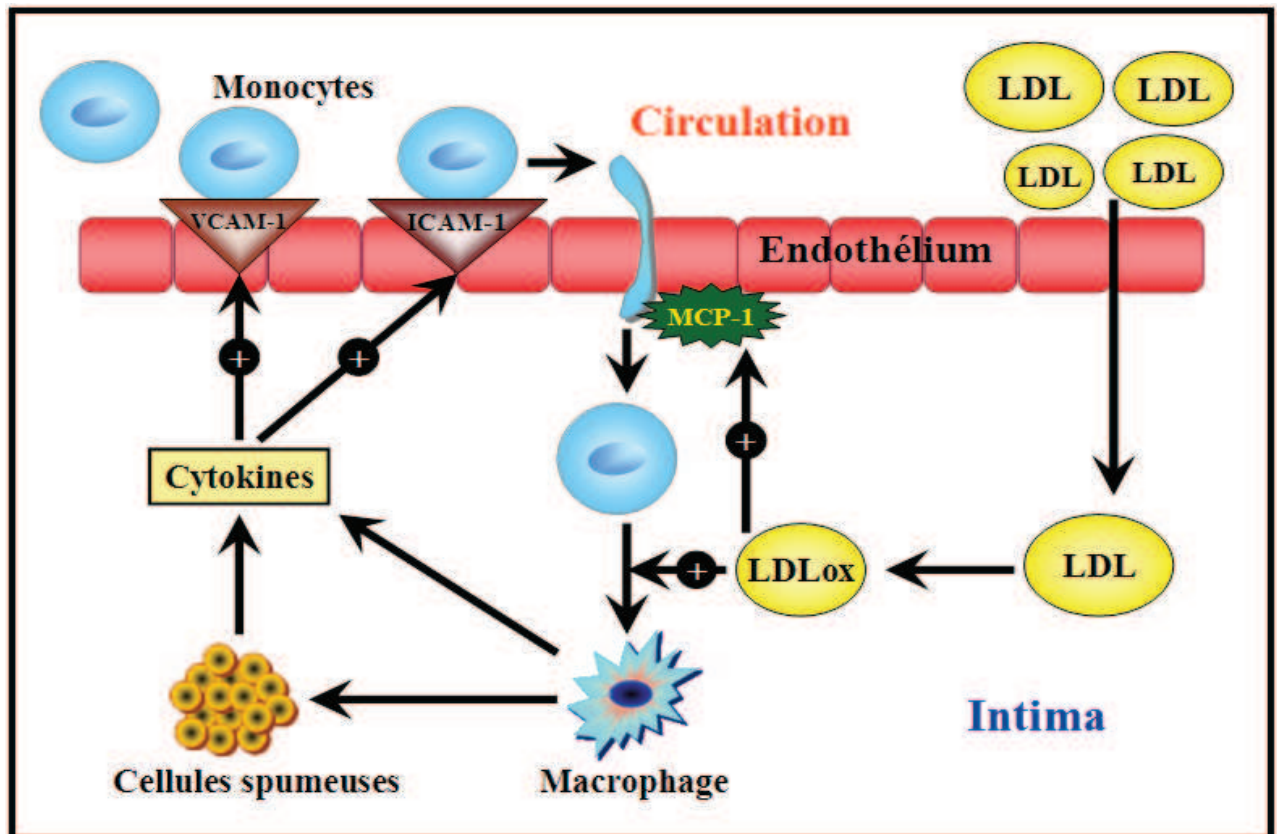


Figure (1) : L'athérosclérose induite par les LDL : Les particules LDL pénètrent dans l'espace sous-endothélial, ils subissent quelques modifications (oxydation), stimulent ensuite la MCP-1 (les protéines chémoattractrices des monocytes-1) et déclenchent la différenciation des monocytes en macrophages qui sécrètent des cytokines qui à leur tour augmentent la synthèse des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1) par les cellules endothéliales. Certains macrophages phagocytent les LDL oxydés en se transformant en cellules spumeuses « foam cells ».

2. Facteurs de risque cardio-vasculaire

2.1. Définition de facteur de risque cardio-vasculaire

Un facteur de risque cardio-vasculaire se définit comme un facteur pour lequel l'exposition du patient à ce facteur augmente le risque de survenue d'une MCV alors que la suppression ou l'amélioration de ce facteur diminue ce risque. L'importance du facteur de risque considéré est définie par la force de l'association avec la maladie (exprimée par le risque relatif observé chez les sujets exposés par rapport aux non exposés), et/ou l'association graduelle (parallèle au niveau du facteur de risque). Cette définition implique une notion de causalité entre le facteur et la maladie. Ceci signifie que le facteur de risque précède la maladie (notion d'antériorité) et que la correction du facteur doit permettre de réduire l'incidence de la maladie (notion de réversibilité). Il doit bien sûr être reconnu dans plusieurs populations différentes et offrir une explication physiopathologique plausible de la maladie.

En toute rigueur, lorsqu'il n'existe aucune relation de causalité directe, il s'agit en fait d'un "marqueur de risque", témoin d'un processus (par exemple, l'élévation de la microalbuminurie, l'élévation de la protéine C réactive "CRP"). Alors que s'il existe un lien de causalité directe entre l'agent et la maladie, il s'agit d'un authentique facteur de risque.

Le risque cardio-vasculaire global se définit comme la probabilité de développer dans un temps donné un événement cardio-vasculaire en fonction de plusieurs facteurs de risque considérés simultanément. Né il y a plus de 50 ans avec l'avènement de l'épidémiologie analytique des maladies cardio-vasculaires, ce concept apparaît aujourd'hui comme un outil potentiel de prévention intégrant la nature multifactorielle de ces maladies.

2.2. Estimation des facteurs de risque cardio-vasculaire

Ce sont les analyses des assurances américaines qui ont introduit la notion de risque CV.

Une étude sur la population de Framingham (une petite ville située dans la périphérie de Boston aux Etats Unis) a été réalisée pour évaluer la nature des facteurs de risque. La première étude (1948) a permis de développer un score prédictif du MCV à 10 ans de personnes âgées entre 30 et 74 ans (Wilson et al. 1998). Ce score est calculé en fonction des observations sur la pression artérielle, le taux de cholestérol total sanguin et le cholestérol HDL, ceci en tenant compte de l'âge, du tabagisme et des antécédents de diabète. Le calcul de ce score est détaillé dans les matériels et méthodes.

Si le modèle de Framingham peut être considéré comme le mieux « validé » il n'est pas le seul modèle disponible. Le modèle PROCAM validé sur une population masculine allemande met en exergue certains paramètres lipidiques ignorés par le modèle de Framingham mais il n'a pas été évalué dans d'autres populations (Assmann et al. 2002). Les indicateurs du risque sont l'âge, le sexe, le cholestérol HDL et LDL, les triglycérides, la pression artérielle systolique, le tabagisme, le diabète et les antécédents d'infarctus du myocarde chez des parents au premier degré âgés de moins de 50 ans.

Le modèle européen SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) conçu à partir des données collectées auprès de plus de 200000 européens de 11 nations (dont la France) indique le risque de mortalité cardio-vasculaire à 10 ans chez les individus âgés de 40 à 65 ans en prenant en compte le cholestérol total, le tabagisme et la pression artérielle systolique (Conroy et al. 2003). Le sexe et le diabète n'entrent pas dans le calcul du risque exprimé sous la forme de tables de couleurs. Son principal intérêt est d'avoir été calibré pour l'Europe et de moduler le risque en fonction de la zone géographique. La France est classée dans les zones à faible risque cardio-vasculaire comme

l'Espagne ou l'Italie bien qu'il existe un gradient nord-sud national susceptible de modifier cette appréciation. Marchant et al. (Marchant et al. 2009) proposent d'utiliser le modèle SCORE pour estimer le RCV en France plutôt que celui de Framingham qui majorerait ce risque pour la population française.

Nous allons voir les principaux facteurs de risque cardio-vasculaire tels que les facteurs physiologiques (âge, sexe et statut ménopausique), les facteurs liés au mode de vie (tabagisme, activité physique, alcool, stress), les facteurs de syndrome métabolique (insulinorésistance, dyslipidémie, obésité abdominale, hypertension artérielle) et les facteurs liés aux régimes alimentaires.

2.3. Principaux facteurs de risque cardio-vasculaire

2.3.1. Facteurs physiologiques

2.3.1.1. Age

L'âge est un facteur de risque important, évident en clinique. L'incidence de la maladie coronaire augmente de façon régulière avec l'âge dans les deux sexes. Les manifestations cliniques de l'athérosclérose débutent généralement au cours de la quatrième ou de la cinquième décennie chez l'homme et de la sixième ou de la septième décennie chez la femme (Cambou et al. 1996).

La lipidémie postprandiale augmente avec l'âge (Cohn et al. 1988). Une étude a montré que la triglycéridémie postprandiale chez des enfants et des adolescents est moins élevée que celle mesurée chez les parents malgré le même niveau de triglycéridémie mesurée à jeun (Couch et al. 2000).

Des changements liés à l'âge peuvent se produire dans le métabolisme lipidique et dans l'activité de la LPL, et cela peut être relié au gain de poids (Jackson et al. 2003).

2.3.1.2. Sexe et statut ménopausique

Le sexe est également un facteur de risque cardio-vasculaire. L'athérosclérose touche essentiellement l'homme. La femme est protégée jusqu'à la ménopause (Ayanian and Epstein 1991; Goldberg et al. 1993). Par exemple, les taux de décès dus à la cardiopathie ischémique sont 3,6 fois plus élevés chez les hommes que chez les femmes dans la tranche d'âge 45-54 ans, mais seulement 2,2 fois plus élevés dans la tranche d'âge 65-74 ans aux Etats-Unis. En France, il y a 7,2 fois plus de décès dus à la cardiopathie ischémique parmi les hommes d'âge moyen par rapport aux femmes. Au troisième âge (> 60 ans) le ratio tombe à 3. Les données de l'étude de Framingham montrent que, quelle que soit la tranche d'âge considérée, l'incidence des coronaropathies est

nettement plus élevée chez les femmes ménopausées que chez celles qui ne sont pas ménopausées, en particulier en cas de ménopause précoce (Gordon et al. 1978).

Une des explications est évidemment l'impact du climat oestroprogestatif sur les facteurs de risque, notamment lipidique avec, chez la femme, des taux du cholestérol HDL plus élevés et des taux du cholestérol LDL plus bas. Ceci explique que la ménopause, qu'elle soit naturelle ou bien induite s'accompagne d'une augmentation des concentrations du cholestérol total et du cholestérol LDL et d'une baisse modérée du cholestérol HDL (Bonnet 1997). De plus, plusieurs études ont montré que la triglycéridémie à jeun ainsi que la lipémie en période postprandiale est significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Cohn et al. 1988). Dans le même ordre d'idée, les femmes ménopausées ont une lipidémie postprandiale plus élevée que les femmes en âge de procréer (van Beek et al. 1999). Cette différence entre les hommes et les femmes peut être due à une activité de LPL plus élevée chez les femmes que chez les hommes, ce qui conduirait à une capacité d'épuration plus élevée chez les femmes. De plus, l'oestradiol a probablement un effet stimulateur sur l'épuration des remnants des lipoprotéines riche en triglycérides (LRT) via ses effets sur les récepteurs LDL (Lopez-Miranda et al. 2007).

Ces données posent le problème de l'intérêt des traitements substitutifs oestroprogestatifs après la ménopause dans la prévention de l'athérosclérose et de ses manifestations cardio-vasculaires. Chez la femme ménopausée, l'administration d'une oestrogénothérapie substitutive est de plus en plus recommandée. Malheureusement, l'interprétation des études en ce qui concerne l'efficacité possible sur la prévention des accidents cardio-vasculaires est difficile, le doute sur un rôle prothrombogène persistant pour certains auteurs. L'impact réel de la thérapeutique substitutive selon les habitudes françaises comprenant notamment l'administration d'oestrogène percutané reste à définir (Bonnet 1997).

2.3.2. Facteurs liés au mode de vie

2.3.2.1. Tabagisme

La consommation de tabac est un facteur de risque constant et indépendant touchant les deux sexes, non modifié par l'utilisation de cigarettes légères ou avec filtre et dépendant de la consommation totale estimée généralement en années tabac (LaCroix et al. 1991). Chez les jeunes, il devient le facteur le plus important.

Le risque d'infarctus myocardique (mortel ou pas) est 2 à 3 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non fumeurs, et le fait de continuer de fumer après un infarctus myocardique peut doubler le risque de récurrence et de mort (Rivers et al. 1990).

Dans le rapport sur la santé dans le monde en 2002 (OMS 2002), l'OMS identifie le tabagisme comme facteur de risque majeur pour la santé, c'est-à-dire comme ayant une part attribuable élevée dans la mortalité prématurée ; la mortalité attribuée au tabagisme chez les hommes était 26,3% et celle chez les femmes était 9,3%. Le tabagisme potentialise l'impact des autres facteurs de risque cardio-vasculaire associés : ainsi chez le diabétique fumeur, le risque relatif de mortalité est de 2,2 par rapport aux diabétiques non fumeurs, il est de 1,9 (1,3-2,9) pour l'infarctus du myocarde (ANAES 2000). La mortalité par maladie cardio-vasculaire liée au tabagisme était estimée en 1998 à 40 % chez l'homme et 11 % chez la femme (ANAES 1998).

Le tabac pourrait jouer un rôle important dans l'induction des mécanismes de la rupture de plaque plus que dans l'athérosclérose elle-même. Il reste enfin le facteur de risque majeur des artériopathies des membres inférieurs (Richey Sharrett et al. 2004).

Le tabagisme a un effet toxique direct sur l'endothélium artériel, et la production du NO, et il favorise le spasme coronaire (Scholl et al. 1986). Il a pu ainsi être démontré que le tabagisme pouvait aussi être un facteur thrombogène, en favorisant la libération du thromboxane A2 par les plaquettes et en augmentant l'agrégation plaquettaire (Meade TW 1986; Wilhelmsen et al. 1984). De plus, d'autres études ont montré que le tabagisme augmentait l'oxydation des LDL et la triglycémie postprandiale (Axelsen et al. 1995), ce qui favorise le développement de l'athérosclérose (Grines et al. 1995; Waters et al. 1996).

2.3.2.2. Activité physique

La pratique régulière d'une activité physique est associée à une réduction de la mortalité globale quel que soit l'âge du sujet. Il existe une relation dose-réponse inverse entre le volume d'activité physique et le risque cardio-vasculaire. Les sujets sédentaires ont un risque de mortalité au cours du suivi 1,2 à 2 fois plus élevé que les sujets plus actifs. A l'occasion d'un atelier d'expertise dont les travaux ont été publiés en 1995 et qui reprend des études de cohortes réalisées dans plusieurs pays, un consensus s'est dégagé sur le fait que l'activité physique, indépendamment de l'âge et du sexe, est fortement et inversement associée au risque de mortalité cardio-vasculaire et au risque d'événements coronariens (Pate et al. 1995).

Les effets bénéfiques de l'activité physique sur les différentes composantes du syndrome métabolique sont bien établis chez l'adulte. La probabilité d'avoir un syndrome métabolique est plus faible chez les personnes pratiquant une activité physique par rapport à celles qui n'en pratiquent pas ou pas suffisamment (Bertrais et al. 2005). L'activité physique n'a pas besoin d'être intense pour s'accompagner d'effets favorables sur la santé. Plusieurs études indiquent que la pratique régulière d'une activité physique de loisirs, d'intensité modérée (comme la marche et le

vélo) et l'activité physique quotidienne, liée au déplacement par exemple, sont associées à des marqueurs de la masse grasse plus favorables et à une moindre incidence des maladies coronariennes (Wagner et al. 2001; Wagner et al. 2002).

Les raisons qui peuvent expliquer le retentissement favorable de l'activité physique sur le risque cardio-vasculaire sont difficiles à cerner car l'activité physique est liée à de nombreux marqueurs de risque.

En premier lieu il a été montré que le niveau d'activité physique habituel pouvait être associé de façon inverse à l'obésité. Les études d'intervention indiquent que la pratique de l'activité physique ralentit la prise de poids ou protège contre la prise de poids avec l'âge. Indépendamment de ses effets sur le poids, l'activité physique modifierait la composition corporelle en réduisant la masse grasse et en augmentant la masse maigre (Oppert 2004). De plus, l'activité physique favoriserait plus spécifiquement la réduction de la masse grasse abdominale (Ross and Janssen 2001).

- **Activité physique et profil lipidique**

Les sujets entraînés, hommes et femmes, ont en moyenne des taux de cholestérol HDL de 20 à 30 % supérieurs à ceux de sujets sains appariés sur l'âge mais sédentaires. Dans une méta-analyse portant sur 31 études, réalisées chez des sujets normo- et dyslipidémiques, l'activité physique induirait, une diminution significative des triglycérides plasmatiques, du cholestérol total et du cholestérol LDL et une augmentation du cholestérol HDL (Hardman 1999). L'activité physique régulière diminuerait également la lipidémie postprandiale (Hardman and Aldred 1995; Thomas et al. 2001). En outre, selon certaines études l'activité physique augmenterait l'activité de la LPL, ce qui conduirait à la diminution de la lipidémie postprandiale. L'augmentation de l'activité de la LPL serait en partie liée à l'augmentation de la densité capillaire au niveau du muscle (Sady et al. 1986; Zhang et al. 2002).

- **Activité physique, insulino-résistance et diabète de type 2**

L'existence d'une relation inverse entre l'activité physique habituelle, l'insulino-résistance et le risque de présenter un diabète de type 2 est bien établie (Simon 2000). Les effets de l'activité physique sur l'insulino-résistance sont cependant limités dans le temps et nécessitent une régularité de la pratique de l'activité physique.

Différents phénomènes induits par l'activité physique expliqueraient ces effets sur l'insulino-résistance et le diabète de type 2. L'activité physique serait associée à des modifications musculaires qui se caractériseraient par une augmentation du nombre de fibres musculaires lentes de type 1, très sensibles à l'action de l'insuline, à l'inverse des fibres de type 2B (Vague 2001). Une augmentation de la capillarisation, favorisant l'apport de substrats énergétiques et l'action de l'insuline serait également observée (Vague 2001). De plus, le transport du glucose serait amélioré

par une translocation facilitée des transporteurs de glucose vers la membrane et par un effet additif avec celui de l'insuline pour faciliter la pénétration du glucose dans les cellules musculaires (Vague 2001).

- **Activité physique et pression artérielle**

Différentes études indiquent que les sujets les moins actifs physiquement présentent un risque plus élevé de développer une hypertension artérielle (1,3 fois) par rapport à des sujets plus actifs (Simon 2000). Les études d'intervention indiquent une diminution de 6 à 7 mmHg des valeurs de pression artérielle chez les sujets normo- et hypertendus, sous l'effet de l'entraînement. Il a été proposé que l'activité physique régulière contribuerait à réduire l'activité du système nerveux sympathique entraînant ainsi une diminution de l'activité du système rénine-angiotensine, impliqué dans l'élévation de la pression artérielle (Buchheit et al. 2004).

2.3.2.3. Alcool

Plusieurs études montrent qu'une consommation modérée d'alcool est négativement associée avec le risque d'infarctus du myocarde (Rimm et al. 1991; Stampfer et al. 1988) ou d'athérosclérose carotidienne (Kiechl et al. 1998). Cet effet passerait par une augmentation de la concentration du cholestérol HDL (Hannuksela et al. 1992), une diminution de l'oxydation du cholestérol LDL, et une diminution de l'agrégation plaquettaire par activation de la fibrinolyse. Parmi les boissons alcoolisées, le vin rouge serait le meilleur protecteur potentialisé par les polyphénols qui augmentent l'activité antioxydante (Rimm 1996).

Par contre, l'alimentation et le type d'aliments consommés simultanément à la prise d'alcool ne sont pas dépourvus d'effets néfastes. Hendriks et al. (Hendriks et al. 1994) ont rapporté qu'une consommation de 40 g d'alcool avec le dîner augmenterait la concentration de PAI-1 de 28.3% (ce qui diminuerait l'activité fibrinolytique). De même, l'ajout d'alcool (47,5 g) à un repas mixte riche en lipides augmente de 60% la triglycéridémie postprandiale en comparaison avec la triglycéridémie postprandiale d'un repas similaire mais consommé sans alcool. Cet effet hyperlipémiant de l'alcool serait principalement dû à la stimulation de la sécrétion des VLDL hépatiques (Fielding et al. 2000). L'alcool augmente aussi la synthèse des acides gras (Siler et al. 1998) et réduit l'épuration des TG plasmatiques (Pownall et al. 1999).

2.3.2.4. Stress

Les résultats de l'étude INTERHEART (Yusuf et al. 2004) montrent que le stress augmente le risque cardio-vasculaire. Tout stress important peut avoir des conséquences négatives sur le cœur, qu'il s'agisse de stress secondaire à un événement extérieur à l'individu (catastrophe naturelle) ou interne (accès de colère). Ces facteurs peuvent provoquer dans les heures qui suivent un syndrome

coronarien aigu ou déclencher une cardiomyopathie aiguë avec troubles de la motilité pariétale, vraisemblablement sous l'effet d'une inondation subite de catécholamines (cardiomyopathie de Takotsubo). Le risque d'infarctus est deux fois plus élevé dans les premières heures qui suivent un accès de colère que par la suite (Mittleman MA 1995).

Le facteur de risque stress semble se compliquer par l'existence d'un état dépressif qui fait suite à l'infarctus du myocarde. Selon certaines études, la fréquence de dépression est plus élevée chez les patients porteurs de MCV par rapport à celle observée chez les personnes non atteintes de MCV (Rutledge et al. 2006; Thombs et al. 2006). Plusieurs études sont d'accord sur le fait qu'après un infarctus du myocarde, un état dépressif multiplie le risque de récurrence par deux pendant les deux ans suivant l'accident cardio-vasculaire (Barth et al. 2004; van Melle et al. 2004).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la relation entre les facteurs psychosociaux (stress, anxiété et dépression) et les MCV. Ces facteurs entraînent une augmentation de la synthèse de catécholamines avec leurs conséquences sur les différents métabolismes, la pression artérielle et la fréquence cardiaque (Frasure-Smith and Lesperance 2008; Strik et al. 2003). De plus, chez les patients qui associent MCV et facteurs psychosociaux, plusieurs études ont rapporté l'existence de thrombopathie (Serebruany et al. 2003), dysfonction vasculaire (Sherwood et al. 2005), augmentation des concentrations de protéine C réactive, de l'interleukine-6, des molécules d'adhésion et du fibrinogène (ce qui suggère une augmentation de la réponse inflammatoire) (Lesperance et al. 2004).

2.3.3. Hypertension artérielle (HTA)

2.3.3.1. Définition et régulation de la pression artérielle

L'HTA est un facteur de risque majeur des maladies cardio-vasculaires et rénales (Hajjar and Kotchen 2003; Kearney et al. 2005). Dans l'immense majorité des cas (90-95%) les causes d'HTA sont inconnues (HTA essentielle), alors que seuls 5-10% des cas présentent des causes connues (HTA secondaire). Le **tableau (1)** montre la définition et la classification des niveaux de la pression artérielle selon l'OMS (1999) (OMS 1999). Cependant la frontière entre sujets normotendus et sujets hypertendus reste théorique, la meilleure définition de l'HTA serait : "le niveau tensionnel pour lequel le bénéfice thérapeutique dépasserait le risque et le coût de l'absence thérapeutique".

Tableau (1) : Définition et classification des niveaux de la pression artérielle selon l'OMS (1999)
(d'après (OMS 1999)) :

Catégorie	PA systolique (mmHg)	PA diastolique (mmHg)
PA optimal	< 120	< 80
PA normale	< 130	< 85
PA normale-haute	130 - 139	85 - 89
HTA grade 1 (légère)	140 - 159	90 - 99
Sous groupe : HTA limite	140 - 149	90 - 94
HTA grade 2 (modérée)	160 - 179	100 - 109
HTA grade 3 (sévère)	≥ 180	≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	< 90
Sous-groupe : limite	140 - 149	< 90

PA : pression artérielle ; HTA : hypertension artérielle.

La pression artérielle augmente avec l'âge. L'HTA est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, et la morbidimortalité cardio-vasculaire est plus élevée chez les hommes pour tous les niveaux tensionnels (Vokonas PS 1988; Wenger et al. 1993).

La tension artérielle est déterminée par divers facteurs tels que le volume sanguin, le débit cardiaque et la résistance vasculaire. Le rein a un rôle crucial dans le contrôle de la tension artérielle via la régulation des fluides et de la balance des électrolytes (Cowley 1992; Guyton 1991; Guyton et al. 1972). Le système rénine-angiotensine joue un rôle primordial dans la régulation de la pression artérielle. La rénine sécrétée par le rein clive l'angiotensinogène, sécrété principalement par le foie, en angiotensine I biologiquement inactive (Goodfriend et al. 1996; Oparil and Haber 1974). L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE), sécrétée par le poumon, catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, biologiquement active, dont les effets sont médiés principalement par les récepteurs de type 1 de l'angiotensine II (AT1). Le rôle physiologique de l'angiotensine II dans les régulations de l'homéostasie hydrosodée, la fonction rénale et la pression artérielle est bien démontré (Bergsma et al. 1992). En réponse à une chute de pression sanguine, la présence dans la circulation d'angiotensine II, entraîne une augmentation des résistances périphériques (via l'augmentation du tonus vasculaire) ainsi qu'une augmentation de la réabsorption du sodium directement et par l'intermédiaire de l'aldostérone dont la sécrétion par le cortex surrénalien est stimulée par l'angiotensine II, ce qui a pour effet de restaurer la pression artérielle (**Figure 2**). L'angiotensine II provoque aussi une vasoconstriction par stimulation

centrale du système sympathique et la libération de noradrénaline, ce qui renforce encore l'effet immédiat sur les artérioles.

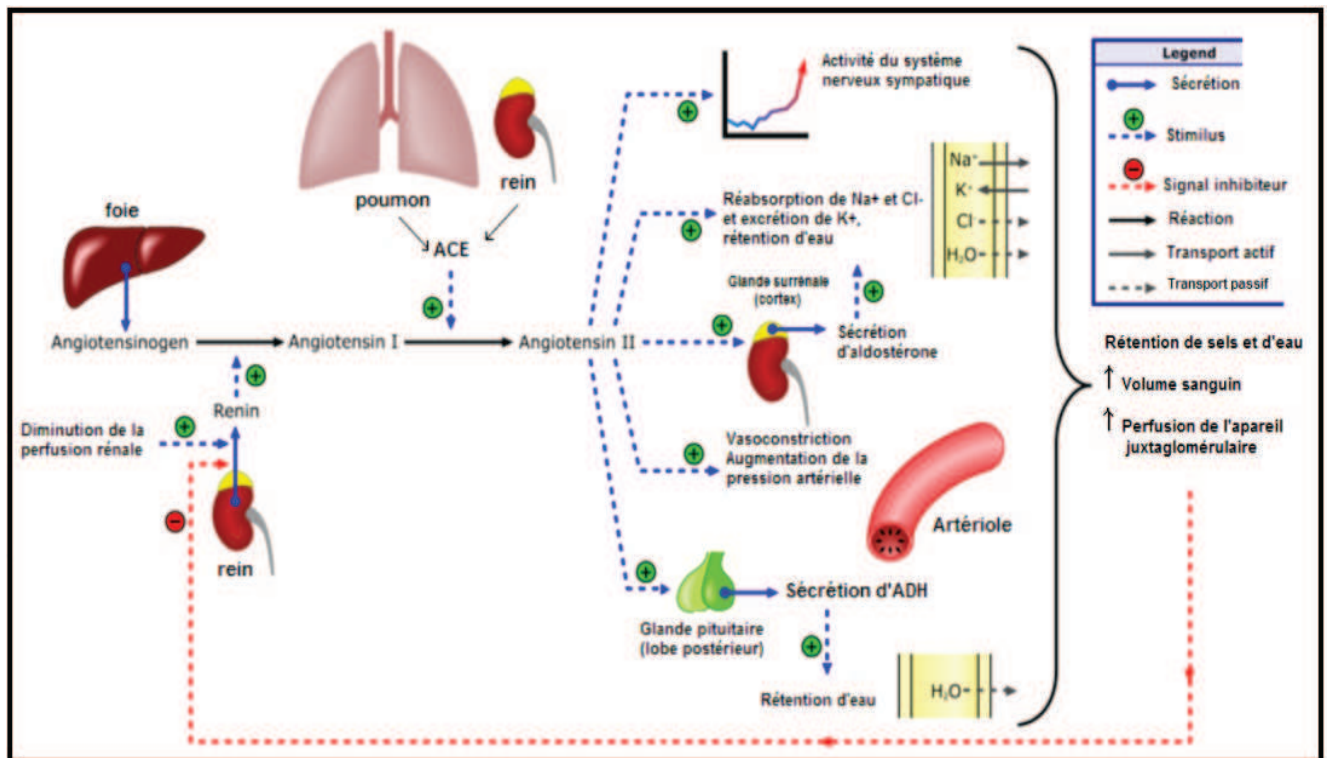


Figure (2) : La diminution de la perfusion rénale suite à la chute de la pression sanguine stimule la sécrétion de la rénine par le rein. La rénine clive l'angiotensinogène en angiotensine I qui sera transformée à son tour en angiotensine II par l'ACE. L'angiotensine II exerce un effet vasoconstricteur sur les artérioles via la stimulation du système nerveux sympathique, et stimule la sécrétion d'aldostérone et de vasopressine (ou anti-diurétique hormone, ADH), et ainsi la réabsorption de sels et la rétention d'eau ce qui conduit à l'augmentation de la pression artérielle.

2.3.3.2. HTA et risques cardio-vasculaires

Le lien entre l'insulinorésistance et l'HTA a été établi dans plusieurs études (Bonora et al. 2008; Ferrannini et al. 1987; Laakso et al. 1989). L'HTA observée au cours du syndrome métabolique peut être expliquée par plusieurs mécanismes. En premier lieu, l'HTA peut être induite par la présence d'une insulinorésistance qui entraîne une augmentation de la concentration en insuline circulante. En effet, l'insuline par elle-même a des propriétés vasodilatatrices et entraîne des effets sur la réabsorption du sodium dans le rein (DeFronzo et al. 1975; Steinberg et al. 1994). Mais dans l'insulinorésistance, l'effet vasodilatateur peut être perdu tandis que l'effet sur la réabsorption du sodium est conservé (Kuroda et al. 1999; Tooke and Hannemann 2000). De plus, en tant que facteur de croissance, l'insuline peut stimuler la croissance des cellules musculaires lisses dans la paroi artérielle. Elle accroît aussi l'activité du système nerveux sympathique, un effet qui serait conservé en cas d'insulinorésistance (Anderson et al. 1991; Egan 2003). Notons que ces effets de

l'insulinorésistance peuvent être renforcés par la forte concentration en AGNE (acides gras non-estérifiés) que l'on observe dans le syndrome métabolique. Les AGNE peuvent en effet influencer la vasoconstriction (Tripathy et al. 2003) et augmenter la tension artérielle en stimulant le système nerveux sympathique (Grekin et al. 1995).

Une augmentation du tonus sympathique a été démontrée dans l'obésité et le syndrome métabolique (Alvarez et al. 2002), corrélée à la graisse viscérale et indépendante de la masse grasse totale. De plus, la sécrétion d'angiotensinogène et d'adipokines (comme la résistine et la leptine) par le tissu adipeux pourraient contribuer à l'HTA chez les patients insulinorésistants (Bernal-Mizrachi et al. 2002; Lyon et al. 2003; Takata et al. 2008).

En conclusion, l'association de facteurs métaboliques et de l'HTA qui est la caractéristique majeure du syndrome métabolique peut être expliquée par le rôle central de l'insulinorésistance qui induirait à la fois les dysfonctionnements métaboliques et l'HTA. Nous allons donc essayer de décrire les dysfonctionnements métaboliques qui induisent le plus grand nombre de facteurs de risque.

2.3.4. Facteurs métaboliques

Les études épidémiologiques ont mis en évidence que le risque cardio-vasculaire était fortement augmenté chez les sujets présentant ce qu'il est convenu d'appeler un syndrome dysmétabolique, ou encore un syndrome X qui associe aux facteurs de risque que nous avons décrits précédemment des signes de dysfonctionnement métabolique tels que l'intolérance au glucose, l'insulinorésistance et des perturbations du métabolisme lipidique.

Dans une première phase de l'insulinorésistance, le pancréas peut compenser le manque de sensibilité à l'insuline par une augmentation de sécrétion d'insuline. Mais, à long terme cette hyperinsulinémie conduit à une altération des voies de signalisation de l'insuline et à une altération du profil lipidique (Reaven 1988). Lorsque le pancréas ne peut plus sécréter la quantité suffisante d'insuline pour assurer un niveau normal de glycémie, un diabète de type 2 s'installe. Avant le stade de diabète avéré, certaines études (Balkau et al. 1998) montrent l'existence d'une corrélation positive entre MCV, risque de mortalité et les valeurs de glycémie marginalement élevées. De plus, l'hyperinsulinémie par elle-même, indépendamment du taux de glycémie, peut constituer également un marqueur de risque cardio-vasculaire (Hanley et al. 2002).

Nous allons essayer de décrire ici différentes dysrégulations puis d'envisager le rôle particulier que pourrait jouer l'obésité dans le déclenchement ou l'aggravation des dysfonctionnements métaboliques. Un éclairage particulier sera apporté aux agents sécrétés par le tissu adipeux (cytokines ou adipokines).

2.3.4.1. Dysrégulation du métabolisme glucidique

2.3.4.1.1. Le syndrome métabolique

Dès 1956, J. Vague suppose l'existence d'un lien entre hyperglycémie, hypertension artérielle, goutte (maladie chronique liée au métabolisme de l'acide urique), obésité androïde (répartition de la masse grasse au niveau de l'abdomen) et athérosclérose (Vague 1956). La relation entre le syndrome métabolique et l'hyperinsulinémie a été clairement mise en évidence par Modan (Modan et al. 1985). Mais c'est Reaven, en 1988, qui place l'insulinorésistance au cœur de ce syndrome et qui lui donne le nom de syndrome X (Reaven 1988). Depuis cette description, la totalité des études a montré que le risque relatif de MCV est associé au syndrome métabolique, bien que l'estimation du risque relatif puisse varier fortement d'une étude à l'autre (Gami et al. 2007). Les caractéristiques métaboliques que l'on retrouve dans ce syndrome peuvent être le résultat d'une insulinorésistance hépatique, musculaire ou adipeuse.

D'un point de vue moléculaire, l'insulinorésistance est le résultat de différentes anomalies affectant les cascades de phosphorylation induites par l'activation du récepteur à l'insuline. Ces anomalies peuvent toucher le récepteur à l'insuline lui-même, mais aussi les voies de signalisation en aval du récepteur, comme une inactivation des substrats du récepteur de l'insuline (IRS) par exemple (Draznin 2006; Leng et al. 2004; Sesti et al. 2001; Taniguchi et al. 2006; Youngren 2007) (**Figure 3**). L'inactivation du récepteur à l'insuline peut être secondaire à des modifications post-traductionnelles comprenant une phosphorylation de résidus sériques, mais aussi à la fixation de protéines inhibitrices telles que ENPP1/PC-1 (*ectonucleotide pyrophosphatase / phosphodiesterase 1 / plasma cell antigen 1*) (Goldfine et al. 2008) ou des membres des familles de protéines SOCS et Grb (Youngren 2007).

La sécrétion d'insuline à l'état basal permet l'obtention d'un taux constant d'insuline qui reflète la sensibilité à l'insuline. En effet, il a été montré que l'insulinémie à jeun est un bon marqueur d'insulinorésistance (Haffner et al. 1996).

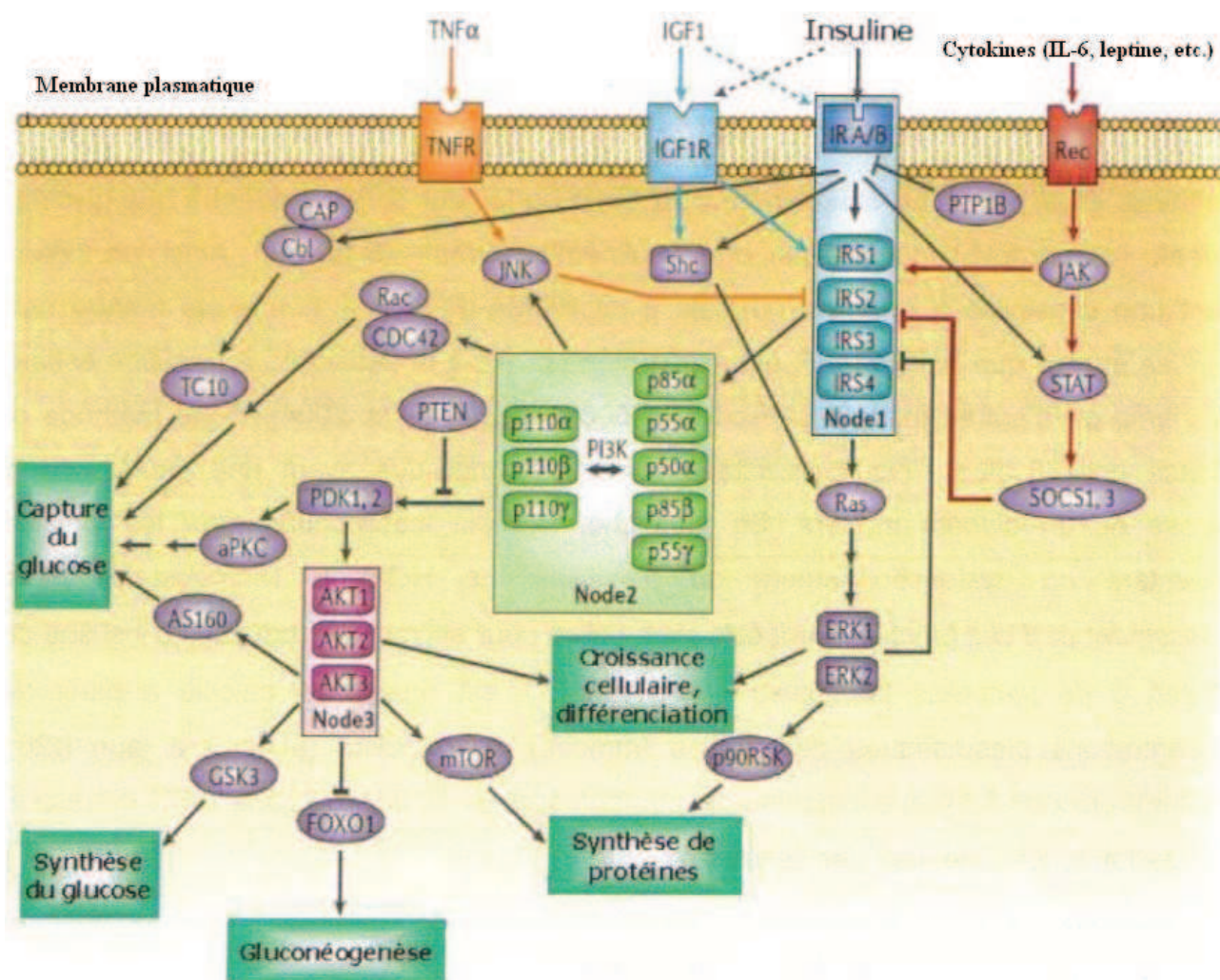


Figure (3) : Voie de signalisation de l'insuline (d'après (Taniguchi et al. 2006)).

Le réseau de signalisation de l'insuline s'articule autour de nœuds critiques (node) en aval du récepteur de l'insuline (IR) (flèches noires) et du récepteur de l'insuline growth factor-1 (IGF1R) (flèches bleues). Les voies de signalisation activées par les cytokines comme TNF α , IL-6 et la leptine, interfèrent avec la signalisation de l'insuline (flèches oranges et rouges). Trois nœuds sont importants dans la signalisation de l'insuline : Le nœud des substrats de l'IR (IRS) 1-4 (Node 1), celui de la phosphatidyl-inositol 3-kinase (PI3k) et de ses nombreuses sous-unités régulatrices et catalytiques (Node 2), et celui des isoformes AKT/protéine kinase B (PKB) (Node 3). Les produits en aval ou effecteurs intermédiaires ou modulateurs incluent la protéine kinase C atypique (aPKC), le substrat Akt de 160 kDa (AS160), la Cas-Br-M ecotropic retroviral transforming sequence homologue (Cbl), la protéine associée à la Cbl (CAP), la cell-division cycle 42 (CDC42), les kinases régulées par signal extracellulaire (ERK1 et ERK2), la forkhead box O1 (FOXO1), la kinase de la glycogène synthase (GSK3), la Janus Kinase (JAK), la c-Jun-N-terminal kinase (JNK), la cible de rapamycine de mammifère (mTOR), la kinase S6 de protéine ribosomale p90 (p90RSK), les kinases dépendantes du phosphoinositide (PDK1 et 2), l'homologue des phosphatase et tensine (PTEN), la protéine tyrosine phosphatase-1B (PTP1B), Ras, Rac, la protéine Src homologue-2 (Shc), le suppresseur de la signalisation de cytokines (SOCS), le transducteur de signal et activateur de la transcription (STAT), et l'homologue de RasARHQ (TC10).

2.3.4.1.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est un facteur de risque cardio-vasculaire majeur (Grimaldi and Heurtier 1999).

Il est considéré comme l'épidémie du XXI^{ème} siècle (les prévisions récentes de l'OMS pour la France sont de 2,6 millions en 2030 contre 1,7 million en 2000), en parallèle avec l'augmentation de l'obésité, le diabète de type 2 élève considérablement le risque cardio-vasculaire.

Les études épidémiologiques mondiales démontrent que le diabète augmente le risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire par rapport aux non diabétiques, le risque relatif est de 2 à 3 pour les hommes diabétiques et de 3 à 5 pour les femmes diabétiques (Gu et al. 1998).

L'hyperglycémie est un facteur causal d'athérosclérose (Grimaldi and Heurtier 1999). Son effet athérogène est plus important pour les artères des membres inférieurs que pour les artères coronaires et les troncs supra-aortiques.

Selon les résultats des études prospectives et observationnelles du Wisconsin (Klein 1995) et du Sténo (Rossing et al. 1996) et l'étude observationnelle UKPDS (Turner et al. 1998), une augmentation de 1% de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) s'accompagne d'une augmentation de 10% de la mortalité cardio-vasculaire sur 10 ans.

Un lien important entre l'hyperglycémie et la dyslipidémie, avec augmentation de la concentration de triglycérides, diminution du cholestérol HDL et augmentation des VLDL, est démontré dans plusieurs études (Niskanen et al. 1998). Ainsi, l'hyperglycémie serait athérogène par quatre mécanismes : dyslipidémie avec production accrue de VLDL et glyco-oxydation des lipoprotéines (Semenkovich and Heinecke 1997), athérosclérose accélérée liée à la glyco-oxydation de la matrice extra-cellulaire (Capron 1996), dysfonction endothéliale avec diminution du NO (Hsueh WA 1997) et thrombose (Jokl R 1997).

2.3.4.2. Dysrégulations liées au métabolisme lipidique

Les dysrégulations du métabolisme glucidique que nous venons de décrire sont intimement liées à des perturbations du métabolisme lipidique. Il est difficile de considérer les unes comme les causes des autres dans la mesure où elles sont très fortement intriquées. Dans le syndrome métabolique aussi bien que dans le diabète de type 2 on retrouve en effet ce qu'il est convenu d'appeler une dyslipidémie se traduisant principalement par des perturbations des lipoprotéines circulantes, même si la modification du taux des acides gras circulant est aussi une perturbation souvent rencontrée.

La **Figure (4)** représente le métabolisme normal des lipoprotéines humaines. Dans des conditions physiologiques, l'insuline inhibe la lipolyse dans les adipocytes et inhibe la production hépatique des VLDL. Mais cette action de l'insuline sera très faible en cas d'insulinorésistance et de diabète type 2, ce qui conduit à l'élévation des LRT.

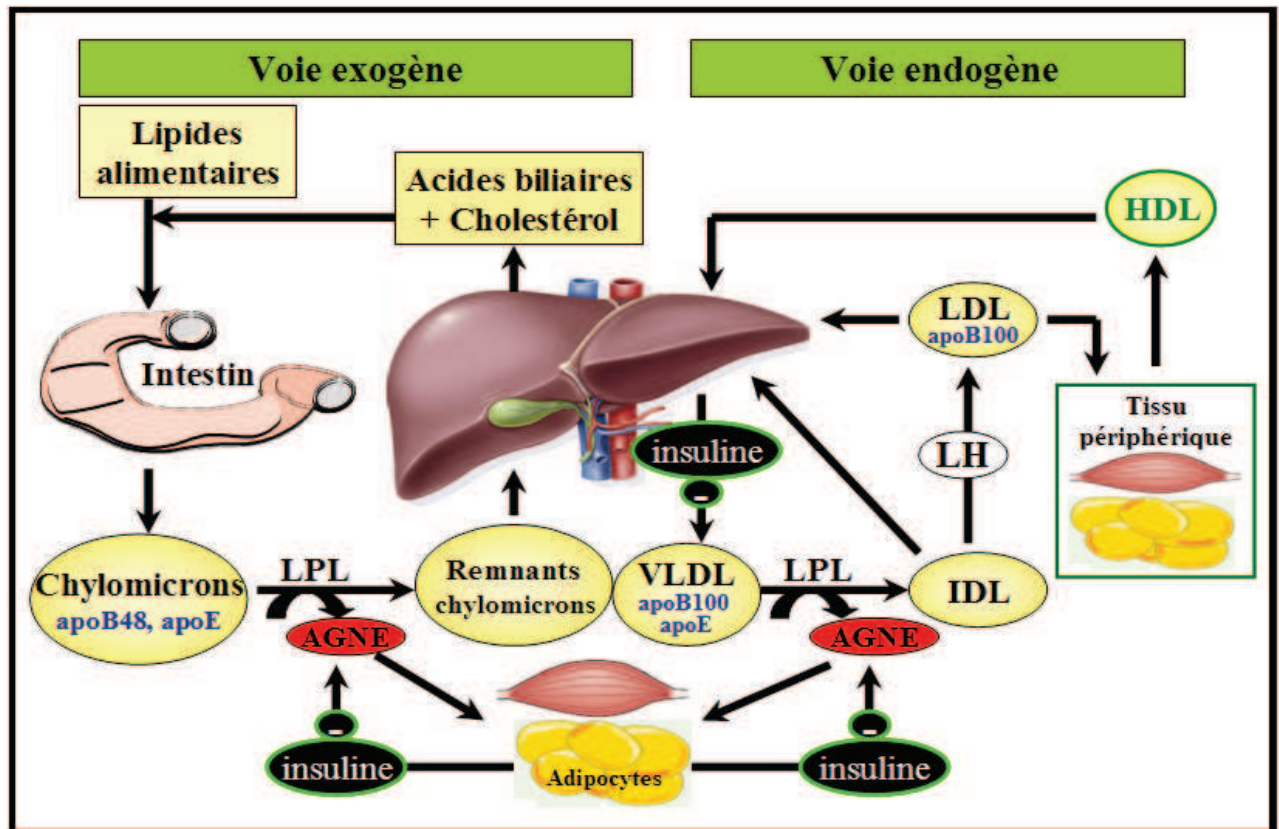


Figure (4) : Métabolisme des lipoprotéines humaines :

Les AGNE sont absorbés dans l'intestin et sont transformés en triglycérides (TG) et intégrés dans les chylomicrons (CM) dans les enterocytes. Les CM entrent dans le plasma via la circulation lymphatique. La lipoprotéine lipase (LPL) hydrolyse les TG des CM pour produire des acides gras non-estérifiés (AGNE) qui seront captés par les cellules musculaires pour être oxydés (pour produire d'énergie), ou par les adipocytes pour être stockés. Après cette hydrolyse les remnants de chylomicrons sont épurés de la circulation par le foie via la liaison entre l'apoE et les récepteurs LDL ou « LDL receptor-related protein » (LRP). Les VLDL sont synthétisés par le foie. Les TG des VLDL, comme les TG des CM, sont hydrolysés par la LPL. Les remnants des VLDL (ou IDL) sont captés par le foie via les récepteurs hépatiques d'apoE, ou sont transformés en LDL. Dans des conditions physiologiques, l'insuline inhibe la lipolyse dans les adipocytes et inhibe la production hépatique des VLDL.

La dyslipidémie métabolique peut être due à une dysfonction adipocytaire avec une balance énergétique positive à long terme. La dysrégulation du métabolisme du tissu adipocytaire peut déclencher une chaîne d'événements qui conduisent à cette dyslipidémie métabolique (Frayn 2005), caractérisée par une élévation des acides gras non-estérifiés (AGNE) dans le plasma, une

élévation dans la production des VLDL, une hypertriglycéridémie, une élévation des LDL petites et denses, une diminution des HDL et une élévation d'apoB, un composant structural essentiel des lipoprotéines athérogènes (Reaven et al. 1993; Taskinen 1995). Tous ces changements métaboliques sont associés à une augmentation du risque cardio-vasculaire.

2.3.4.2.1. Marqueurs lipidiques du risque cardio-vasculaire

Le profil lipidique varie selon l'âge et le genre : en général, les hommes âgés présentent un profil lipidique plus délétère que le reste de la population. Les concentrations plasmatiques en cholestérol total et en cholestérol LDL sont corrélées au risque cardio-vasculaire, tandis que celle du cholestérol HDL est inversement corrélée au risque cardio-vasculaire (Grundy 2008; Lewis and Rader 2005). Un taux faible de cholestérol HDL est le désordre lipidique le plus rencontré chez les patients de moins de 60 ans atteints de MCV (Genest et al. 1992). Les concentrations plasmatiques en cholestérol LDL et en ApoB sont positivement corrélées entre elles, de même pour le cholestérol HDL et l'ApoA1 (Barter and Rye 2006; Sniderman 2004). Cependant, chez les individus ayant un métabolisme des lipoprotéines altéré, en particulier une augmentation des LDL petites et denses, les taux de cholestérol LDL et d'ApoB ne sont plus corrélés. En effet, puisqu'il existe une molécule ApoB par particule LDL, l'augmentation de LDL petites et denses augmente le taux d'ApoB, mais n'augmente pas le taux de cholestérol LDL. Ainsi, le rapport ApoB sur cholestérol LDL permet une estimation de la taille des particules LDL et représente un très bon marqueur du risque cardio-vasculaire (Despres et al. 2001). Récemment, il a été décrit que le ratio ApoB sur ApoA1 est le meilleur marqueur lipidique prédictif du risque cardio-vasculaire (McQueen et al. 2008), mais le ratio cholestérol total sur cholestérol HDL semble aussi être un bon marqueur (van der Steeg et al. 2007). Enfin, la relation entre la triglycéridémie plasmatique et le risque cardio-vasculaire est difficile à établir étant donné qu'une hypertriglycéridémie est associée à une diminution du taux de cholestérol HDL. Néanmoins, un taux élevé de triglycérides sanguins, de même que les hypertriglycéridémies familiales sont associés au risque cardio-vasculaire indépendamment du cholestérol HDL (Austin et al. 2000; Bansal et al. 2007; Nordestgaard et al. 2007).

Remarquons ici que, si une augmentation du cholestérol LDL plasmatique est associée au risque cardio-vasculaire, le taux de cholestérol LDL n'est pas un bon marqueur de ce risque. En effet, en cas d'insulinorésistance, la conversion des VLDL en IDL et LDL est limitée. Ainsi, même si le taux plasmatique de VLDL augmente, ce n'est pas toujours le cas pour celui du cholestérol LDL. De plus, les particules LDL sont davantage transformées en LDL petites et denses qui s'infiltrent dans la paroi artérielle et disparaissent ainsi de la circulation. C'est pourquoi des taux normaux de

cholestérol LDL peuvent être observés chez des individus présentant un syndrome métabolique. C'est la raison pour laquelle le taux de cholestérol LDL n'est pas retenu dans les définitions du syndrome métabolique.

Pour fixer les idées, l'association cholestérol HDL bas et triglycéridémie élevée, qui est communément rencontrée, est autant prédictive de risque qu'un taux de cholestérol LDL au-delà de 2 g/L, alors même que l'on réagit plus volontiers énergiquement à ce dernier marqueur. De même, si on ne dispose pas du dosage des LDL petites et denses, un profil avec un taux de cholestérol LDL peu augmenté mais des concentrations d'apoB plus élevées et hypertriglycéridémie prédit clairement la présence de ces LDL petites et denses. Il faut donc savoir lire ce qui est caché derrière le bilan de base.

2.3.4.2.2. Rôle des acides gras non-estérifiés (AGNE)

Les AGNE, d'origine alimentaire ou produits par la lipogénèse de novo subissent une des trois voies :

- Stockage intracellulaire dans les adipocytes sous forme de TG (Yu and Ginsberg 2005).
- Exportation dans le plasma sous forme de VLDL-TG.
- Oxydation pour produire de l'énergie.

Les AGNE peuvent être stockés dans des tissus non adipeux sous forme de TG, mais cela constitue une source de lipotoxicité (Soni et al. 2004). Le stockage non-adipocytaire des TG se produit quand l'exportation des AGNE dépasse la capacité catabolique des tissus métaboliques, ou quand le stockage dans le tissu adipeux est perturbé (Yu and Ginsberg 2005). Les AGNE sont les substrats énergétiques majeurs d'un très grand nombre de tissus (muscles, coeur, foie, cortex rénal), particulièrement pendant les périodes interprandiales (Owen et al. 1979).

La concentration des AGNE dans le plasma résulte de l'équilibre entre la lipolyse des lipoprotéines riche en TG (LRT), la lipolyse des TG stockés dans les tissus adipeux et la captation des AGNE par les tissus périphériques. Cette concentration en AGNE est augmentée tout au long du nyctémère chez les sujets diabétiques de type 2 (King et al. 1998), ce qui a conduit à penser que la physiopathologie du diabète de type 2 pouvait être en partie liée à l'excès d'AGNE circulants (**Figure 5**).

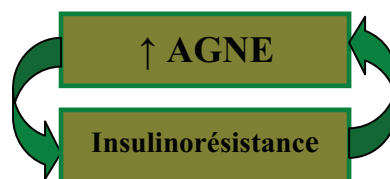


Figure (5) : La relation entre les AGNE et l'insulinorésistance représente un cycle vicieux, chacun provoque l'autre et contribue à exacerber les différentes anomalies du syndrome métabolique.

En effet, le flux lipolytique est en permanence contrebalancé par la ré-estérification en triglycérides d'une partie des AGNE issus de la lipolyse. Cette ré-estérification, qui permet une régulation fine de la sortie des AGNE sans affecter celle du glycérol, requiert la synthèse de glycérol-3-phosphate (G3P) qui provient principalement du lactate ou du pyruvate via la glycéronéogenèse et dont l'enzyme clé est l'isoforme cytosolique de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK-C) (Cadoudal et al. 2008; Yang et al. 2009). Par sa fonction de synthèse de G3P, permettant la ré-estérification des AGNE, la glycéronéogenèse contrôle le flux sortant de ces AGNE dans la circulation sanguine (Cadoudal et al. 2008). Ceci indique que la PEPCK-C pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie du syndrome métabolique (Cadoudal et al. 2005).

De plus, Duplus et al. (Duplus et al. 2003), dans une étude sur des cellules adipeuses humaines, ont retrouvé que les thiazolidinediones stimulent la transcription du gène PCK1 et l'activité de la protéine PEPCK-C codée par ce gène. Cet effet stimulateur de thiazolidinediones sur l'expression du gène PCK1 a été confirmé dans des autres études (Tordjman et al. 2003). Ceci indique que l'effet insulino-sensible de ces médicaments serait lié non seulement à son effet adipogénique (Crossno et al. 2006; Okuno et al. 1998) et/ou à son effet sur la sécrétion de l'adiponectine (Guerre-Millo 2004), mais aussi à son rôle dans le métabolisme des AGNE (plus précisément leur re-estérification) qui conduit à moduler l'efflux de ces AGNE ainsi que leur taux circulant et par conséquent l'insulinorésistance (Cadoudal et al. 2008; Cadoudal et al. 2005).

Plus de 30% de la dépense énergétique se fait au niveau des muscles squelettiques, et module l'équilibre entre les lipides stockés et l'utilisation d'énergie (Smith and Muscat 2005). Randle et ses collaborateurs (Randle et al. 1963) ont démontré l'existence d'un cycle «glucose-acides gras», et ont suggéré qu'un excès d'AGNE pourrait *in vivo* contribuer à la diminution de l'utilisation du glucose et au développement du diabète de type 2 (Randle et al. 1988). En effet, l'oxydation des AGNE dans le foie fournit des co-facteurs (ATP, NADH, acétyl-CoA) nécessaires à certaines étapes clés de la néoglucogenèse, conduisant à une production accrue de glucose par le foie (Boden 2003; Girard 1995).

De plus, l'augmentation des AGNE dans le muscle conduirait à l'accumulation de certains de leurs métabolites, tels que l'acyl-CoA et le diacylglycérol. Ceux-ci activent la protéine kinase C (Griffin et al. 1999), qui phosphoryle un résidu sérine (Ser) du substrat du récepteur de l'insuline (IRS), ce qui conduit à une diminution du recrutement et de l'activation de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3 kinase) (Dresner et al. 1999; Roden et al. 1996). Le mécanisme de la transmission du signal insulinique est donc diminué, ce qui se traduit par une réduction de la capacité de l'insuline à stimuler la captation musculaire du glucose (Hawkins et al. 1997; Roden et al. 1996). Un

mécanisme comparable se produit aussi dans le foie. Autrement dit, l'élévation des AGNE conduit à l'insulinorésistance au niveau musculaire et hépatique (**Figure 6**).

Les AGNE ont aussi des effets sur l'insulinosécrétion. Des études *in vivo* montrent que la perfusion chronique (48h) d'AGNE chez le rat induit une diminution de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (Mason et al. 1999; Paolisso et al. 1995). Ce qui correspondrait à une désensibilisation des cellules bêta au glucose similaire à celle observée au cours du diabète de type 2. De même, des études réalisées *in vitro* sur pancréas isolé et perfusé montrent que l'exposition prolongée (supérieure à 24h) des îlots de Langerhans aux AGNE entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (Girard 2000; Haber et al. 2003; Yaney and Corkey 2003). Cet effet tardif serait médié par une modification de l'expression de gènes sous le contrôle de facteurs de transcription tels que les PPAR. Par contre, au cours des expositions courtes au glucose, on a pu montrer que les AGNE stimulent la réponse de l'insuline au glucose via la production accrue, ATP dépendante, de phosphatidylinositol-3 (PI-3).

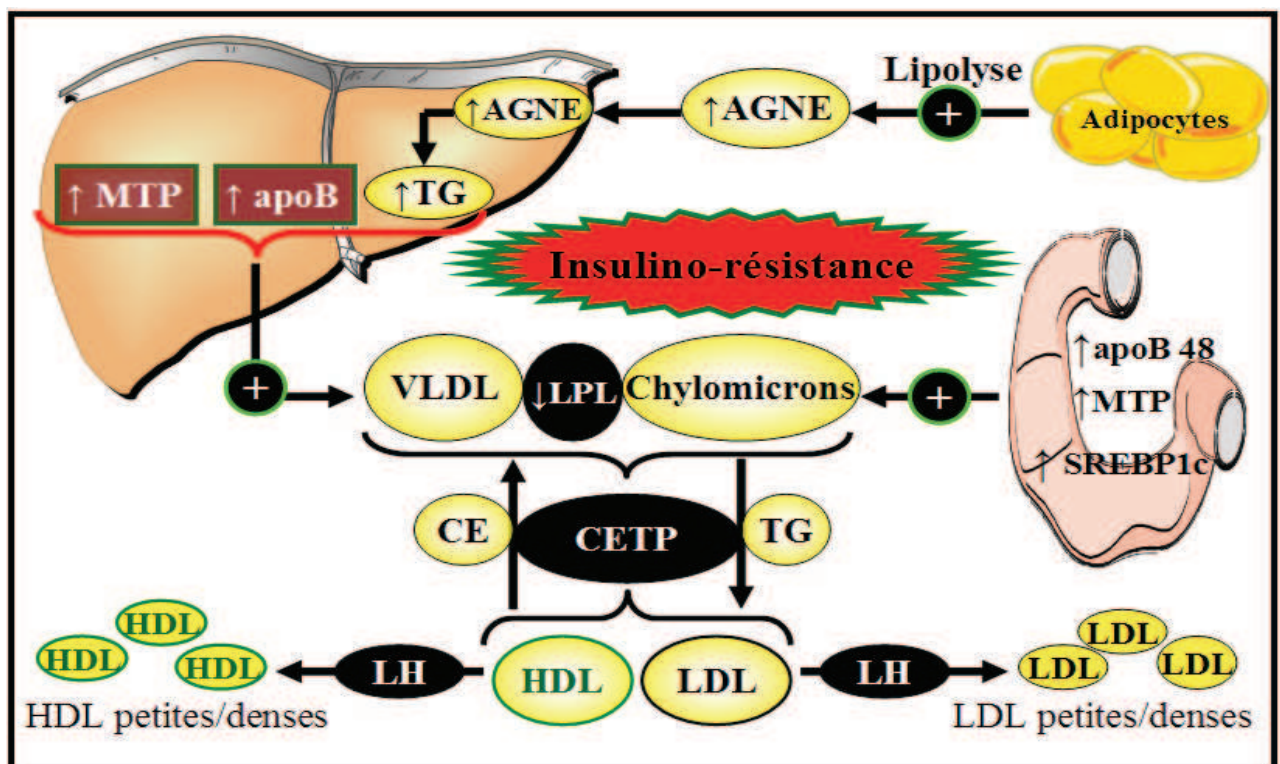


Figure (6) : Relation entre insulinorésistance et dyslipidémie métabolique.

Au cours de l'insulinorésistance, deux événements contribuent au développement de la dyslipidémie métabolique : l'élévation de l'afflux des AGNE au niveau hépatique associée à l'assemblage et la sécrétion des VLDL. L'insulinorésistance au niveau du tissu adipeux provoque une augmentation de la lipolyse des TG, ce qui conduit à l'élévation du flux des AGNE. D'autre part, l'insulinorésistance hépatique peut augmenter la biodisponibilité d'apoB et en conséquence l'assemblage et la sécrétion des lipoprotéines. L'élévation de la production hépatique des VLDL est l'événement clé dans le développement de la dyslipidémie métabolique.

2.3.4.2.3. Elévation des VLDL

L'insulinorésistance une fois constituée peut se suffire à elle-même pour augmenter l'afflux des AGNE au foie. Au niveau hépatique, l'insulinorésistance peut augmenter la synthèse de l'apoB et l'activité de la MTP et par conséquent l'assemblage et la sécrétion des VLDL. Et généralement, dans les conditions où l'afflux des lipides au foie dépasse le flux sortant, on peut aussi observer une stéatose hépatique associée à un état d'insulinorésistance (Koteish and Diehl 2001).

Les particules remnants des VLDL sont proathérogènes et prothrombogènes. Elles peuvent pénétrer dans l'espace sous endothélial de la paroi artérielle et participer avec les autres molécules athérogènes au développement de l'athérosclérose (Doi et al. 2000).

Cette surproduction hépatique des VLDL s'accompagne d'une diminution de l'épuration de ces lipoprotéines chez les personnes insulinorésistantes (Abrams et al. 1982; Sparks and Sparks 1994). En effet, le niveau de LPL, diminué chez les obèses et les diabétiques de type 2 (Knudsen et al. 1995; Taskinen 1987) contribue à diminuer l'hydrolyse des VLDL-TG. Une autre façon pour l'insuline de contrôler le taux de production des VLDL est de directement influencer sur le taux de la synthèse et de dégradation de l'apoB (Adeli and Theriault 1992; Sparks and Sparks 1994). Ou encore de modifier l'assemblage des lipoprotéines contenant l'apoB en modulant l'expression et l'activité du gène de la MTP (Au et al. 2003; Gordon and Jamil 2000).

De plus, la biodisponibilité des AGNE et donc la synthèse hépatique de TG seront directement liées à un niveau élevé de lipolyse au niveau du tissu adipeux viscéral. Cet excès de sécrétion de TG hépatiques sous forme de VLDL (Fried and Rao 2003) entraînera une augmentation de distribution des acides gras et des TG aux muscles et autres tissus ce qui favorisera encore l'installation et le maintien de l'insulinorésistance (Zammit et al. 2001).

2.3.4.2.4. Elévation des LDL petites et denses

La concentration élevée des LRT (chylomicrons et VLDL) et l'augmentation de leur durée de vie dans la circulation sanguine favorisent l'échange de cholestérol estérifié des LDL (et des HDL) aux LRT et l'échange de TG des LRT aux LDL (et HDL) par intervention de l'enzyme CETP (cholesterol-ester transfer protein). Les LDL enrichis en TG deviennent un des substrats préférés de la lipase hépatique (LH) qui les hydrolyse et les transforme en LDL petites et denses (Brunzell and Hokanson 1999), particules plus athérogènes et qui pénètrent plus facilement dans l'espace sous endothélial pour être oxydées.

2.3.4.2.5. Diminution des HDL

La diminution des HDL qui accompagne l'insulinorésistance est due à une surproduction de LRT. Les particules HDL enrichies en TG (grâce à l'enzyme CETP) deviennent instables ce qui accélère leur dégradation. En cas d'insulinorésistance et d'hypertriglycéridémie, l'interaction entre la LH (lipase hépatique) et les HDL enrichies en TG aurait un rôle important dans l'augmentation du catabolisme de ces particules (Lewis et al. 2001; Rashid et al. 2003). De plus, les HDL ont un rôle antioxydant par la présence de paraoxonase, enzyme multifonctionnel antioxydant, composant des HDL qui peut protéger les LDL de l'oxydation (Mackness et al. 1993; Mackness et al. 1991).

2.3.4.2.6. Dyslipidémie postprandiale

▪ Importance de la lipidémie postprandiale

L'étude des relations entre lipides et métabolisme des lipoprotéines d'une part et développement de l'athérosclérose et MCV d'autre part, est principalement axée sur des paramètres plasmatiques mesurés à jeûn qui reflètent le métabolisme endogène (**Figure 4**). Ces paramètres restent les plus importants pour l'évaluation clinique et pour décider quelle est l'intervention hypolipémiante la plus efficace. Mais la majorité de la journée correspond à des phases postprandiales. Nous mangeons au moins trois repas par jour avec pour chaque repas 20 - 70 g de lipides (Cohn et al. 1988). A l'exception du petit déjeuner, chaque repas est souvent pris avant que la triglycéridémie ne revienne à l'état basal. Pendant la journée, nous sommes donc la plupart du temps en phase postprandiale, avec une fluctuation contenue de la lipidémie.

Certains paramètres sont beaucoup moins stables en postprandial qu'à jeun, ce qui rend la réponse postprandiale plus délicate à étudier. Il serait intéressant que tout traitement de la dyslipidémie prenne en compte les paramètres lipidiques postprandiaux et de leur amélioration.

▪ Implication de la dyslipidémie postprandiale dans l'athérosclérose

De très nombreuses études considèrent les LDL comme les lipoprotéines athérogènes et négligent les chylomicrons (CM) lors du processus physiopathologique. Pourtant, une altération du métabolisme des remnants de CM a été rapportée dans un grand nombre de situations parmi lesquelles : l'obésité (Redgrave and Vakakis 1976), le diabète (Redgrave and Snibson 1977) et l'hypercholestérolémie d'origine alimentaire (Sultan et al. 1990). Or ces différentes pathologies sont toutes associées à un risque plus grand de MCV.

Zilversmit et al. (Zilversmit 1973) ont été les premiers à émettre l'hypothèse selon laquelle un défaut d'épuration des remnants de CM constitue un facteur de risque de l'athérosclérose. Selon eux, l'hydrolyse des CM par la LPL conduirait à l'internalisation des remnants de CM enrichis en ester de cholestérol par les cellules musculaires lisses de la paroi artérielle. Depuis, l'idée que les

lipoprotéines postprandiales sont elles aussi athérogènes semble se confirmer à travers plusieurs études cliniques et mécanistiques (Lopez-Miranda et al. 2007).

Par exemple, il est possible chez l'homme de diminuer le risque cardio-vasculaire en abaissant la concentration des LRT (CM, VLDL et leurs remnants) sans diminution du cholestérol LDL (Frick et al. 1987). Dans une étude sur la lipidémie postprandiale et l'athérosclérose (Karpe 1999), Karpe suggère qu'une hypertriglycémie retardée en postprandial pourrait indiquer une intolérance lipidique. Cette intolérance serait liée à un risque cardio-vasculaire élevé et à des facteurs génétiques, et pourrait ne pas être détectée par une simple mesure de la triglycémie à jeun.

La physiopathologie de la relation entre lipidémie postprandiale et MCV n'est pas encore très claire et plusieurs hypothèses sont envisageables. Différentes observations sont en faveur d'un rôle athérogène des CM et de leur remnants. L'analyse de la composition lipidique des lipoprotéines indique qu'une particule de CM véhicule environ 60 000 molécules de cholestérol alors qu'une particule de LDL, plus riche proportionnellement en cholestérol mais de taille beaucoup plus petite, ne transporte que 2 000 molécules de cholestérol (Ellsworth et al. 1987). D'autre part, des macrophages en culture peuvent capter les remnants des CM *via* le récepteur des LDL (Floren and Chait 1981; Frick et al. 1987). L'effet athérogène des CM pourrait être lié aux remnants de CM, particules plus riches en cholestérol. De plus petite taille, les remnants peuvent pénétrer plus facilement l'intima des artères et y déposer ainsi le cholestérol qu'ils transportent. Des études sur cellules en culture ont analysé leurs effets toxiques sur les cellules endothéliales. L'incubation de cellules endothéliales avec les remnants des CM induit une augmentation d'expression des molécules d'adhésion (Doi et al. 2000). C'est par des mécanismes indirects que les LRT postprandiaux peuvent entraîner des modifications métaboliques. En particulier, un des mécanismes physiopathologiques des LRT est la modification de la composition et de taille des LDL par la synthèse des LDL petites et denses. Un autre est la synthèse des HDL plus petites et plus riches en TG (grâce au CETP), ce qui rend leur dégradation par la LH plus rapide. Or la composition et la concentration des HDL sont inversement corrélées avec le degré de la lipidémie postprandiale et de la triglycémie (Lopez-Miranda et al. 2007).

Malgré toutes ces données, des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer les effets spécifiques des différentes lipoprotéines riches en TG pour clarifier la relation entre lipidémie postprandiale et athérosclérose.

2.3.5. Obésité et inflammation

Obésité et surpoids tels qu'ils sont répandus dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement représentent aussi des facteurs de risque cardio-vasculaire.

L'obésité est devenue la pathologie nutritionnelle la plus fréquente dans les pays industrialisés. Sa progression est épidémique, elle apparaît de plus en plus précocement chez l'enfant, affecte une proportion d'individus de plus en plus importante, avec une augmentation plus marquée des obésités massives. Ses complications (diabète, MCV, cancer) ont un impact de plus en plus préoccupant sur la santé publique (OMS 2003; OMS 2007).

Le tissu adipeux a été longtemps considéré comme un simple tissu de stockage des réserves lipidiques. Il apparaît de plus en plus pertinent de considérer le tissu adipeux comme un organe endocrine. Il est clairement admis aujourd'hui que l'obésité et le diabète de type 2 peuvent s'associer à un état inflammatoire chronique de faible densité (Scherthaner and Scherthaner 2005; Weisberg et al. 2003). De très nombreuses études ont en effet rapporté une augmentation des concentrations circulantes de divers marqueurs de l'inflammation et de cytokines pro-inflammatoires chez les sujets obèses insulino-résistants. Au niveau histologique, l'obésité s'accompagne d'un infiltrat macrophagique du tissu adipeux d'autant plus intense que l'IMC est plus élevée. Inversement, elle régresse quand les sujets perdent du poids (Cancello et al. 2005). Cet infiltrat macrophagique prédomine dans le tissu adipeux viscéral et est rare dans le tissu adipeux sous-cutané, et c'est peut-être la raison pour laquelle l'adiposité centrale (abdominale) plus que l'adiposité totale est associée aux marqueurs pro-inflammatoires (Hermsdorff et al. 2010).

En effet, il a été démontré que le tissu adipeux est capable de produire et de sécréter un grand nombre de molécules incluant entre autres des acides gras, des prostaglandines, plusieurs enzymes du métabolisme lipidique (lipoprotéine lipase, protéine stimulant l'acylation, protéine de transfert des esters de cholestérol, etc), et une grande variété de cytokines ainsi que leurs récepteurs (Fruhbeck et al. 2001; Trayhurn and Beattie 2001).

La **Figure (7)** montre les principales molécules dont l'expression (ARNm ou protéine) et/ou la sécrétion ont été mises en évidence dans le tissu adipeux chez l'homme.

Nous allons décrire les arguments en faveur de l'implication d'une production accrue des adipocytokines et d'autres facteurs d'inflammation dans le cas d'inflammation chronique associée à l'obésité, en nous concentrant plus spécifiquement sur les facteurs qui ont été plus largement étudiés.

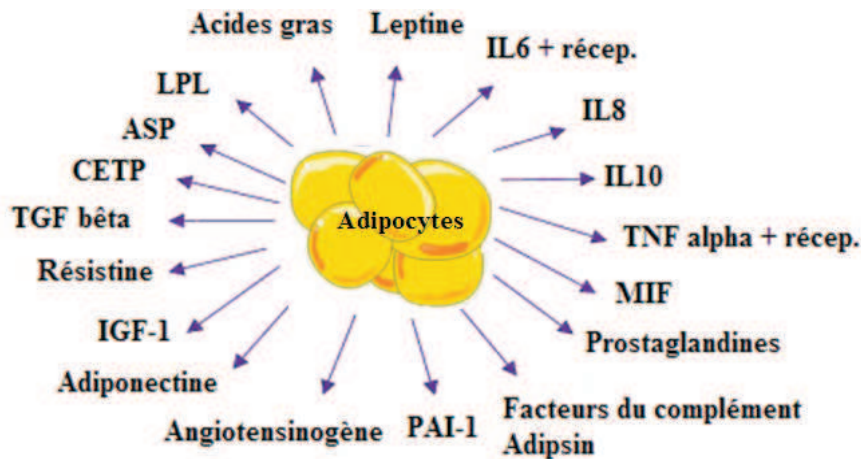


Figure (7) : L'adipocyte est une cellule sécrétrice. Le tissu adipeux et les adipocytes produisent de nombreuses molécules dont plusieurs adipocytokines. ASP, acylation-stimulating protein; IGF-I, insulinlike growth factor-I; TGF- β , transforming growth factor- β ; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IL-6, interleukin-6; MIF, macrophage migrating inhibitory factor (adapté de (Trayhurn and Beattie 2001), refaite).

2.3.5.1. Leptine

La leptine est presque exclusivement exprimée et produite par le tissu adipeux blanc, et plus spécifiquement par les adipocytes différenciés (Ahima and Flier 2000). Les concentrations plasmatiques de leptine (Considine et al. 1996) et l'expression de son ARNm dans le tissu adipeux (Vidal et al. 1996) sont très étroitement associées au degré d'obésité. L'effet principal de la leptine est de contrôler la prise alimentaire, qui est diminuée de façon importante en réponse à l'action de la leptine au niveau du système nerveux central, et d'augmenter la dépense énergétique.

Chez l'homme, les mutations du gène de la leptine ou de son récepteur sont à l'origine d'obésités rares monogéniques (Clement et al. 1998). Dans l'obésité commune, les concentrations de leptine sont très élevées, reflétant l'importance de la masse adipocytaire de ces patients. L'obésité commune semble ainsi s'accompagner d'une résistance à la leptine (en particulier hypothalamique), dont les mécanismes physiopathologiques sont encore mal compris (Koerner et al. 2005).

En effet, une interférence entre la voie de signalisation de l'insuline et celle de la leptine a été retrouvée par Mehebi-Mojaat et al. (Mehebi-Mojaat et al. 2009), ce qui suggère que la leptine est impliquée dans le processus de l'insulinorésistance.

De plus, dans une étude récente, Niang et al. (Niang et al. 2010) ont retrouvé que la leptine, en diminuant l'expression du gène de la PEPCK-C, pourrait inhiber la glycéronéogenèse ce qui lui permet de participer à moduler l'efflux des AGNE, et cette inhibition de la glycéronéogenèse est

médié par l'effet stimulateur de la leptine sur la sécrétion de NO dans le tissu adipeux (Niang et al. 2010).

2.3.5.2. Adiponectine

La concentration de l'adiponectine est diminuée chez les sujets obèses (Frayn 2005; Merl et al. 2005; Singhal et al. 2005), et cette protéine a été souvent considérée comme un lien important entre obésité et insulino-résistance (Moreno-Aliaga et al. 2010). La baisse de la concentration d'adiponectine semble précéder l'insulino-résistance et une concentration basse peut prédire la survenue d'un diabète de type 2 ou de maladies cardio-vasculaires. L'adiponectine est sécrétée exclusivement par les adipocytes matures (Koerner et al. 2005). Une moindre différenciation des adipocytes conduit à une diminution d'expression d'adiponectine, un mécanisme qui peut être impliqué dans le développement de l'insulino-résistance associée à l'obésité (Jan et al. 2004; Kopp et al. 2005). De plus, l'effet bénéfique des AGPI ω -3 sur l'insulino-résistance pourrait être lié à son effet sur la modulation de sécrétion de l'adiponectine (Moreno-Aliaga et al. 2010).

2.3.5.3. Résistine

La résistine est une protéine sécrétée par le stroma vasculaire du tissu adipeux qui augmente la production hépatique du glucose. Alors que son expression dans les adipocytes est très faible, elle est plus importante dans les monocytes et les autres cellules non-adipocytaires du tissu adipeux. Elle joue un rôle dans la relation entre l'obésité, l'insulino-résistance et le diabète dans la mesure où son expression est modulée par l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie (Asensio et al. 2004; Rajala et al. 2004). Enfin, certaines études (Calabro et al. 2004) suggèrent que la résistine est capable d'induire une prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires qui joue un rôle non négligeable dans le développement des lésions athéromateuses.

2.3.5.4. TNF- α (tumor necrosis factor-alpha)

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire produite par de nombreuses cellules et principalement par les macrophages et les lymphocytes. Le TNF- α est aussi produit par le tissu adipeux, mais probablement en faible quantité chez l'homme. Quelque soit le mécanisme par lequel la concentration du TNF- α s'élève en cas d'obésité, cette élévation peut conduire à un état d'insulino-résistance, intolérance au glucose avec oxydation des LDL et dyslipidémie, et provoquer une augmentation du stress oxydant (Sonnenberg et al. 2004). De plus, Le TNF- α induit l'expression de molécules d'adhésion par l'endothélium vasculaire (Ouchi et al. 1999), ce qui facilite la fixation puis le passage des monocytes dans la paroi vasculaire, qui vont ensuite pouvoir

donner naissance aux macrophages, aux cellules spumeuses, et enclencher le processus de la plaque athéromateuse.

2.3.5.5. Interleukine-6 (IL-6)

La concentration plasmatique de l'IL-6 est augmentée dans le cas du diabète de type 2 et elle est corrélée à l'IMC (Bastard et al. 2002; Fried et al. 1998). La majorité de l'IL-6 produite provient des cellules de la fraction stroma vasculaire du tissu adipeux, composée en particulier de cellules endothéliales et de monocytes-macrophages (Fain et al. 2004; Fried et al. 1998).

Un des effets importants de l'IL-6 est le contrôle de la production hépatique de la protéine C réactive (CRP). Il est maintenant bien établi que l'élévation de la CRP est un marqueur important du risque cardio-vasculaire (Ridker 2003). Dans la mesure où l'IL-6 peut stimuler la sécrétion hépatique des VLDL-TG (Nonogaki et al. 1995) et que le drainage veineux du tissu adipeux viscéral vers le foie se fait directement via la veine porte, l'IL-6 produite pourrait contribuer à l'hypertriglycémie associée à l'obésité viscérale. Ces données ont conduit Yudkin et al. à proposer pour l'IL-6 un rôle central dans l'association entre obésité, inflammation et maladie coronarienne (Yudkin et al. 2000). Le traitement des adipocytes avec l'IL-6 conduit à la diminution de l'expression des GLUT4 et diminution du transport du glucose (Lagathu et al. 2003). De plus, il a été retrouvé, chez des sujets obèses, que le polymorphisme -174G/C dans le promoteur du gène IL-6, module les désordres métaboliques associés à l'obésité, en particulier l'insulinorésistance (Goyenechea et al. 2007).

Il est maintenant bien démontré que les cytokines, en particulier le TNF- α et l'IL-6, sont capables de diminuer l'action de l'insuline (Grimble 2002; Kroder et al. 1996). L'augmentation chronique de leurs concentrations circulantes, pourrait donc être une cause d'insulinorésistance qui aggraverait encore le risque cardio-vasculaire.

La **Figure (8)** montre l'implication des adipocytokines dans la physiopathologie des facteurs de risque vasculaire.

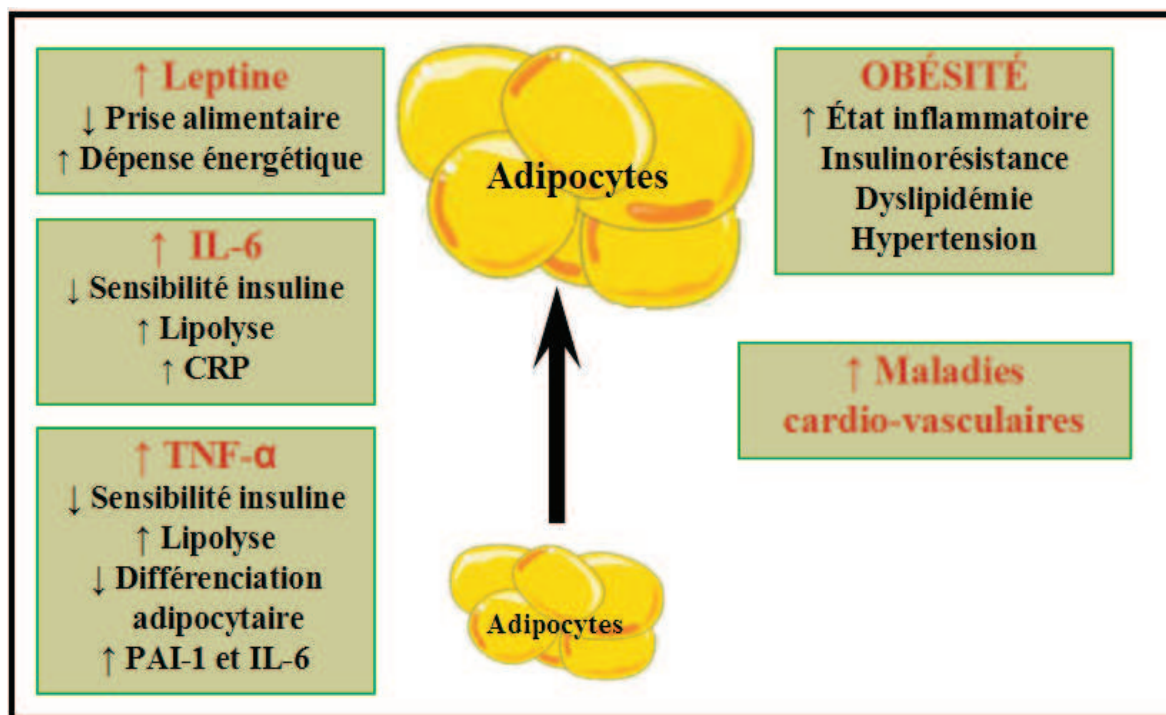


Figure (8) : Le développement du tissu adipeux s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion d'adipocytokines pro-inflammatoires qui peuvent augmenter le risque cardio-vasculaire (adapté de (Fruhbeck et al. 2001), refaite).

2.3.5.6. PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)

Des anomalies du système fibrinolytique participent aux complications vasculaires de l'obésité (Anand et al. 2003). Ces altérations ont été rapportées comme secondaires aux concentrations élevées de PAI-1, facteur qui inhibe de manière physiologique la fibrinolyse. Au cours de l'obésité, la concentration plasmatique de PAI-1 est augmentée. Ce sont les cellules du stroma vasculaire du tissu adipeux viscéral qui sécrètent PAI-1. En plus de réguler la fibrinolyse, PAI-1 intervient dans la migration cellulaire et l'angiogenèse. Tous ces éléments en font un acteur délétère pour la formation et le devenir de la plaque d'athérome (Juhan-Vague et al. 2003; Lyon et al. 2003).

2.3.5.7. Protéine C réactive (CRP)

Parmi les marqueurs de risque cardio-vasculaire, nous pouvons citer aussi l'élévation de la CRP dont on connaît depuis les travaux de Ridker la puissance de prédiction des événements cardio-vasculaires (Ridker et al. 2004). En effet, il a été observé une association positive entre le niveau de CRP et la sténose coronarienne chez des patients diabétiques de type 2 ayant eu une ischémie myocardique silencieuse (Piot et al. 2003).

La CRP est produite par le foie, et bien que sa valeur prédictive en termes d'événements cardio-vasculaires soit indépendante des autres facteurs de risques classiques, l'élévation des

concentrations circulantes de CRP est associée aux troubles de la coagulation, aux anomalies des fonctions endothéliales et à l'augmentation des concentrations plasmatiques de fibrinogène, qui lui aussi est synthétisé par le foie.

Le taux de CRP est également étroitement corrélé au risque d'évolution vers un diabète de type 2 (Sattar et al. 2003). Une corrélation est notée entre le niveau de CRP et l'insulinorésistance (Festa et al. 2000), faisant de l'inflammation chronique infraclinique un composant à part entière du syndrome d'insulinorésistance. La nature de cette relation entre CRP et syndrome métabolique n'est toutefois pas encore explicitée. Il est possible que le régime hypercalorique amène à une augmentation de la masse adipeuse abdominale, d'où une libération accrue de cytokines, et une stimulation de la production hépatique de CRP. Il est possible également que des facteurs de risque liés au syndrome métabolique induisent une athéromatose précoce infraclinique, dont l'élévation de la CRP serait une des traductions. Il est également possible que l'insulinorésistance induise cette élévation de la CRP en défreinant le contrôle de la synthèse hépatique.

3. Rôle préventif de la diététique

Les questions qui se posent au plus grand nombre de nutritionnistes dans le monde sont les suivantes : Est-ce que certains facteurs de risque cardio-vasculaire comme la dyslipidémie métabolique, l'insulinorésistance, le diabète de type 2 et l'obésité peuvent être liés au régime alimentaire ? Si oui, de quelle manière ? par l'excès exclusif d'apport énergétique ou bien est-ce que la spécificité des nutriments doit aussi être prise en compte ?

Il est admis comme une évidence que la consommation excessive de plusieurs macronutriments comme les glucides ou les lipides conduit au développement de l'insulinorésistance et de la dyslipidémie métabolique (Storlien et al. 2004; Uauy and Diaz 2005). Mais, à cause des changements de vie que l'on observe en même temps (diminution de l'activité physique, meilleur chauffage des habitations, etc...) il est difficile de l'affirmer. D'où l'intérêt de l'étude de Gross et al. qui ont évalué la consommation alimentaire aux Etats-Unis entre 1909 et 1997 et ont montré que la fréquence du diabète de type 2 ou de la dyslipidémie métabolique est positivement et significativement corrélée avec la consommation de lipides, de glucides, de sirops, et avec la prise énergétique totale (Gross et al. 2004). De plus, plusieurs études ont trouvé une relation inverse entre la consommation de fruits et légumes et le risque cardio-vasculaire (Dauchet et al. 2006). De ces études et d'autres citées plus loin, il s'est imposé l'idée que la diététique, au moins en partie, pouvait diminuer le risque de MCV, et donc avoir un rôle préventif vis-à-vis des MCV. Dans ce

paragraphe, nous allons essayer de décrire l'impact de différents macronutriments et certains micronutriments sur les facteurs de risque cardio-vasculaire.

3.1. Impact des lipides alimentaires

Ce sont les nombreuses études épidémiologiques entreprises dès la première moitié du siècle dernier qui ont attiré l'attention des chercheurs sur l'existence d'une relation entre la nature des lipides ingérés et la fréquence des MCV. Par exemple en France, le risque d'athérosclérose diminue du Nord au Sud. On peut montrer que ce gradient est superposable aux habitudes alimentaires qui opposent un Nord qui consomme des régimes riches en acides gras saturés (dérivés du lait) à un Sud qui introduit dans sa cuisine une forte proportion d'acides gras insaturés provenant d'huile végétales (noix ou olive). Ce type de gradient Nord-Sud est généralisable à l'Europe mais avec des exceptions notables dans les pays scandinaves et aux Pays-Bas, sans que ceci soit superposable à la consommation de poissons gras par exemple (Welch et al. 2002).

Nous allons aborder l'influence de chaque type d'acide gras sur le risque cardio-vasculaire.

3.1.1. Acides gras polyinsaturés (AGPI)

Chez les sujets hyperlipidémiques comme chez les sujets sains, le remplacement des AGS du régime par des AGMI ou la supplémentation en AGPI ω -3 et ω -6 conduit à un abaissement du cholestérol total et du cholestérol LDL (Gardner and Kraemer 1995). Une réduction de l'apport lipidique de 37% à 30% s'avère plus hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant dans le cas où les lipides sont constitués d'AGPI plutôt que d'AGMI (Howard et al. 1995). Le taux de synthèse de cholestérol a pu être évalué chez les patients hypercholestérolémiques (Jones et al. 1994). Les auteurs ont montré que les AGPI et AGMI modulent à la fois le catabolisme et la synthèse de novo du cholestérol. Ainsi, l'acide α -linoléique (C_{18:3} n-3) apparaît plus hypocholestérolémiant que l'acide oléique (C_{18:1} n-9) dans la mesure où il stimulerait plus efficacement le métabolisme du cholestérol intracellulaire. Cependant, Marqués et al. (Marques et al. 2008) ont trouvé, chez des sujets obèses, qu'un régime hypocalorique riche en saumon (150g/jour, 3 fois/semaine) pendant 8 semaines diminue la cholestérolémie totale plus qu'un régime hypocalorique supplémenté en AGPI ω -3 (EPA et DHA), ce qui suggère que l'effet bénéfique des poissons sur le profil lipidique ne serait pas seulement liés aux AGPI ω -3 mais aussi à d'autres nutriments contenus dans les poissons. De plus, pendant un régime hypocalorique ciblant à perdre du poids chez des sujets en surpoids ou obèses, les AGPI pourraient moduler la satiété postprandiale (effet satiétogène) (Parra et al. 2008).

Plusieurs études épidémiologiques se sont attachées à analyser les relations entre les lipides alimentaires, les lipides des membranes biologiques et l'insulinorésistance. Un effet protecteur de la consommation de poissons (riches en AGPI ω -3) sur le développement de l'insulinorésistance a été rapporté (Feskens et al. 1991; Feskens et al. 1995). Cet effet bénéfique des AGPI ω -3 porterait à la fois sur les facteurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Par exemple, les AGPI ω -3 sont indépendamment associés à un niveau bas de marqueurs pro-inflammatoires comme IL-6, TNF- α , CRP, et à un niveau élevé d'autres marqueurs anti-inflammatoires comme IL-10, TGF- α (tumor growth factor- α). La consommation d'huile de poisson, riche en AGPI, conduit aussi à l'augmentation de la concentration plasmatique d'adiponectine, ce qui peut améliorer la sensibilité à l'insuline (Moreno-Aliaga et al. 2010). De plus, une augmentation d'apport alimentaire en AGPI ω -3 peut augmenter l'affinité des récepteurs de l'insuline et la captation du glucose via les transporteurs glucidiques (Isharwal et al. 2009).

Plusieurs études ont proposé que les AGPI ω -3 modulent l'expression des gènes via les récepteurs nucléaires PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) qui contrôlent l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et des glucides et dans l'adipogénèse (Jump 2002; Neschen et al. 2007), bien que d'autres voies soient possibles dans cette régulation (Duplus and Forest 2002). Dans le même ordre d'idée, plusieurs études ont pu montrer que les AGPI ω -3 augmentent l'expression de la PEPCK-C dans les adipocytes (Antras-Ferry et al. 1995; Blouin et al. 2010; Tordjman et al. 2003), ce qui favorise la glycéronéogenèse et la ré-estérification des AGNE et par conséquent la diminution de l'efflux de ces AGNE ainsi que leur taux circulant, ceci pourrait moduler l'insulinorésistance (Cadoudal et al. 2008; Cadoudal et al. 2005). De plus, il a été montré que la prise alimentaire d'huile de poisson diminuait le niveau hépatique d'ARNm de SREBP-1 (sterol regulatory element-binding protein-1), facteur de transcription qui contrôle à son tour l'expression d'autres gènes impliqués dans le métabolisme des lipides (Clarke 2001; Kim et al. 1999).

D'autres études sont à citer, par exemple celles qui ont montré que les AGPI ω -3 étaient des inhibiteurs de la synthèse des VLDL (Wong et al. 1984). Dans la mesure où les VLDL sont les pourvoyeurs de sources énergétiques pour les tissus périphériques, la diminution de cette source énergétique pourrait conduire à augmenter l'utilisation du glucose, par exemple selon le cycle "glucose- acides gras" (cycle de Randle), qui fait jouer à l'acétyl-CoA, métabolite final de la bêta-oxydation, un rôle inhibiteur de la glycolyse (Randle et al. 1963), ou bien par diminution des actions directes des acyl-CoA dans la voie de signalisation de l'insuline (Krebs and Roden 2005).

Enfin, de nombreuses études confortent l'idée que la consommation d'AGPI ω -3 est corrélée à une augmentation du taux de l'EPA et du DHA dans les phospholipides membranaires, qui améliore le

profil lipidique et conduit à des effets bénéfiques sur la sensibilité à l'insuline (Delarue et al. 1996; Pan et al. 1995). En effet, l'étude (SU.VI.MAX) (Astorg et al. 2004), a montré que 95% des adultes français consomment moins de 0,5% de l'apport énergétique total (AET) sous forme d'acide α -linoléique ($C_{18:3}$ n-3) ce qui est bien inférieur aux apports recommandés pour les français (l'apport énergétique sous forme d'acide α -linoléique doit représenter 0,8% de l'AET selon les recommandations françaises) (Martin 2000).

3.1.2. Acides gras monoinsaturés (AGMI)

Il convient de préciser d'emblée qu'en termes diététiques, en particulier dans les études d'intervention nutritionnelle, on considèrera comme source d'AGMI, les AGMI apportés par les huiles végétales, dans la mesure où les lipides apportés par les graisses animales sont toujours riches en AGS et cholestérol. L'AGMI le plus étudié est l'acide oléique ($C_{18:1}$) acide gras majoritaire de l'huile d'olive. Dans les études d'intervention nutritionnelle conduites chez des sujets hyperlipidémiques comme chez des sujets sains, le remplacement des AGS par des AGMI conduit à un abaissement du cholestérol total et du cholestérol LDL (Gardner and Kraemer 1995).

Garg et al (Garg et al. 1988) ont montré, chez des sujets diabétiques de type 2, qu'un régime riche en AGMI (comportant 50% de lipides, dont 33% d'AGMI, et 35% de glucides) diminuait la glycémie et l'insulinorésistance par comparaison avec un régime riche en glucides (comportant 65% de glucides et 25% de lipides). En effet, le régime riche en AGMI montre une diminution des taux de triglycérides (19%), de cholestérol total (3%) et des VLDL plasmatiques (22%) avec une augmentation des taux de cholestérol HDL (4%) alors que le cholestérol LDL ne serait pas significativement modifié (Garg 1998). La comparaison de trois types de régime (riche en AGPI ω -3, en AGMI ou en AGS), a montré que le régime riche en AGMI était le seul qui conduisait à une diminution significative de l'insulinorésistance, mais que cet effet était majoré quand la quantité totale de lipides restait modeste (<37% d'apport énergétique total) (Vessby et al. 2001).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet des AGMI sur la sensibilité à l'insuline (Isharwal et al. 2009). Les AGMI peuvent avoir un effet sur la vidange gastrique via leurs effets sur la sécrétion des incrétines. Il a été montré, par exemple, que les AGMI mieux que les AGS, conduisaient à augmenter le GLP-1 (glucagon-like-peptide 1) dans la phase postprandiale chez des diabétiques de type 2 et des sujets sains (Thomsen et al. 2003). Les AGMI augmenteraient aussi la captation basale du glucose par augmentation du nombre de transporteurs GLUT-1 et GLUT-4 au niveau de la membrane cellulaire (Dimopoulos et al. 2006). Cependant, d'autres auteurs n'ont pas pu retrouver ces effets bénéfiques des AGMI sur la sensibilité à l'insuline (Borkman et al. 1991; Garg et al. 1992).

3.1.3. Acides gras saturés (AGS)

Selon certaines études, une consommation de 5% d'AGS au lieu de 14% dans la ration alimentaire abaisserait significativement les teneurs plasmatiques de cholestérol, triglycérides et cholestérol LDL (Cheung et al. 1994). Dans ce type d'études c'est l'acide palmitique (C_{16:0}) qui est principalement concerné parce qu'il est le principal acide gras saturé alimentaire. Il est présent dans les viandes, le beurre mais également dans les produits végétaux. La consommation d'acide palmitique induit une élévation de la cholestérolémie totale, du cholestérol LDL, de la concentration en apoB ainsi qu'une diminution du cholestérol HDL (Cox et al. 1995; Nagaya et al. 1994).

De plus, certaines études ont montré que, la prise d'AGS induirait une augmentation de l'insulinémie à jeun et postprandiale (Maron et al. 1991; Parker et al. 1993). Vessby et al. (Vessby et al. 2001) ont montré qu'un régime riche en AGS diminuait la sensibilité à l'insuline par rapport à un régime riche en AGMI.

La substitution isocalorique des AGS par des AGPI améliore la sensibilité à l'insuline, et conduit à diminuer le tissu adipeux sous-cutané abdominal sans modification du poids corporel (Summers et al. 2002). Ce qui a une grande importance quand on se rappelle que chez l'homme, l'insulinorésistance est directement corrélée avec l'élévation de la teneur en AGS des TG des muscles squelettiques (Manco et al. 2000). De plus, l'élévation de la concentration en palmitate peut affecter la signalisation cellulaire en inhibant la phosphorylation des récepteurs de l'insuline ou les IRS-1 (insulin receptor substrat-1). Il a été montré aussi que le palmitate induisait l'expression des ARNm d'IL-6 et diminuait l'expression de ceux de GLUT-4 (Isharwal et al. 2009). En conclusion, la prise des AGS semble bien positivement corrélée à l'insulinorésistance. Le remplacement des AGS par des AGPI ou plutôt par des AGMI peut réaliser une intervention alimentaire bénéfique pour le profil lipidique et la sensibilité à l'insuline.

3.1.4. Acides gras trans (AGt)

De manière générale, la consommation excessive d'AGt serait associée à une dyslipidémie et à une élévation du risque de diabète de type 2 et de MCV, mais ce point fait l'objet de nombreuses controverses. Ainsi, Salmeron et al. (Salmeron et al. 2001) ont trouvé qu'une augmentation des AGt (2%) dans la prise alimentaire pouvait conduire à augmenter (40%) le risque de développer un diabète de type 2. Dans une autre étude portant sur des diabétiques de type 2, il a été montré qu'après un régime riche en AGt, l'insulinémie postprandiale était plus élevée que celle que l'on a coutume d'observer après un régime riche en AGMI (Sarkkinen et al. 1996). Mais, chez des sujets féminins en bonne santé, d'autres auteurs n'observaient aucune différence significative entre l'effet

de régimes riche en AGt ou riche en AGMI sur la sensibilité à l'insuline. Néanmoins ils n'excluaient pas qu'il puisse y avoir un effet puisque l'insulinémie à jeun avait une tendance à être plus élevée après le régime riche en AGt (Louheranta et al. 1998). De même, Lovejoy et al. (Lovejoy et al. 2002) ont comparé l'effet de trois types de régime (riche en AGS, AGMI et AGt) sur la sensibilité à l'insuline chez des sujets sains, et ils n'ont pas pu montrer de différence.

3.1.5. Effet des lipides sur la lipidémie postprandiale

Comme nous avons vu ci-dessus, beaucoup d'études montrent une relation entre la dyslipidémie posprandiale et le risque cardio-vasculaire (Bansal et al. 2007; Lopez-Miranda et al. 2007). Nous allons décrire l'effet de la quantité de lipides ingérés et de leur composition en acides gras sur la lipidémie postprandiale.

3.1.5.1. Quantité de lipides

La quantité de lipides présents au cours du repas peut conduire à une élévation de la triglycéridémie. Dans certaines études (Cohen et al. 1988; Dubois et al. 1998), où la prise de lipides alimentaires a été augmentée progressivement, les auteurs ont pu montrer que :

- Un repas très pauvre ($\leq 5g$) ou pauvre en lipide ($\leq 15g$) ne conduit pas à une élévation significative de la triglycéridémie postprandiale.
- Un repas modérément riche en lipide (de 30 à 50g) conduit à une élévation significative de la triglycéridémie postprandiale de façon dose-dépendante.
- Un repas très riche en lipide (plus de 80g) exacerbe la triglycéridémie postprandiale mais pas de façon dose-dépendante.

Ainsi, après un dîner modérément riche en lipides pris vers 20h, la triglycéridémie reste élevée pendant 7 à 8h après le repas, et elle n'atteint la valeur qu'elle aura à jeun que vers les 4-6h du matin (Williams et al. 1992). La teneur moyenne d'un repas est de 20 à 40g de lipides, ce qui permet de comprendre qu'avec 3 repas journaliers, la triglycéridémie reste bien supérieure, pendant une grande partie de la journée, à celle mesurée à jeun.

3.1.5.2. Composition en acides gras

Plusieurs études ont été entreprises pour étudier la réponse postprandiale en fonction du type d'acides gras consommés (Lopez-Miranda et al. 2007). Ces différentes études n'ont pas été réalisées dans les mêmes conditions (différence dans la nature et la quantité des lipides ingérés, dans la quantité des glucides accompagnant l'ingestion des lipides, dans la composition

physicochimique des graisses ingérées), ce qui rend la comparaison difficile, et ne nous permet pas de tirer de conclusion univoque. Néanmoins, l'évaluation de la triglycéridémie postprandiale en fonction du type d'acides gras consommés au cours du repas semble se présenter de la manière suivante :

$TG^{émie} \text{ après repas riche en AGS} > TG^{émie} \text{ après repas riche en AGMI} = TG^{émie} \text{ après repas riche en AGPI}\omega\text{-6} > TG^{émie} \text{ après repas riche en AGPI}\omega\text{-3}$ (Lopez-Miranda et al. 2007).

Une consommation suffisante d'AGPI ω -3 (huile de poisson) peut diminuer la triglycéridémie postprandiale (Zampelas et al. 1994), mais la quantité des AGPI ω -3 effective est loin d'être consommée par la plupart des individus (dans cette étude, pour obtenir cet effet, les auteurs ont dû faire ingérer aux sujets 40 g d'huile de poisson !). D'autres études ont montré que l'activité de la LPL augmentait après une supplémentation en AGPI ω -3 (3 à 4 g journaliers)(Khan et al. 2002; Park and Harris 2003). Confirmant que la lipidémie postprandiale qui suit une supplémentation en AGPI ω -3 est plus faible que celle qui suit une prise alimentaire isocalorique mais riche en d'autres acides gras, Lopez-Miranda et coll. (Université de Cordoue) l'ont attribué pour une part, à une diminution de la synthèse et de la sécrétion des CM et des VLDL, et d'autre part à l'augmentation de l'activité de la LPL capable d'hydrolyser ces particules (Lopez-Miranda et al. 2007).

Quand aux acides gras à chaîne courte ou moyenne, ils ont des effets limités sur la triglycéridémie postprandiale, car ces acides gras sont transportés via la veine porte et non pas par les CM et la circulation générale(Lopez-Miranda et al. 2007).

3.2. Impact des glucides alimentaires

A côté des lipides, les glucides, peuvent être des facteurs déterminants du risque cardiovasculaire. Leurs effets varient en fonction de leur quantité, de leur type et du taux de digestion. Ils sont aptes à moduler, en même temps que les lipides, la glycémie, l'insulinémie postprandiale, l'insulinorésistance et par voie de conséquence, le risque cardiovasculaire.

3.2.1. Saccharose/ fructose

Plusieurs études ont montré qu'un régime riche en saccharose entraîne assez rapidement une hyperinsulinémie à jeun (Reiser et al. 1981; Reiser et al. 1979). Au cours des dernières décennies, la consommation des boissons sucrées a augmenté de manière dramatique. Des études épidémiologiques ont pu associer cette augmentation de la consommation à la prise de poids, et à l'augmentation du risque de diabète de type 2 (Isharwal et al. 2009). Yoshida et al. (Yoshida et al. 2007)ont montré chez des adultes que la consommation des boissons sucrées est positivement associée avec les valeurs de l'insulinémie à jeun et le score de Homa (qui prédit

l'insulinorésistance). De plus, dans la cohorte « Framingham », il a été montré que cette association restait significative après ajustement sur l'index glycémique (IG) de ces boissons, ce qui indique que cette association ne peut pas être complètement expliquée par leur seul IG élevé (McKeown et al. 2004).

La consommation de saccharose ou de fructose à forte dose va stimuler les systèmes de régulation de la glycémie et de nombreux travaux ont insisté sur l'impact d'une augmentation de l'insuline ou des métabolites des sucres (l'acétyl-CoA par exemple) sur la lipogénèse. Celle-ci se traduira par une élévation des triglycérides intrahépatiques et circulants. De fait, chez des sujets soumis à un régime riche en saccharose ou en fructose, on a pu observer une élévation de la production des TG (Kok et al. 1996). Un cercle vicieux se met en place avec une augmentation des stocks intramusculaires de TG et comme corollaire, ce que nous avons vu plus haut, une insulinorésistance périphérique induisant une sur-sécrétion d'insuline, déjà mise au défi de contrôler des taux élevés de glucose circulant (Ziegler et al. 2001). Dans une étude réalisée dans un modèle animal (rongeur), il a été montré que le régime alimentaire riche en fructose conduisait à l'apparition de certains troubles métaboliques comme le gain de poids, l'hyperlipidémie et l'hypertension artérielle (Hwang et al. 1987; Kasim-Karakas et al. 1996). De la même façon, toujours chez l'animal, l'augmentation de la consommation du fructose peut entraîner une insulinorésistance, accompagnée d'élévation significative de la triglycéridémie, du cholestérol total et des AGNE (Taghibiglou et al. 2000a). Enfin, il a été montré qu'un régime riche en fructose conduisait à l'augmentation de l'assemblage des VLDL. Ceci pourrait être dû à l'augmentation de la biodisponibilité et de la stabilité intracellulaire de l'apolipoprotéine B, mais aussi à l'augmentation de la quantité et de l'activité de la MTP (microsomal triglyceride transfert protein) qui joue un rôle-clé dans l'assemblage des LRT (Taghibiglou et al. 2002; Taghibiglou et al. 2000b).

3.2.2. Index glycémique

Lorsqu'on étudie le rôle des glucides dans la prévention du risque cardio-vasculaire, il s'agit le plus souvent de la prévention du surpoids qui est, comme on l'a vu, un facteur majeur de l'augmentation du risque cardio-vasculaire. Dans ce cadre, il est généralement admis que l'on doive considérer l'index glycémique (IG) des glucides ingérés. Mais il faut considérer qu'un aliment à forte teneur en glucides est rarement ingéré seul et on doit donc prendre en compte un index glycémique relatif (Coulston et al. 1987).

Conseiller la consommation d'aliments à faible IG est la clef de voûte des régimes pour patients diabétiques. Un régime à IG bas améliore le contrôle de la glycémie qui se traduit par une glycémie

moins élevée pendant toute la journée, une hémoglobine glyquée (HbA1c) moins élevée et une amélioration de la tolérance au glucose (Brand et al. 1991). De plus, le régime à IG bas diminue le cholestérol total, le cholestérol LDL, les triglycérides (Jenkins et al. 1985; Jenkins et al. 1987) et augmente le cholestérol HDL (Frost et al. 1999). Chez les diabétiques de type 1 ou 2, Brand-Miller et al. ont montré que le taux d'HbA1c après un régime à IG bas diminue significativement plus (43%) qu'après un régime libre (Brand-Miller et al. 2003).

Est-ce que ces observations peuvent être extrapolées à la prévention du risque cardio-vasculaire ? Il semble que oui puisqu'il a été démontré qu'un régime riche en glucides à IG élevé est directement associé à l'élévation du risque des MCV (Liu et al. 2000) et à celui du diabète de type 2 (Brand et al. 1991). Inversement, la consommation d'aliments à IG bas est associée avec un risque plus faible de diabète de type 2, ce qui suggère un rôle préventif pour ces aliments (Isharwal et al. 2009).

3.2.3. Régime riche en glucides vs celui pauvre en glucides

L'apport énergétique total (AET) recommandé se répartit de la façon suivante: 15% sous forme de protéines, 25-30% sous forme de lipides et 55-60% sous forme de glucides. Cette répartition a pour but de diminuer la prise des AGS afin de minimiser le risque des MCV en ciblant la concentration du cholestérol LDL de façon à la maintenir la plus faible possible (Brand-Miller et al. 2003). En effet, si un régime riche en glucides augmente la triglycéridémie et diminue le cholestérol HDL (Dimopoulos et al. 2006; Mensink and Katan 1992), un régime riche en lipides diminue le cholestérol HDL et augmente le cholestérol LDL (Katz et al. 2000). Mais un tel régime à forte concentration en glucides doit tenir compte de l'IG des glucides ingérés. En effet, si un régime pauvre en lipide et riche en glucides à IG bas améliore la glycémie et l'insulinémie (Brand-Miller et al. 2003), cette amélioration est encore plus importante si une partie des glucides de la ration est substituée par des AGPI (Garg et al. 1994).

3.2.4. Régimes riches en aliments non raffinés

Depuis ces dernières années, plusieurs études épidémiologiques ont montré l'existence d'une corrélation entre la prise de fibres alimentaires et les MCV (Lairon et al. 2005). Une des premières études à avoir montré une réduction de la mortalité CV d'un facteur 4 portait sur des individus de sexe masculin. Dans cette étude, un effet protecteur a été prouvé pour une consommation de fibres alimentaires ≥ 37 g/j (Kromhout et al. 1982). Ce résultat a par la suite été confirmé par plusieurs études américaines et européennes qui ont été réalisées sur des hommes (Pietinen et al. 1996; Rimm et al. 1996) ou sur des femmes (Wolk et al. 1999).

Les aliments peu ou pas raffinés (parmi lesquels il faut ranger les fruits et légumes et les céréales dites complètes) contiennent plusieurs constituants importants comme des sels minéraux, des éléments présents à l'état de traces (magnésium, zinc, manganèse), des vitamines (vit. du groupe B, vit. E), des sucres fermentables (les fibres alimentaire et les oligosaccharides) et d'autres composants (comme les phytoestrogènes). Dans la mesure où ces composants sont concentrés dans la couche extérieure des légumes ou l'enveloppe des céréales, ils seront éliminés par les processus de raffinage.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le rôle des céréales complètes sur le métabolisme (Koh-Banerjee et al. 2004). Les acides gras à chaîne courte produits par la fermentation des glucides non assimilables peuvent conduire à augmenter l'oxydation du glucose et la sécrétion de l'insuline. Les sucres non assimilables diminuent aussi le temps de transit intestinal. Les fibres solubles (comme celles de l'avoine, de l'orge et du seigle) ralentissent la vidange gastrique et diminuent l'absorption intestinale. Ils peuvent ainsi conduire à diminuer la glycémie et l'insulinémie postprandiales. De plus, les antioxydants contenus dans les aliments non raffinés peuvent améliorer la sensibilité à l'insuline en diminuant la peroxydation des lipides dans les membranes cellulaires musculaires, ce qui augmente la capacité de l'insuline à se fixer sur ses récepteurs (Meyer et al. 2000). De la même façon, on a pu rapporter un effet protecteur d'une ingestion journalière de vitamine E sur la survenue du diabète de type 2 (Caballero 1993).

Il semble que l'apport de céréales complètes ait un effet protecteur plus important que l'apport d'aliments contenant des fibres alimentaires (Jacobs et al. 2000). Cet effet pourrait être lié au fait que les céréales complètes apportent, outre les fibres alimentaires, des micronutriments (vitamines ou ions minéraux) concourant à la diminution du risque cardio-vasculaire (Koh-Banerjee et al. 2004).

L'addition de certaines fibres alimentaires (ex : son d'avoine, son de blé) de l'ordre de 4-10g / repas, peut modérément diminuer la triglycémie postprandiale (17-24%) (Cara et al. 1992; Lia et al. 1997). Les sources de fibres solubles visqueuses (ex : le son d'avoine), et les produits ayant des propriétés hypotriglycémiantes (ex : le germe de blé) peuvent diminuer la solubilisation des micelles lipidiques et par conséquent diminuer la sécrétion des CM dans la circulation (Lia et al. 1997). Ceci suggère que les fibres, surtout les fibres solubles, diminuent la réponse lipidique postprandiale par la diminution de la digestion des lipides.

En général, la prise des céréales complètes est associée avec une diminution de l'indice de masse corporelle (IMC), du cholestérol total, du cholestérol LDL et une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Elle est associée avec une diminution de fréquence du syndrome métabolique.

3.2.5. Effet des glucides sur la lipidémie postprandiale

La quantité et le type des glucides influence le métabolisme postprandial des lipides. Des études cliniques ont montré qu'un régime alimentaire riche en glucides très digestibles peut conduire à une élévation de la triglycéridémie à jeun à cause de l'accumulation des remnants des CM et des VLDL due à une altération de sécrétion et / ou d'épuration de ces lipoprotéines (Parks et al. 1999; Roche 1999). La triglycéridémie postprandiale après un repas contenant des lipides et du saccharose ou fructose était plus élevée que celle après un repas contenant seulement des lipides (Grant et al. 1994).

L'hyperinsulinémie retarde et exacerbe l'accumulation postprandiale des CM (Harbis et al. 2001). De plus, chez les personnes ayant une insulino-résistance, les glucides à IG élevé plus que les glucides à IG bas conduisent à une hyperinsulinémie et à une accumulation des LRT avec hypertriglycéridémie (Harbis et al. 2004).

3.3. Impact des protéines et acides aminés

Il a été montré que l'homocystinurie classique (déficit en cystathionine bêta synthase), d'origine génétique, alimentaire (par déficits en cofacteurs vitaminiques) ou physiologique (perturbation hormonale), s'accompagne d'une augmentation de l'athérogénèse coronaire, cérébrale et périphérique (McCully 1993). La méthionine, précurseur de l'homocystéine, est apportée par les protéines alimentaires. Elle est convertie en homocystéine qui peut être incorporée dans les protéines, convertie en cystéine, re-méthylée en méthionine, ou métabolisée en homocystéine thiolactone. Une augmentation d'homocystéine thiolactone joue un rôle important dans l'épidémiologie de l'athérosclérose par l'homocysteinylation des résidus lysine des protéines (Jakubowski 1997). En particulier, les groupements amines libres des LDL peuvent être « thiolatés » par l'homocystéine thiolactone, ce qui favorise leur agrégation et leur internalisation par les macrophages. Au niveau des lésions athéromateuses, l'homocystéine interviendrait dans l'oxydation des lipides et dans les interactions avec les constituants de la matrice de l'intima.

L'impact des protéines alimentaires sur la lipidémie postprandiale a aussi été rapporté par plusieurs études. La lipidémie postprandiale est légèrement diminuée quand on ajoute des protéines à un repas contenant des lipides (Westphal et al. 2006). De même, l'ajout de caséine à un repas lipidique diminue sensiblement la concentration des AGNE dans la phase postprandiale et postabsorptive, et diminue aussi la lipidémie postprandiale (-20%) (Westphal et al. 2000). A l'inverse, un régime pauvre en protéines (par comparaison avec un régime riche en viande rouge maigre) peut exacerber la concentration des CM postprandiaux chez des personnes ayant une dyslipidémie modérée (Mamo et al. 2005).

3.4. Impact des antioxydants

L'alimentation apporte des antioxydants naturels ou issus des traitements technologiques. Les vitamines C et E sont considérées comme les deux antioxydants alimentaires les plus importants, et plus particulièrement la vitamine E ou l' α -tocophérol (forme active de la vitamine E), qui possède aussi des effets anti-inflammatoires (Pryor 2000). Les huiles végétales sont les principales sources de vitamines E. La vitamine C qui est une vitamine hydrosoluble joue un rôle dans la régénération de la vitamine E.

Les données des différentes études cliniques sur les effets des antioxydants sont contradictoires. En effet, certaines études prospectives suggèrent un effet protecteur des antioxydants alimentaires vis-à-vis de l'insulinorésistance et du diabète de type 2 (Bisbal et al. 2010; Montonen et al. 2004). Mais ces résultats n'ont pas pu être retrouvés par des études cliniques utilisant un seul antioxydant comme la vitamine E à des doses pharmacologiques (Lonn et al. 2002) ou le β -carotène (Liu et al. 1999). Dans le même ordre d'idées, Czernichow et al. (Czernichow et al. 2006) ont montré dans l'étude SU.VI.MAX que la supplémentation quotidienne avec plusieurs antioxydants (120 mg vitamine C, 30 mg vitamine E, 6 mg β -carotène, 100 μ g de Sélénium et 20 mg de Zinc) pendant 7,5 ans n'affecte pas la glycémie à jeun. Cependant, dans une étude récente, Puchau et al. (Puchau et al. 2010) ont retrouvé que la capacité antioxydante totale d'un régime alimentaire est négativement associée aux plusieurs facteurs du syndrome métabolique.

Chez l'homme, les études épidémiologiques montrent que le taux d'antioxydants plasmatiques, de tocophérols et de caroténoïdes, est faible dans les populations qui ont un risque élevé pour l'athérosclérose (Gey et al. 1991). De plus, une corrélation négative entre la prise de la vitamine A (qui a un rôle antioxydant) et l'adiposité a été retrouvée dans une étude chez des jeunes adultes (Zulet et al. 2008). Cependant, les études cliniques basées sur une supplémentation en vitamine E dans des populations athérosclérotiques ne montrent pas de résultats concluants, suggérant que la supplémentation en vitamine E n'est pas recommandée chez ces patients (Albertini et al. 2002; Meagher 2003). En revanche, chez la souris ou le lapin, une supplémentation en vitamine E entraîne une réduction de la progression de l'athérosclérose (Cyrus et al. 2003; Rosenblat et al. 2002; Upston et al. 2001).

De plus, il a été montré qu'un régime hypocalorique riche en poisson (notamment en morue qui est un poisson maigre en comparaison avec le saumon) peut conduire non seulement à une perte de poids mais aussi à une amélioration du stress oxydatif (Parra et al. 2007). Et selon les auteurs, cet effet bénéfique sur le stress oxydatif n'est peut-être pas lié aux AGPI ω -3 mais plutôt à d'autres facteurs dans les poissons (tels que les protéines et la pauvreté en AGS) (Parra et al. 2007).

4. Variabilité de la réponse aux régimes alimentaires

La réponse à un régime alimentaire peut varier de manière importante entre les individus. Cette variabilité peut être attribuée à une différence de comportements alimentaires, de modes de vie (activité physique, tabagisme, alcool, etc), de statut physiologique (âge, genre, statut hormonal) et de statut physiopathologique (insulinorésistance, diabète, cancer, etc). Mais cette différence vient aussi du terrain génétique, qui peut expliquer la variation des réponses individuelles. (**Figure 9**).

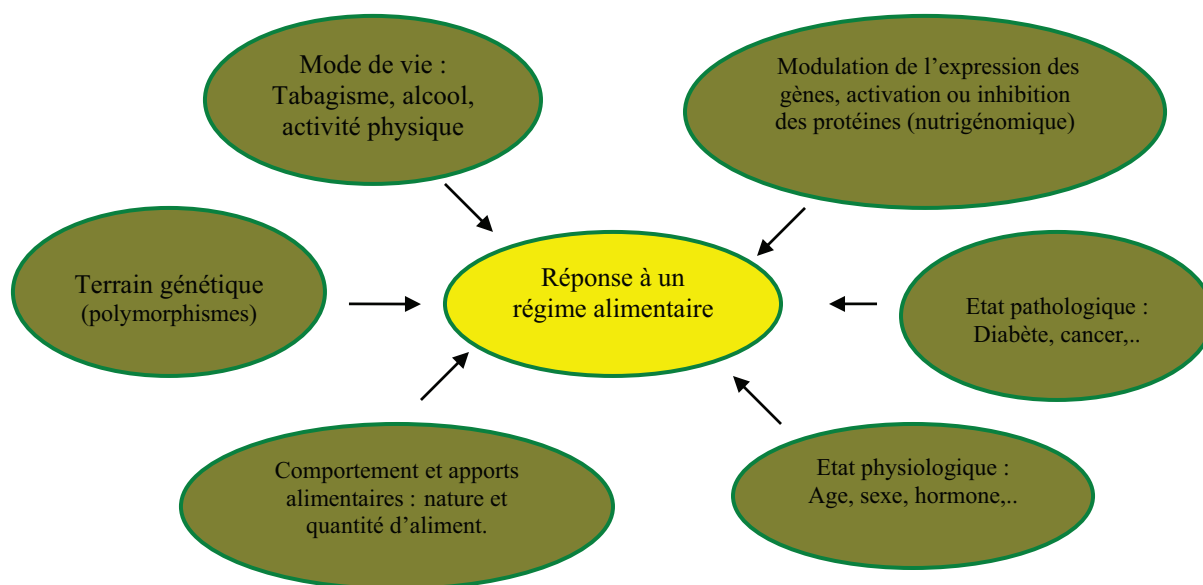


Figure (9) : Les différents facteurs qui affectent la réponse à un régime alimentaire.

4.1. Rôle du terrain génétique dans la variabilité de réponse à un régime alimentaire

Des changements importants dans les habitudes alimentaires de l'homme (excès d'apport énergétique et régimes riches en protéines), la sédentarité, certainement aussi le stress, sont des facteurs de risque qui expliquent largement les constatations épidémiologiques montrant, dans tous les pays, une augmentation de la masse grasse de la population (James 2008). Néanmoins, ces facteurs de risque sont des facteurs exogènes et n'excluent pas la possibilité de facteurs endogènes prédisposants. En effet, ce sont ces facteurs endogènes qui rendraient compte de la façon dont deux individus vont répondre de manière différente à un stimulus extérieur identique (leur susceptibilité individuelle). Sans négliger l'approche physiopathologique qui pose la question de savoir quels sont les mécanismes qui relaient l'action des facteurs exogènes (par exemple, après une période d'excès alimentaire, le tissu adipeux va réagir par une réponse inflammatoire à son expansion, etc...), on peut aussi faire l'hypothèse que le polymorphisme génétique va moduler l'activité de

nombreuses protéines impliquées, à des degrés divers, dans la globalité de la réponse et chercher, parce que nous en avons les moyens aujourd'hui, à faire correspondre polymorphisme génétique et susceptibilité individuelle.

Néanmoins, dans ce qui peut apparaître comme héréditaire, la susceptibilité individuelle par exemple, il est toujours difficile de faire la part de ce qui ressort du génétique et de ce qui appartient à un environnement partagé familialement. Par exemple, dans le cas de l'obésité, de nombreuses études familiales montrent le rôle de l'hérédité dans la régulation du poids.

Ainsi, Loos et al. (Loos and Bouchard 2003) ont montré dans une étude épidémiologique que le risque d'obésité était 2 à 3 fois plus élevé chez une personne dont les parents sont obèses que chez un individu n'ayant pas d'histoire familiale d'obésité. Plus l'obésité est sévère, plus le risque de devenir obèse est grand. Ainsi, dans une famille ayant une histoire familiale d'obésité extrême (IMC >45), le risque de développer une obésité extrême serait 7 à 8 fois plus élevé que chez des sujets dont aucun membre de la famille ne présente une obésité.

Mais, bien qu'on pense immédiatement à la transmission génétique d'un gène prédisposant, d'autres critères peuvent jouer un rôle dans l'hérédité de ce phénotype. Ainsi, les enfants de familles obèses ou en surpoids ont une plus grande préférence pour les aliments gras, une moindre appétence pour les légumes, et une plus grande tendance à la surconsommation d'aliments. Ils ont aussi une plus grande préférence pour les activités de type sédentaire. Les auteurs concluent que, au moins en partie, le risque génétique d'obésité est transmis à la génération suivante au travers de ces différences de préférence pour certains aliments ou certaines activités (Wardle et al. 2001).

L'étude des jumeaux univitellins est généralement entreprise pour essayer de distinguer ce qui est acquis de ce qui est inné. Dans le cas de l'obésité, Stunkard et al. (Stunkard et al. 1990) ont montré que l'IMC présentait une forte corrélation entre jumeaux univitellins, même si ces jumeaux avaient été élevés dans des environnements différents. Mais dans ce cas aussi, il est difficile de préciser les liens entre les facteurs génétiques et environnementaux. Par exemple, l'étude du comportement alimentaire dans des fratries ou chez des jumeaux univitellins, suggérerait qu'une grande partie (jusqu'à 45-60%) du comportement alimentaire pourrait s'expliquer par une composante génétique (Tholin et al. 2005).

D'autres études réalisées chez les enfants obèses et leurs parents insistent sur le rôle des facteurs génétiques. Ainsi, Whitaker et al. (Whitaker et al. 1997) ont montré que l'obésité parentale serait un facteur de risque significatif de l'obésité infantile, même si les parents des enfants obèses ne sont pas tous obèses. L'obésité paternelle double le risque d'obésité chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Pour tenir compte de l'hypothèse de la confusion que représenterait un mode de vie familial iatrogène, des études spécifiques ont été entreprises (Maffei et al. 1998). Elles ont pu

montrer que l'obésité paternelle était le premier facteur prédictif et qu'il était un facteur indépendant du régime alimentaire ou de l'activité physique.

Pour essayer de tenir compte de ces interactions entre le « génétique » et le « comportemental », Loos et al. (Loos and Bouchard 2003) ont proposé de classer l'interaction entre les gènes et l'environnement favorisant l'obésité (excès de la prise alimentaire, baisse de l'activité physique) en 4 groupes :

- Obésité génétique : Dans laquelle une mutation sur un seul gène conduit à l'apparition de l'obésité en ne tenant pas compte des facteurs environnementaux, ce type d'obésité ne représente que 1-5% de toutes les obésités.
- Predisposition génétique forte : Dans ce groupe on retrouve à la fois des personnes en surpoids malgré un environnement non favorable à l'obésité et aussi des personnes devenant obèses dans un environnement obésogène.
- Predisposition génétique faible : Dans ce groupe on retrouve des personnes de poids normal dans un environnement non favorable à l'obésité, et des personnes en surpoids dans un environnement favorisant l'obésité.
- Résistance génétique contre l'obésité : Les personnes présentent un poids normal malgré un environnement favorisant l'obésité.

L'exemple de l'obésité s'applique sans doute à l'évaluation du risque cardio-vasculaire. Sans en exagérer le rôle, il semble justifié de considérer qu'une susceptibilité individuelle puisse s'expliquer par un terrain génétique de prédisposition en interrelation avec des facteurs exogènes, ceux que nous avons décrits dans le chapitre précédent. En dernière analyse, l'étude du terrain prédisposant ne peut se réaliser que dans un contexte environnemental, très rarement en dépit de ce contexte.

4.2. Emergence de la science s'occupant de l'interaction gène / nutriment

Depuis le développement de la Biologie Moléculaire, les nutritionnistes se sont penchés sur les relations entre les nutriments et les gènes, et ont pu mettre au point de nouvelles méthodes d'analyse, au fur et à mesure que progressait notre connaissance du génome. Ils ont d'abord répondu à la question de savoir quels étaient les gènes dont l'altération conduisait à des perturbations, parfois très graves, du métabolisme. Puis, avec le développement des outils d'analyse et grâce à des techniques d'analyse de l'expression des gènes de plus en plus efficaces, ils ont pu répertorier les gènes dont l'expression serait influencée par les nutriments.

Plus récemment, grâce aux progrès technologiques réalisés lors du séquençage du génome humain, un concept, celui de polymorphisme génétique s'est forgé progressivement et les nutritionnistes ont

pu entreprendre d'aborder la question du terrain « génétique » avec pour but de déceler chez certains sujets, un risque accru ou parfois uniquement “conditionnel” de développer une pathologie s'ils étaient confrontés à des facteurs environnementaux délétères bien identifiés.

Donc, grâce à ces outils nouveaux dont disposent les nutritionnistes, on a assisté, durant la dernière décennie, au développement de nombreuses études portant sur les interactions entre les gènes et les nutriments. Ces études peuvent se classer en deux grandes catégories :

- Celles qui se donnent pour but de comprendre les rôles que peuvent jouer les régimes alimentaires (les nutriments) sur les gènes, leurs régulations et leurs produits. Ce sont des études principalement expérimentales, utilisant des modèles cellulaires et animaux. Elles portent sur l'effet des nutriments sur l'expression des gènes et sur l'activation ou l'inhibition de protéines, en ne tenant pas compte de polymorphismes des gènes.
- Celles qui se posent la question de la variabilité individuelle par rapport à la variation globale d'une population. De fait, il s'agit d'une approche nouvelle d'une question déjà ancienne. Par exemple, les méthodes de Biologie Moléculaire des années 70/80 ont permis d'identifier les mutations alléliques impliquées dans le favisme ou la phénylcétonurie. Récemment, en s'appuyant sur l'objectivisation de la variabilité que représente le polymorphisme génétique, ces études tentent de corréler cette variabilité des gènes à la variabilité de réponses plus fines à des modifications nutritionnelles. Ce sont des études réalisées principalement sur des cohortes humaines.

4.3. Mécanismes d'interaction entre aliments, gènes et produits de gènes

Les nutriments, une fois absorbés et digérés, participent à de nombreux processus métaboliques. Ils permettent à l'organisme de se procurer de l'énergie et des matériaux permettant la régénération des tissus. Mais les métabolites de ces macronutriments ou micronutriments vont aussi interagir avec de nombreuses protéines, des enzymes du métabolisme ou des protéines de régulation de l'expression des gènes.

4.3.1. Au niveau des acides nucléiques

Il faut distinguer tout d'abord deux types de mutations possibles, induites par les nutriments ou leurs métabolites :

- La mutation classique, qui implique un ou des changement(s) de base(s) au niveau de la séquence nucléotidique. Par exemple, les substances carcinogènes peuvent se fixer sur l'ADN, former des adduits et transformer la séquence initiale. Ce type de mutation porte

principalement sur l'ADN du soma, et il est tout à fait théorique, dans le cadre de la nutrition, que cette mutation porte sur l'ADN du germe et soit donc transmissible.

- L'épimutation, qui ne modifie pas la séquence nucléotidique mais entraîne une modification chimique des bases composant la molécule d'ADN. Ces modifications induisent à leur tour des modifications de la physiologie de la molécule (abolition ou diminution de l'expression ou, au contraire, activation de l'expression).

Dans le champ des études sur les mutations épigénétiques, ce sont les modifications entraînées par la méthylation des cytosines qui ont été le plus étudiées. Elles s'ajoutent souvent à des processus de méthylation ou d'acétylation des histones, protéines étroitement liées à la physiologie de l'ADN. La méthylation de l'ADN est un des processus qui participent à l'assemblage de la chromatine dans une région donnée de la molécule et donc elle la rendrait moins accessible aux facteurs de régulation de son expression. On a remarqué que les régions compactées (avec une forte méthylation) sont le plus souvent transcriptionnellement inactives. Inversement, l'acétylation participe à l'augmentation de l'expression des gènes. On peut concevoir que l'apport alimentaire en donneurs de méthyle jouerait un rôle considérable dans ce domaine (Junien C. 2005) (**Figure 10**).

Parmi les micronutriments qui peuvent moduler le niveau de l'expression de gènes (induction ou répression) nous pouvons citer : le resvératrol (contenu dans le raisin), la glucoraphanine et le sulforaphane (contenus dans le brocoli, chou-fleur) qui sont de puissants inducteurs des enzymes de phase 2. L'épigallocatechine (dans le thé vert) et autres dérivés ont des propriétés anti-angiogéniques, potentiellement utiles dans le traitement de pathologie comme le cancer ou le diabète.

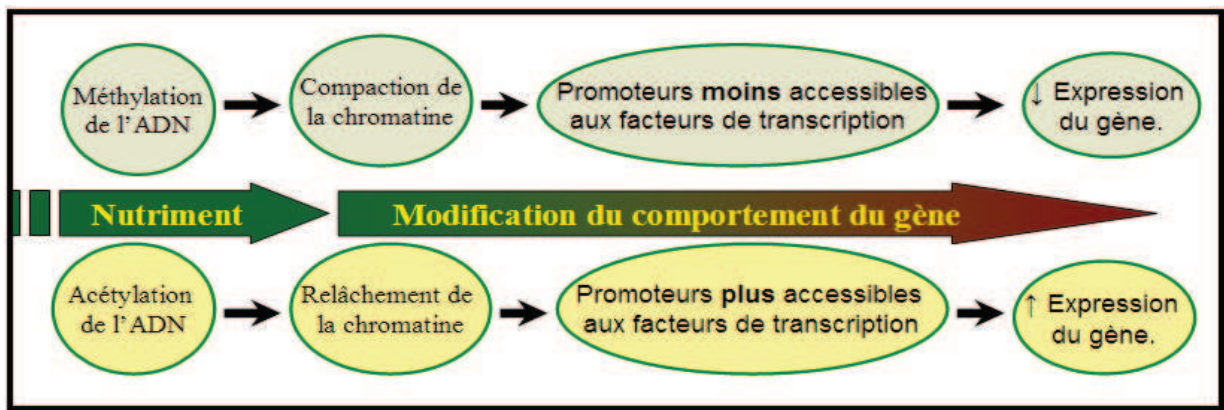


Figure (10) : Épimutation et son influence sur le comportement du gène : L'épimutation modifie le comportement du gène de manière réversible. Les régions de l'ADN transcriptionnellement inactives, ont une chromatine compactée, peu accessible aux facteurs de transcription. Alors que les régions transcriptionnellement actives sont beaucoup plus relâchées, plus accessible aux facteurs de transcription. La méthylation de l'ADN est un des processus qui conduit à l'assemblage de la chromatine.

4.3.2. Au niveau de la protéine

Les nutriments peuvent :

- Activer ou inhiber l'activité d'une enzyme ou d'un récepteur : par exemple les furanocoumarines (du jus de pamplemousse) et les polyphénols (du vin rouge) inhibent l'enzyme entérocytaire de phase 1 (le CYP3A4) qui métabolise près de la moitié des médicaments. Cette inhibition peut avoir des conséquences importantes sur la biodisponibilité de médicaments métabolisés par cette enzyme.
- Favoriser la stabilité ou bien la dégradation de protéines en agissant, par exemple, sur les mécanismes d'ubiquitination (qui ont pour but de dégrader la protéine ubiquitinée par le protéosome) (**Figure 11**).



Figure (11) : Interaction gène-nutriment au niveau de la protéine (enzymes et récepteurs): certains nutriments peuvent activer ou inhiber une enzyme ou un récepteur ou peuvent favoriser la stabilité ou bien la dégradation de protéines.

Certaines pratiques alimentaires ou certains comportements, comme la consommation de thé, de café, de tabac ou d'alcool peuvent donc modifier de façon notable la réponse des enzymes du métabolisme, des récepteurs, des voies de signalisation, et des gènes médiant l'action des nutriments ou des médicaments.

Aujourd'hui les produits de l'industrie agroalimentaires s'adressent à la population prise dans son ensemble. En effet, leur composition est basée sur des études épidémiologiques qui ont permis de détecter des effets bénéfiques statistiquement significatifs sur de grandes cohortes de sujets sains ou atteints mais sans aucune stratification selon le terrain génétique de chacun ou les différences d'étiologie pour les différentes pathologies considérées. Comme les médicaments, certains aliments peuvent avoir des effets bénéfiques sur la majorité des individus et méritent à juste titre une allégation santé. Cependant, chez d'autres individus le même produit peut être dénué d'effet voire, et cela peut être beaucoup plus grave, avoir des effets délétères si le terrain génétique n'est pas adapté.

4.4. Différents types de polymorphismes

Avant d'aborder la question de la place du polymorphisme génétique dans la susceptibilité individuelle aux régimes, ce qui est l'objet de ce mémoire, nous devons reprendre quelques notions de génétique dans son application à la médecine. Une mutation peut être la cause d'une affection particulière comme dans le cas de l'anémie falciforme et la maladie est due à une mutation particulière d'un gène unique. Une maladie peut aussi être causée par une seule mutation présente dans un gène unique, mais il y a plusieurs mutations qui aboutissent au même résultat. La phénylcétonurie, par exemple, est due à une déficience d'un seul gène, celui de la phénylalanine hydroxylase. Plusieurs mutations différentes aboutissent au même phénotype (dans ce cas, on connaît plus de 50 mutations différentes : défauts d'épissage, mutations non-sens ou faux sens, délétions). Une maladie peut être due à une seule mutation dans un seul gène parmi plusieurs possibles. C'est le cas des thalassémies: il s'agit d'un défaut d'hémoglobine qui peut être dû aussi bien à une insuffisance d'alpha-globine que de bêta-globine. Enfin, des affections sont dues à la présence de mutations dans deux gènes à la fois : un seul gène muté n'altère pas le phénotype. Il faut les deux dans le même organisme pour qu'il soit altéré. Ce dernier cas est celui des maladies plurigéniques.

Mais certaines maladies, et ce sont celles qui nous intéressent ici, seraient déterminées par le croisement d'un mécanisme plurigénique associé à des facteurs environnementaux ; On parlera

alors de maladies multifactorielles héritables. C'est dans ce cadre que se placent les affections cardiaques, les hypertensions, les diabètes, l'obésité, certains cancers...

L'hypothèse fondamentale avancée pour ce type de maladies, est que des altérations de plusieurs gènes, altérations en elles-mêmes non pathologiques (donc n'entraînant pas de trait au sens des maladies monogéniques) forment un « terrain génétique » qui rend l'individu sensible aux facteurs environnementaux.

Dans le cadre de la nutriginétique, cette hypothèse a trouvé un début de fondement lorsque le séquençage du génome humain a montré l'importance d'un phénomène déjà connu, mais minoré jusque là, le polymorphisme génétique. Le polymorphisme génétique est la coexistence de plusieurs allèles pour un gène (ou locus) dans une population. C'est le fait qu'une espèce présente donc des individus différents au sein d'une même population. Pour bien distinguer un polymorphisme d'une mutation au sens médical du terme, une limite arbitraire a été fixée et donc un gène est considéré comme polymorphe s'il existe au moins deux allèles à une fréquence égale ou supérieure à 1%.

Le polymorphisme génétique, tel qu'on l'observe dans une population contemporaine, est le produit de l'évolution et de la dérive génétique. Il est transmis de génération en génération parce qu'il n'affaiblit pas le potentiel reproductif des individus, il peut même l'améliorer dans certaines circonstances. Il est, en partie, le témoin de l'adaptation des populations d'homo sapiens sapiens à leur environnement et la trace de leur adaptabilité.

L'approche conceptuelle de la nutriginétique va consister à mesurer la force de l'association entre un allèle donné et un type de réponse à un régime donné. Pour circonvenir le problème du grand nombre de gènes, l'approche la plus ancienne consistant à « sélectionner » certains gènes polymorphiques en faisant l'hypothèse qu'ils intervenaient dans la voie métabolique du nutriment étudié. Cette approche dite du « gène candidat » est celle que nous avons utilisée ici.

Néanmoins, grâce en particulier au développement de techniques plus performantes, on peut aujourd'hui envisager des approches dites « Genom-Wide Association Studies » qui n'excluent aucune hypothèse quant à la causalité d'une réponse au régime. L'intérêt de cette méthode est de mettre en évidence des associations jusque là insoupçonnées. De plus, ce type d'étude privilégie la reconnaissance des interactions gène-gène qui sont sous-évaluées par une approche « gène-candidat ».

4.4.1. Selon le nombre de nucléotides mutés

La longueur totale du génome est estimée à 3×10^9 nucléotides. Tous les 300 à 1000 nucléotides environ, on observe un polymorphisme. On peut distinguer différents types de polymorphismes:

- SNP (single nucleotide polymorphism) : une base (A, T, C ou G) peut être remplacée par une autre, ce sont les polymorphismes les plus fréquents (85%).
- Variation dans la longueur de la séquence : Dans ce type de polymorphisme on peut distinguer plusieurs groupes :
 - Délétions : Il s'agit de la perte d'une portion de séquence d'ADN. La quantité perdue est très variable. Les délétions peuvent se limiter à une base ou être beaucoup plus importantes, dans certains cas un gène entier.
 - Insertions : Ce sont des mutations qui résultent de l'insertion de bases surnuméraires, généralement issues d'une autre partie du chromosome. Comme pour les délétions, la quantité insérée peut être d'une ou deux bases ou beaucoup plus.
 - Répétition : Ce type de polymorphisme comporte les microsatellites (répétition d'une séquence de 2 ou 3 bases plusieurs fois) ou les minisatellites (VNTR, variable number of tandem repeat) constitués par la répétition, en nombre variable selon les individus, de séquences de plusieurs dizaines de bases.

4.4.2. Selon l'impact sur la fonction

Il existe trois types de polymorphismes selon l'impact de la variation de séquence au niveau du gène lui-même ou de ses séquences régulatrices :

- Un polymorphisme de fonction : tous nos gènes fonctionnent de manière identique chez la majorité des individus. Or certains sujets, en proportions variables selon les pays, sont porteurs de mutations, des polymorphismes, qui rendent les enzymes, les récepteurs codés par les gènes ainsi mutés trop ou pas assez actifs, ou bien encore sont capables de leur procurer une fonction différente, une affinité différente pour le substrat habituel ou pour un autre substrat inhabituel.
- Un polymorphisme du nombre de copies: chez des sujets, ce polymorphisme entraîne une diminution ou une augmentation de l'activité proportionnelle au nombre de copies fonctionnelles du gène.
- Un polymorphisme de l'inductibilité (induction de l'expression) : certains enzymes sont plus ou moins inductibles selon les individus. Un polymorphisme dans la région du promoteur du gène peut en être la cause.

Ces polymorphismes peuvent se trouver dans la région régulatrice (promoteur), les régions codantes (exons), non codantes (introns) d'un gène, et dans les régions extra géniques sur le chromosome. La plupart des polymorphismes n'ont pas d'effet sur l'expression d'un gène ou sur la fonction de la protéine codée. Certains, localisés au niveau du promoteur, peuvent altérer la

transcription du gène, d'autres, dans la séquence codante, peuvent altérer la fonction de la protéine ou sa stabilité.

5. Facteurs génétiques affectant le risque cardio-vasculaire

Il est clair que certains polymorphismes génétiques peuvent moduler les facteurs de risque des MCV, et que l'effet de chaque polymorphisme sur ce risque cardio-vasculaire dépend de l'interaction gène-environnement d'une part et gène-gène d'autre part (Klos et al. 2005; Talmud and Humphries 2004). Nous allons voir l'association entre certains gènes et certains facteurs de risque cardio-vasculaire comme l'obésité, le diabète de type 2, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle. Et nous allons ensuite aborder quelques exemples qui nous montrent que la réponse à un régime alimentaire est modulée par les polymorphismes génétiques.

5.1. Association gène / risque cardio-vasculaire

5.1.1. Gènes spécifiques associés à l'obésité (Gènes de susceptibilité)

Les gènes participent de manière cumulative à l'apparition de certaines affections multifactorielles. Par exemple, dans le cas de l'obésité qui est une maladie multifactorielle par excellence, il y a plusieurs gènes qui ont individuellement un effet faible sur le poids corporel, mais la contribution cumulative de ces gènes de susceptibilité ne devient significative qu'en interaction avec des facteurs environnementaux. L'existence de ces variations sur ces gènes peut représenter autant de facteurs de prédisposition faible (de susceptibilité) ou de protection, sans toutefois être suffisantes pour déclencher à elles seules le processus physiopathologique de l'obésité.

Bien que l'histoire familiale de l'obésité soit un bon facteur de prédiction, de très rares cas (1-5%) seulement d'obésité familiale massive entrent dans le cadre de maladie héréditaire monogénique où l'atteinte d'un seul gène suffit (Loos and Bouchard 2003), comme par exemple le gène MC4R (récepteur de type 4 à la mélanocortine), dont les mutations sont connues pour être responsables de formes monogéniques d'obésité sévère dès l'enfance (Farooqi et al. 2003). Mais la plupart des cas d'obésité correspondent à des affections multifactorielles, chaque individu ayant hérité d'un lot particulier d'allèles de susceptibilité et d'allèles protecteurs d'une batterie de gènes, en interaction avec des facteurs environnementaux et comportementaux (Argyropoulos et al. 2002).

Il est clair maintenant que des facteurs génétiques sont impliqués dans tous les aspects de la régulation du poids, y compris la prise alimentaire et la dépense énergétique. La faim, le comportement alimentaire, la satiété, l'activité physique spontanée, le taux métabolique, la

thermogenèse, la motivation pour le sport, tous ces aspects ont des terrains génétiques. Martinez et al. (Martinez et al. 2003) ont mis en évidence une interaction entre le régime alimentaire et le polymorphisme Gln27Glu du gène ADRB2 (récepteurs β -2 adrénergique) qui peut influencer le risque d'obésité. Ils ont observé que le risque d'obésité augmente chez les femmes Gln27Glu dont l'apport énergétique sous forme de glucides est supérieur à 49% de l'apport énergétique total. Alors que cette association n'a pas été retrouvée chez les femmes Gln27Gln qui consomment la même quantité totale de calories et le même pourcentage de calories apportées par les glucides. De nombreuses mutations ont été identifiées sur les gènes qui régulent l'appétit (Farooqi et al. 2003). En particulier, celles sur les gènes SH2B1 et MC4R (**Tableau 2**) qui soulignent l'importance du rôle du SNC dans le développement de l'obésité. La liste des gènes qui peuvent avoir un rôle dans la régulation du poids est longue (plus de 400 gènes). Dans le **Tableau (2)** on retrouve quelques gènes discutés couramment dans ce domaine.

Tableau (2) : quelques gènes impliqués dans l'obésité :

Gène	Chromosome	Fonction	Référence
LEP	7	Satiété (hormone anorexigène)	(Rankinen et al. 2006)
LEPR	1	Signalisation de la leptine	(Rankinen et al. 2006)
ADRB2	5	Récepteur aux catécholamines impliqué dans la régulation de la lipolyse du tissu adipeux, du métabolisme des lipoprotéines, l'homéostasie glucidique et le tonus vasculaire	(Rankinen et al. 2006)
ADRB3	8	Lipolyse et thermogenèse au niveau du tissu adipeux	(Rankinen et al. 2006)
UCP1, UCP2, UCP3	4, 11, 11 respectivement	Transporteurs mitochondriaux impliqués dans la régulation de l'homéostasie énergétique	(Rankinen et al. 2006)
MC4R	18	Inhibition de la prise alimentaire	(Farooqi et al. 2003)
FTO	16	Régulation la balance énergétique dans l'hypothalamus	(Dina et al. 2007; Frayling et al. 2007; Scuteri et al. 2007)
PCK1	20	Gène de la PEPCK-C qui joue un rôle dans la glycéronéogénèse et la re-estérification des AGNE	(Beale et al. 2007)
SH2B1	16	Signalisation de la leptine dans le SNC	(Willer et al. 2009)

LEP, leptine ; LEPR, récepteur de la leptine ; UCP uncoupling protein ; MC4R récepteur de type 4 à la mélanocortine ; ADRB2, récepteur β 2 adrénergique ; FTO, fat mass and obesity-associated ; PCK1, gène de la phosphoénolpyruvate carboxykinase- cytosolique (PEPCK-C) ; SH2B1, SH2B adaptator protein 1 ; SNC, système nerveux central.

5.1.2. Facteurs génétiques associés au diabète de type 2 et à l'insulinorésistance

Le diabète de type 2 et l'insulinorésistance ont une forte composante génétique (46-90%) (Teran-Garcia and Bouchard 2007). Durant ces 10 dernières années, de nombreuses études ont permis d'identifier plusieurs gènes affectant l'apparition du diabète de type 2. Parmi tous les polymorphismes associés au diabète de type 2 identifiés à ce jour, ceux du gène TCF7L2 ont le plus grand impact: les 7% d'européens homozygotes pour l'allèle à risque ont un risque de diabète de type 2 multiplié par 2 par rapport aux individus homozygotes pour l'allèle fréquent (Grant et al. 2006; Helgason et al. 2007) (**Tableau 3**). Certains polymorphismes conduisent à une altération fonctionnelle des cellules bêta du pancréas, entraînant une altération dans la sécrétion d'insuline (Perry and Frayling 2008; Prokopenko et al. 2009).

Le **tableau (3)** nous montre quelques gènes discutés couramment dans ce domaine.

Tableau (3) : Quelques gènes associés au diabète de type 2 :

Gène	Chromosome	Fonction	Référence
KCNJ11	11	Régulation de la sécrétion de l'insuline induite par le glucose	(Florez et al. 2004; Gloyn et al. 2003; Nielsen et al. 2003)
PPARG	3	Principal régulateur transcriptionnel de la différenciation adipocytaire	(Altshuler et al. 2000)
TCF2/HNF1B	17	Facteurs de transcription réglant de nombreux gènes dans le foie et le pancréas	(Gudmundsson et al. 2007)
WFS1	4	Protéine transmembranaire du réticulum endoplasmique	(Sandhu et al. 2007)
TCF7L2	10	Facteur de transcription impliqué dans la voie de signalisation WNT, la prolifération cellulaire, l'embryogenèse, la régulation de la myogenèse et de l'adipogenèse.	(Grant et al. 2006; Gudmundsson et al. 2007)
PCK1	20	Gène de la PEPCK-C qui joue un rôle dans la glycéronéogenèse et la re-estérification des AGNE	(Beale et al. 2007; Cao et al. 2004; Duplus et al. 2003; Hani et al. 1996)

KCNJ11, Potassium channel inwardly-rectifying J-11 ; PPARG, Récepteur γ activé par les proliférateurs de peroxyzomes; TCF2/HNF1B, Transcription factor 2 / hepatocyte nuclear factor 1-B ; WFS1, Wolfram syndrome 1 ; TCF7L2, Transcription factor 7-like 2 ; PCK1, gène de la phosphoénolpyruvate carboxykinase- cytosolique (PEPCK-C).

5.1.3. Facteurs génétiques associés à la dyslipidémie

L'hérabilité du profil lipidique est estimée suivant les études de 25 - 60% pour les TG, de 50 - 60% pour le cholestérol total, de 30 - 80% pour le cholestérol HDL et de 26 - 60% pour le cholestérol LDL (Teran-Garcia and Bouchard 2007). Le **Tableau (4)** montre certains gènes discutés couramment dans ce domaine.

Tableau (4) : Quelques gènes associés à la dyslipidémie :

Gène	Chromosome	Fonction	Référence
Gènes associés aux TG			
APOA1/C3/A4/A5	11	Apolipoprotéines	(Shoulders et al. 2004)
LPL	8	Hydrolyse les TG et facilite l'incorporation cellulaire des lipoprotéines	(Fojo and Brewer 1992)
APOE	19	Apolipoprotéine des CM. Reconnaissance des lipoprotéines par les récepteurs aux LDL et les LRP.	(Davignon et al. 1988; Hallman et al. 1991)
APOC2	19	Apolipoprotéines des VLDL	(Peterfy et al. 2007)
APOB	2	Principal apolipoprotéine des CM et LDL	(Whitfield et al. 2004)
MTTP	4	Rôle central dans l'assemblage des lipoprotéines	(Austin et al. 1998; Juo et al. 2000)
LIPC	15	Hydrolyse les TG et facilite l'incorporation cellulaire des lipoprotéines	(Knudsen et al. 1997)
Gènes associés au LDL			
APOE	19	Apolipoprotéine des CM. Reconnaissance des lipoprotéines par les récepteurs aux LDL et les LRP.	(Bennet et al. 2007)
APOB	2	Principal apolipoprotéine des CM et LDL	(Tarugi et al. 2007)
MTTP	4	Rôle central dans l'assemblage des lipoprotéines	(Tarugi et al. 2007)
ABCG5/G8	2	Excretion de stérol dans la bile, limite l'absorption intestinale	(Willer et al. 2008)
Gènes associés au HDL			
CETP	16	Transfert d'ester de cholestérol entre les lipoprotéines	(Thompson et al. 2008)
ABCA1	9	Efflux du cholestérol intracellulaire	(Brooks-Wilson et al. 1999; Cohen et al. 2004)
APOA1	11	Principale protéine des HDL	(Cohen et al. 2004)
LCAT	16	Enzyme d'esterification du cholestérol extracellulaire nécessaire pour le transport du cholestérol	(Cohen et al. 2004)
LIPC	15	Hydrolyse les TG et facilite l'incorporation cellulaire des lipoprotéines	(Assmann et al. 1993; Hovingh et al. 2005)
LIPG	18	Phospholipase impliqué dans le métabolisme des lipoprotéines	(deLemos et al. 2002)
Gènes associés à la lipidémie postprandiale (Lopez-Miranda et al. 2007)			
APOA1	11	Principale protéine des HDL	
APOA4	11	Il joue un rôle dans la synthèse des CM, modulation de l'activation de la LPL par ApoC2 (Goldberg et al. 1990), et l'activation de LCAT (Steinmetz and Utermann 1985).	
APOA5	11	Il joue un rôle dans la modulation de la synthèse et la sécrétion des VLDL et dans le catabolisme des LRT (Weinberg et al. 2003)	
APOB	2	Principal apolipoprotéine des CM et LDL. Il joue un rôle dans l'assemblage et la sécrétion des CM dans l'intestin et des VLDL dans le foie, reconnaissance	

		des LDL par les récepteurs aux LDL.	
APOC3	11	Inhibe la LPL et la reconnaissance des lipoprotéines contenant d'ApoE par ses récepteurs.	
APOE	19	Apolipoprotéine des CM. Reconnaissance des lipoprotéines par les récepteurs aux LDL et les LRP.	
FABP-2	4	Transport et métabolisme des AG à chaîne longue au niveau intestinal (Matarese et al. 1989).	
LPL	8	Hydrolyse les TG et facilite l'incorporation cellulaire des lipoprotéines	
MTTP	4	Rôle central dans l'assemblage des lipoprotéines	
LIPC	15	Hydrolyse les TG et épuration des remnants des lipoprotéines	
SR-B1		Absorption de cholestérol et TG alimentaire	

APOA1, apolipoprotéine A1 ; LPL, lipoprotéine lipase ; MTTP, microsomal triglyceride transfert protein ; LIPC, lipase hépatique ; ABCG5/G8/A1, ATP-binding cassette, sub-family G-5/G-8/A1 ; CETP, Cholesterol ester transfert protein ; LCAT, lécithine cholestérol acyl transférase ; LIPG, lipase endothéliale ; I-FABP, intestinal fatty acid binding protein ; SR-B1, Scavenger receptor class B types 1.

5.1.4. Facteurs génétiques associés à l'hypertension artérielle

La composante génétique de l'hypertension artérielle (HTA) essentielle est estimée à 50% (Teran-Garcia and Bouchard 2007). Les déterminants génétiques de la pression artérielle systolique sont estimés à 20-70%, et ceux de la pression artérielle diastolique, à 10-50% selon les études. Comme pour les autres désordres métaboliques, il existe des formes monogéniques de l'HTA, qui ne sont pas tous associés à l'HTA essentielle (Binder 2007). Les études d'association ont beaucoup étudié les gènes appartenant au système rénine-angiotensine. Des polymorphismes sur le gène codant l'angiotensinogène sont associés à l'HTA essentielle dans plusieurs populations (Caulfield et al. 1994; Gu et al. 2005; Jeunemaitre et al. 1992). Le **tableau (5)** montre certains gènes associés à l'HTA.

Tableau (5) : Quelques gènes associés à l'HTA :

Gène	Chromosome	Fonction	Référence
AGT	1	Régulation de la pression artérielle	(Caulfield et al. 1994; Gu et al. 2005; Jeunemaitre et al. 1992)
NOS3	7	Synthèse d'oxyde nitrique, important régulateur de la vasodilatation et impliqué dans le métabolisme glucidique	(Zintzaras et al. 2006)
MEX3C	18	Fonction inconnue	(Guzman et al. 2006)

AGT, angiotensinogène ; NOS3, nitric oxide synthase 3 (endothéliale) ; MEX3C, Mex-3 homolog C.

5.2. Interactions affectant le risque cardio-vasculaire

5.2.1. Interaction gène / environnement

Ce sont les interactions entre les facteurs environnementaux et nos gènes qui déterminent la notion de gène bénéfique / protecteur ou délétère / aggravant. Ce ne sont pas, en effet, les gènes qui changent brutalement, qui mutent, mais leur statut, “protecteur” ou “aggravant”, qui peut varier en fonction des conditions environnementales. Certains gènes qui avaient un effet protecteur du fait de permettre à quelques populations de survivre aux famines, ces mêmes gènes peuvent avoir un effet délétère / aggravant dans une circonstance de sédentarité et d’excès alimentaire.

La répétition, l’intensité et la durée de famines, comme celles qui ont touché les Indiens Pima (1870-1930), les Irlandais (1845-1849) et les Finlandais (1866-1868), ont eu des conséquences sur la flambée de l’obésité chez les descendants de la génération qui a survécu à ces famines. Les famines répétées représentent donc une puissante pression de sélection (Grangé 1999; Ravelli et al. 1998).

Il est généralement admis qu’un profil moléculaire particulier de variants de gènes “le génotype économe”, ayant jadis favorisé les réponses d’épargne face aux restrictions alimentaires, explique aujourd’hui la flambée de l’obésité, dans un contexte d’excès alimentaires et de sédentarité (Neel 1999). Des variations dans des gènes, dits “économes” ou “d’épargne”, pourraient contribuer à la susceptibilité à l’obésité en modifiant l’efficacité de la mise en réserve d’énergie dans les adipocytes.

On admet que les descendants d’individus qui ont survécu à des famines sont plus richement dotés en allèles économes de gènes participant à la mise en réserve d’énergie. Ces allèles leurs permettent de se contenter de très peu d’aliments pour survivre. Mais les mêmes individus, ou leurs descendants, lorsqu’ils se retrouvent en situation de surabondance alimentaire, ne peuvent pas s’adapter et développent une obésité. Donc, l’obésité est le résultat de l’association entre le génotype d’épargne, l’apport énergétique accru et la dépense énergétique diminuée. C’est probablement le scénario qui s’applique à des groupes ethniques particuliers, les Indiens Pima en Arizona centrale. Dans le contexte d’une réduction importante de l’activité physique et d’une alimentation de type occidental riche en glucides simples et en graisses et pauvres en fibres, les Indiens Pima montrent les prévalences les plus fortes au monde de surcharge pondérale et d’obésité (75%) et de diabète de types 2 (50%). Les hypothèses de travail énoncées plus haut ont été testées sur ces populations. Des études ont permis de comparer les Indiens Pima vivant en Arizona qui ont une alimentation de type occidental et les Indiens Pima vivant encore à Maycoba, au nord du Mexique, qui ont une alimentation de type traditionnel. Ces études ont montré que ces derniers,

bien qu'ayant la même prédisposition génétique à prendre du poids, ont un poids et une cholestérolémie totale plus faibles que leurs cousins d'Arizona et surtout une prévalence de surcharge pondérale, d'obésité et de diabète de type 2 beaucoup plus basse (6.4%). Les recherches de gènes impliqués confirment bien qu'il s'agit d'affections polygéniques (Jenkinson et al. 2000; Pratley 1998).

Le changement de l'expression de certains gènes joue aussi un rôle dans l'obésité. Une association entre l'environnement fœtal (malnutrition ou exposition à l'hyperglycémie maternelle) et le début de l'apparition de l'obésité chez l'adulte peut être due aux changements épigénétiques qui favorisent le stockage de graisse, ou à d'autres mécanismes qui ne sont pas encore connus (Gillman 2002; Waterland and Garza 1999).

5.2.1.1. Interaction entre le gène PPAR γ et le rapport AGPI/AGS

Les PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) appartiennent à la famille des récepteurs nucléaires. Ils sont impliqués dans la différenciation des adipocytes, jouent également un rôle important dans le diabète de type 2 et les défauts associés, comme la sensibilité à l'insuline, le métabolisme lipidique et énergétique. Le PPAR γ régule l'expression de gènes dans les adipocytes et les macrophages.

Aucune modification de l'insulinémie à jeun ou de l'IMC n'a pu être reliée au polymorphisme Pro12Ala du gène PPAR γ . En revanche, une forte interaction entre le rapport AGPI/AGS dans le régime alimentaire et ce polymorphisme a été observée, à la fois pour l'IMC et pour l'insulinémie à jeun, cette dernière étant négativement corrélée avec le rapport AGPI/AGS (**Figure 12 B**). En effet, lorsque le rapport AGPI/AGS était faible, l'IMC chez les sujets porteurs de l'allèle Ala était plus élevé que celui des homozygotes Pro ; mais quand le rapport AGPI/AGS était élevé (>0.66 quartiles), l'inverse était observé (**Figure 12 A**). De la même façon l'allèle Ala n'était associé à des taux élevés d'insulinémie à jeun que chez les sujets pour lesquels le rapport AGPI/AGS était ≤ 0.39 quartiles (**Figure 12 B**). Cette interaction gène/nutriment limitée à un allèle souligne la difficulté d'interpréter les effets de polymorphismes fréquents en absence de données sur les expositions non génétiques et peut expliquer l'hétérogénéité des résultats des différentes études (Luan et al. 2001).

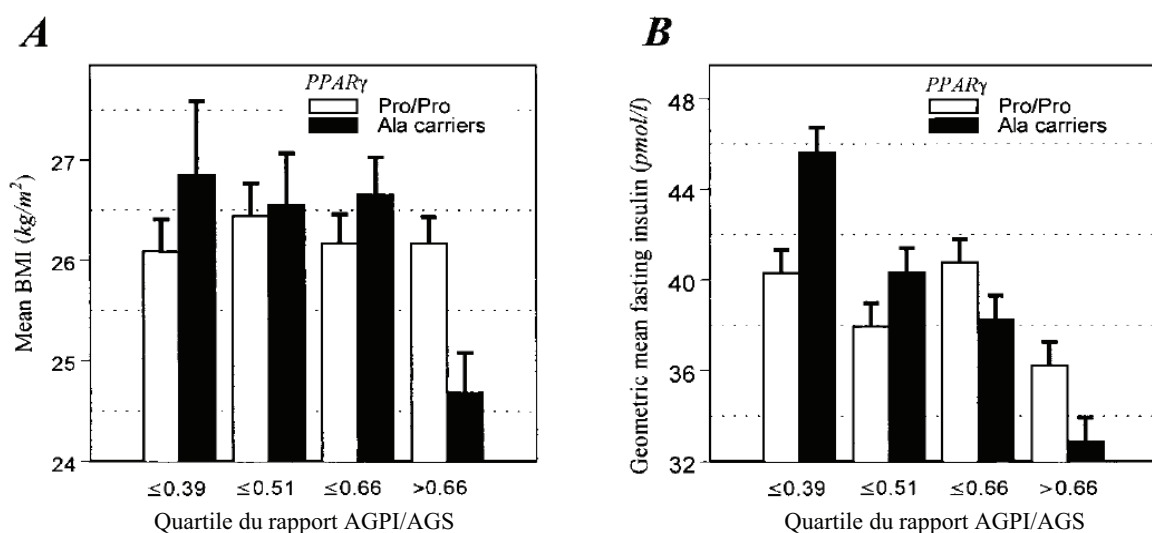


Figure (12) : Taux moyen de l'IMC ($\pm$ SE) et de l'insulinémie à jeun ($\pm$ SE) en fonction de l'interaction entre le polymorphisme Pro12Ala du gène PPAR γ et le rapport AGPI/AGS chez 592 personnes non diabétiques. Après l'ajustement pour l'âge et le sexe, l'interaction entre le rapport AGPI/AGS et le polymorphisme Pro12Ala du gène PPAR γ en ce qui concerne l'IMC (A) et l'insulinémie à jeun (B) était significative ($P = 0,003$ et $P = 0,009$ respectivement) (d'après (Luan et al. 2001)).

5.2.1.2. Interaction entre le gène ApoA1 et le taux d'AGPI

Le gène ApoA1 code pour l'apolipoprotéine A1 (apoA1) qui représente la principale apolipoprotéine des HDL et qui joue un rôle central dans le métabolisme des lipides et les maladies cardio-vasculaires.

Le polymorphisme -75G/A du gène ApoA1, n'a pu être associé avec des différences dans la concentration du cholestérol HDL. L'étude Framingham n'a pas non plus montré de différences entre les génotypes pour les paramètres lipidiques étudiés (Ordovas et al. 2002). Mais quand l'analyse a été faite en séparant les patients en trois groupes en fonction des taux d'AGPI consommés, un effet du polymorphisme -75G/A a pu être observé chez les femmes. Les femmes homozygotes pour l'allèle G dont le taux d'AGPI était inférieur à 4% de l'AET (apport énergétique total) présentaient une concentration en cholestérol HDL plus élevée que les femmes hétérozygotes. Et les femmes hétérozygotes dont le taux d'AGPI était supérieur à 8% de l'AET, présentaient une concentration en cholestérol HDL plus élevée que les femmes homozygotes pour l'allèle G (**Figure 13**). Ces résultats montrent bien l'existence d'une interaction gène/régime associée au polymorphisme -75G/A d'ApoA1 (Ordovas et al. 2002). Remarquons néanmoins que dans ce cas, les valeurs de cholestérol HDL observées ne sont pas pathologiques, ce qui diminuerait l'intérêt de l'intervention nutritionnelle en fonction du génotype.

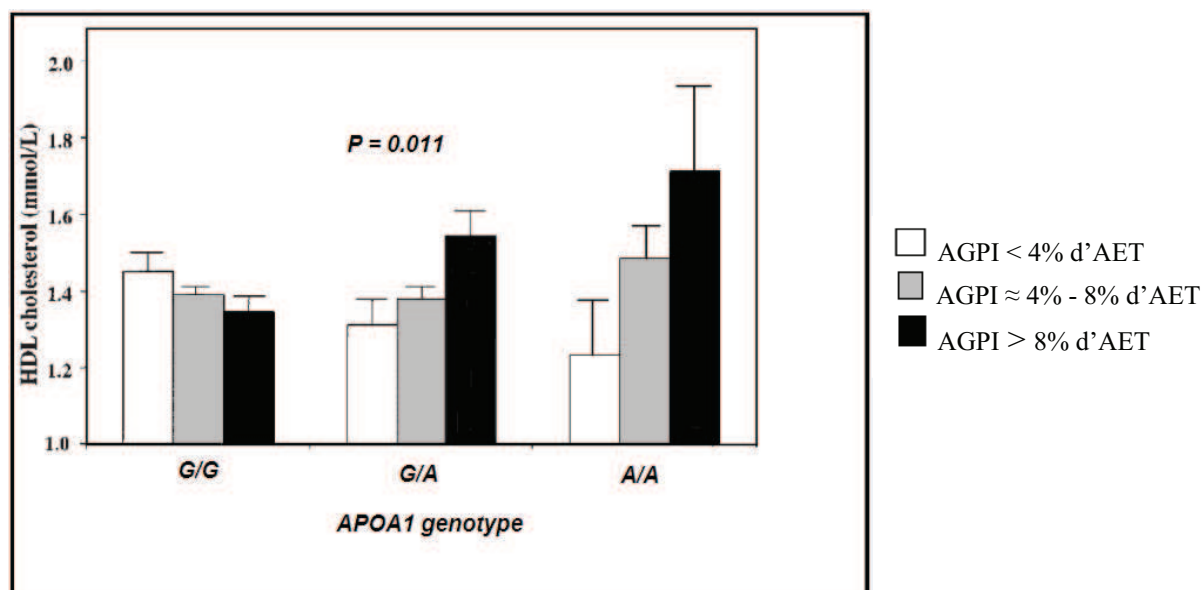


Figure (13) : Taux moyen de la concentration de cholestérol HDL ($\pm$ SE) en fonction de l'interaction entre le polymorphisme -75G/A d'ApoA1 et la catégorie de consommation d'AGPI chez les femmes. Le cholestérol HDL a été ajusté pour l'âge, l'IMC, la consommation d'alcool, le tabagisme, l'AET, les AGS et les AGMI. La valeur de P a été calculée pour l'interaction entre le génotype -75G/A d'ApoA1 et la consommation d'AGPI par le modèle de régression linéaire multivariée (d'après (Ordovas et al. 2002)).

5.2.1.3. Interaction entre le gène CETP et la consommation d'alcool

La CETP assure l'échange des esters de cholestérol provenant des HDL contre les triglycérides provenant des LRT. Elle peut également médier le transfert des phospholipides et du cholestérol libre provenant des LRT ou des cellules, vers les HDL (Tall 1990). Dans les différentes espèces animales, le niveau d'expression de la CETP est positivement corrélé avec la susceptibilité à l'athérosclérose (Tall 1990). L'augmentation de l'activité CETP augmente le rapport cholestérol total / cholestérol HDL en accélérant le catabolisme des HDL et en augmentant la production des LDL suite à l'enrichissement des VLDL en cholestérol. Ainsi, cette protéine pourrait être athérogène, non pas tant par une modification quantitative du taux de lipides circulants, que par la modification qualitative des lipoprotéines qui les transportent.

Le polymorphisme *TaqIB* est un des polymorphismes les plus étudiés du gène CETP. Il s'agit du changement silencieux de la base G en A au niveau du nucléotide 277 dans le premier intron du gène (Drayna and Lawn 1987). L'allèle B1 correspond la présence du site de reconnaissance de l'enzyme de restriction *TaqIB*, alors que l'allèle B2 correspond à l'absence de ce site. Le génotype B2B2 est le moins fréquent, il est associé à une diminution du taux de CETP et à une augmentation de concentration en cholestérol HDL (Freeman 1994; Ordovas et al. 2000).

Dans une étude Japonaise (Tsujita et al. 2007), les auteurs ont retrouvé chez les hommes qui consomment plus de 23 g d'éthanol par jour que la concentration de cholestérol HDL était

significativement plus élevée chez les homozygotes B2 en comparaison avec les autres génotypes alors que pour les hommes qui consomment moins de 23g d'éthanol par jour aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre la concentration de cholestérol HDL et les génotypes (**Figure 14A**). Dans la même étude, l'effet de l'allèle B2 sur l'augmentation de la concentration de cholestérol HDL était plus important chez les femmes que chez les hommes (**Figure 14B**) (Tsujita et al. 2007).

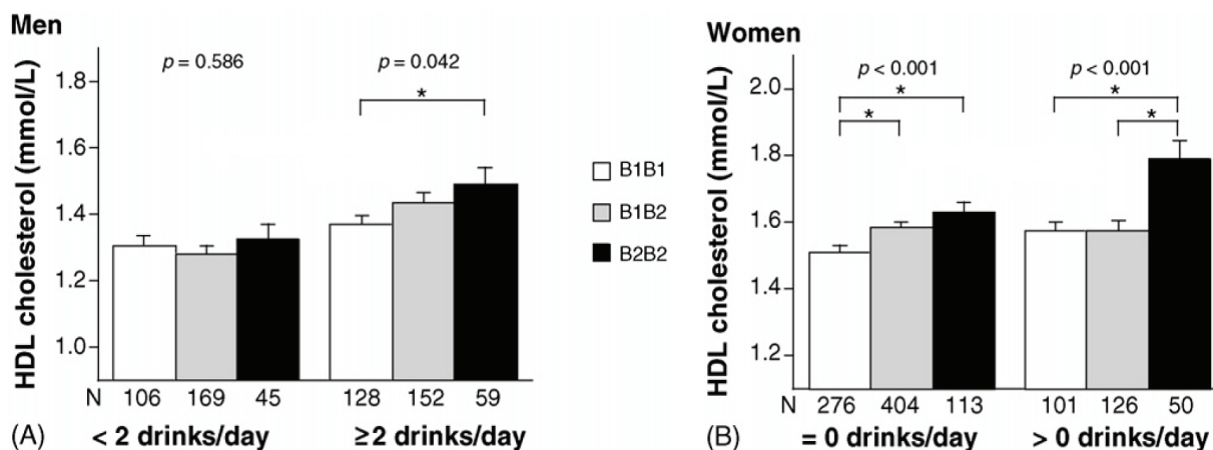


Figure (14) : Taux moyen de la concentration de cholestérol HDL ($\pm$ SE) en fonction de l'interaction entre le polymorphisme TaqIB du gène CETP et la consommation d'alcool chez les hommes (A) et les femmes (B) (1 drink d'alcool = 11,5 g d'éthanol). La concentration du cholestérol HDL a été ajusté sur : âge, rapport taille/hanche, tabagisme, cholestérol non-HDL et triglycérides. Pour comparer les valeurs de cholestérol HDL entre les trois groupes de génotype du polymorphisme TaqIB du CETP, un test ANOVA a été utilisé (d'après (Tsujita et al. 2007)).

5.2.2. Interaction gène / gène

Au niveau d'un gène l'effet d'un même polymorphisme peut être variable en fonction du terrain génétique conféré par la présence d'autres polymorphismes dans le même gène et/ou dans d'autres gènes. Ce qui montre bien la nécessité, pour ces cas précis, de considérer non pas les SNPs mais les haplotypes (Tregouet et al. 2002) .

5.2.2.1. Interaction entre le gène PPAR γ et le gène ADRB3

Les récepteurs adrénergiques β 3 (ADRB3) jouent un rôle dans la régulation du métabolisme de base et de la lipolyse (Emorine et al. 1994).

Ochoa et al. (Ochoa et al. 2004) ont montré l'existence d'une interaction entre le polymorphisme Pro12Ala du gène PPAR γ 2 et le polymorphisme Trp64Arg du gène ADRB3 en ce qui concerne l'obésité chez les enfants et les adolescents espagnols. Après ajustement sur l'histoire familiale de l'obésité, les auteurs ont observé que les porteurs de l'allèle Ala du polymorphisme Pro12Ala du

gène PPAR γ 2 et de l'allèle Arg du polymorphisme Trp64Arg du gène ADRB3 sont 20 fois plus susceptibles d'être obèses que les autres individus (Odds ratio OR=19,5). Ce qui suggère une synergie entre ces deux polymorphismes sur le risque de l'obésité.

Hsueh et al. (Hsueh et al. 2001) avaient aussi mis en évidence une interaction entre ces deux polymorphismes dans une population mexicaine où ces deux polymorphismes étaient responsables de 2-3% de la variation interindividuelle de l'IMC, de l'insulinémie et de la leptinémie.

5.2.2.2. Interaction entre le gène ADRB3 et le gène MTTP

La protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTTP) "microsomal triglycerides transfer protein" permet l'enrichissement en lipides des lipoprotéines synthétisées par l'hépatocyte et l'entérocyte. L'absence d'activité de cette protéine conduit au syndrome d'abêtalipoprotéinémie qui est caractérisé par l'absence de sécrétion intestinale et hépatique des lipoprotéines contenant l'apoB (Kane J 1989). Ainsi, aucune lipoprotéine riche en apoB n'est détectable dans le plasma, qu'il s'agisse des chylomicrons d'origine intestinale contenant l'apoB48, ou des VLDL d'origine hépatique contenant l'apoB100.

Ueno et al. (Ueno et al. 2007) ont rapporté que les porteurs Arg du polymorphisme Trp64Arg du gène ADRB3 possèdent une triglycéridémie, une glycémie et un score de Homa (modèle de prédiction qui permet une évaluation quantitative de l'insulinorésistance) à jeun et une triglycéridémie postprandiale significativement plus élevés que les homozygotes Trp. Alors que les porteurs de l'allèle T du polymorphisme -164T/G du gène MTTP ont une glycémie et un score de Homa à jeun et une triglycéridémie postprandiale significativement moins élevés que les homozygotes pour l'allele G. Mais quand les auteurs ont évalué l'interaction entre ces deux polymorphismes sur les paramètres mesurés, parmi les quatre génotypes TT/ArgArg, TT/ArgTrp, TG/ArgArg et TG/ArgTrp, seul le génotype TT/ArgTrp présentait une triglycéridémie postprandiale et une glycémie à jeun significativement plus élevées que les autres. (Ueno et al. 2007).

5.2.2.3. Interaction entre le gène CETP et le gène ApoE

L'apoE est l'apolipoprotéine majeure des lipoprotéines de densité intermédiaire ou faible. Elle constitue 20% des protéines des VLDL et 2% des protéines des HDL. Elle est un ligand naturel pour le LDLR et pour le récepteur LRP (LDL Receptor Related Protein), facilitant la clairance hépatique des LDL, des LRT et leurs remnants.

L'apoE est polymorphe. Trois allèles $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$, sont observés dans les populations (Davignon et al. 1988). Ils résultent de transitions Cys→ Arg au niveau des résidus 112 et 158, en modifiant le site de restriction pour l'enzyme Hha1, ce qui détermine 3 isoformes : $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$.

J. V. Sorli et al. (Sorli et al. 2006) ont étudié l'existence éventuelle d'une interaction entre le polymorphisme epsilon ApoE et celui de la CETP (Taq1B) vis à vis de la concentration en cholestérol HDL. Ainsi, ils ont observé que l'effet du polymorphisme epsilon de l'ApoE sur la concentration en cholestérol HDL dépendait du polymorphisme Taq1B de la CETP. Plus précisément, la concentration en cholestérol HDL sera la plus élevée chez les porteurs de l'allèle B2 du polymorphisme CETP qui possèdent aussi le génotype $\epsilon 4$ ($\epsilon 3/\epsilon 4$ ou $\epsilon 4/\epsilon 4$) du polymorphisme epsilon de l'ApoE. Elle sera la moins élevée chez les homozygotes pour l'allèle B1 du polymorphisme CETP qui possèdent aussi le génotype $\epsilon 4$ du polymorphisme epsilon de l'ApoE (Figure 15).

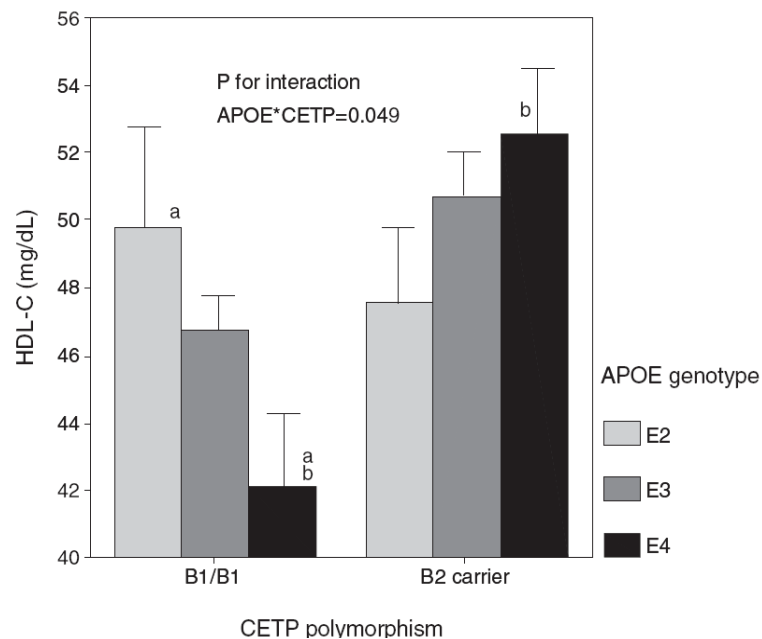


Figure (15) : Taux moyen de la concentration de cholestérol HDL ($\pm$ SE) en fonction de l'interaction entre le polymorphisme epsilon de l'ApoE et le polymorphisme Taq1B de la CETP chez 159 hommes et 343 femmes. La concentration du cholestérol HDL a été ajustée pour le sexe, l'âge, l'IMC, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique et la triglycéridémie. L'interaction entre les deux polymorphismes a été faite par un modèle de régression multivarié. Les valeurs marquées par les mêmes lettres sont significativement différentes ($P < 0,05$) (d'après (Sorli et al. 2006)).

II. OBJECTIFS DE L'ETUDE

1. Etude Médi-RIVAGE

Nous avons utilisé les données obtenues au cours de l'étude Medi-RIVAGE. L'étude Médi-RIVAGE est une étude d'intervention primaire, dont le but a été de comparer les effets de deux régimes alimentaires chez des sujets sains possédant au moins un facteur de risque cardio-vasculaire correspondant aux critères d'inclusion de l'étude. Le régime était soit un régime type Méditerranéen (MED), dans lequel 35% de l'AET est représenté par des lipides dont 50% d'AGMI, 25% d'AGS et 25% d'AGPI. Soit le régime était dérivé des conseils de l'American Heart Association (AHA), avec 30% de l'AET représenté par des lipides de répartition équivalente pour chaque classe d'acides gras. 88 sujets ont suivi le régime MED, 81 sujets le régime AHA pendant 3 mois.

2. Objectifs

Le traitement statistique des résultats a montré que les deux régimes (MED et AHA) conduisaient à une amélioration de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire (cholestérol total, LRT-cholestérol, triglycérides, LRT-triglycérides, apoB, glucose, insuline et score de Homa) et que l'effet de ces deux régimes sur les paramètres ; cholestérol total, cholestérol HDL, cholestérol LDL, LRT-cholestérol, triglycérides, LRT-triglycérides, apoB, apoA1, apoE, glucose, insuline et score de Homa, n'était pas significativement différent (Vincent-Baudry et al. 2005).

Dans la mesure où un effet régime n'a pas pu être mis en évidence, les deux groupes de régimes ont été regroupés afin d'augmenter l'effectif et de réaliser l'étude actuelle dont les buts étaient:

- Etudier l'interaction entre les polymorphismes génétiques: ApoB-516C/T, epsilon ApoE:ε2/ε3/ε4 et ApoE-219G/T et certains facteurs métaboliques (cités ci-dessus) du risque cardio-vasculaire.
- Etudier l'effet de l'interaction entre le polymorphisme -516C/T d'apoB et le régime alimentaire, suivi pendant trois mois, sur ces facteurs de risque cardio-vasculaire.

3. Choix des gènes étudiés

Le choix des gènes a été fait par l'approche « gène candidat », où les gènes choisis sont pris parmi des gènes qui sont impliqués dans la physiopathologie de la maladie étudiée par l'utilisation de modèles animaux ou cellulaires ou par des études antérieures.

3.1. Apolipoprotéine B (ApoB)

L'apolipoprotéine B est une glycoprotéine de poids moléculaire 549 kDa dont la séquence comporte 4536 acides aminés. Elle joue à la fois un rôle structural pour la synthèse et la sécrétion des lipoprotéines (assemblage des CM dans l'intestin et des VLDL dans le foie), mais aussi fonctionnel pour leur catabolisme (ligand des récepteurs aux LDL) (Young 1990).

Dans l'intestin humain, l'apoB subit le phénomène d'« RNA editing » au niveau de la base 6666 causé par une substitution d'un C par un U entraînant l'apparition d'un codon stop. La traduction de l'ARNm ainsi édité conduit à la formation de l'apoB48. L'apoB48 correspond donc aux 2152 acides aminés de la partie N-terminale de l'apoB.

La plupart des travaux sur les mutations de l'apoB ont été ciblés sur les mutations qui peuvent affecter l'interaction entre les lipoprotéines contenant l'apoB et leurs récepteurs cellulaires (Rantala et al. 2000). Ainsi, de nombreuses études ont été réalisées sur des polymorphismes à l'intérieur de la séquence du gène de l'ApoB dont les principaux sont : *SpIns/Del* (exon1), *XbaI* (exon 26) et *EcoRI* (exon 29) (Chiodini et al. 2003). Une association entre les polymorphismes *SpIns/Del* et *EcoRI* et le risque de MCV a été mise en évidence.

Une cause non négligeable d'hypercholestérolémie est aussi la surproduction de lipoprotéines contenant l'apoB (Venkatesan et al. 1993). Des études ont montré que les taux hépatiques d'ARNm de l'ApoB peuvent varier, bien que l'amplitude de cette variation soit faible. Une corrélation positive existe entre le niveau d'ARNm de l'ApoB et la sécrétion de l'ApoB (Dashti 1992; Zhang et al. 1993) suggérant que le taux de synthèse de l'ApoB peut influencer la sécrétion des VLDL. En 1999, Van't Hooft et al. ont mis en évidence un polymorphisme sur le promoteur du gène de l'ApoB (van 't Hooft et al. 1999). Il s'agit d'une mutation en -516 du C→T. Cette mutation influence le taux de transcription du gène de l'ApoB dans le foie et est associé avec une augmentation du taux de cholestérol LDL dans le plasma chez l'homme. Ce polymorphisme est un des polymorphismes que nous avons testé dans notre étude.

3.2. Apolipoprotéine E (ApoE)

Le gène de l'ApoE est situé à l'extrémité centromérique du cluster E-CI-CII du chromosome 19 (Myklebost and Rogne 1988). C'est un petit gène de 3597bp, qui a la structure 4 exons / 3 introns des gènes d'apolipoprotéines (Das et al. 1985).

L'apolipoprotéine E comporte 299 acides aminés, son poids moléculaire est de 34 kDa. Exprimée principalement par le foie, c'est l'apolipoprotéine majeure des lipoprotéines de densité intermédiaire ou basse. Elle constitue 20% des protéines des VLDL et 2% des protéines des HDL. Elle est le ligand naturel du récepteur LDL pour lequel son affinité est plus forte que celle de l'Apo B.

Elle est aussi le ligand du LRP pour l'endocytose des LRT, facilitant la clairance hépatique des LDL, des LRT et leurs remnants. Enfin, elle stimule l'activité de la lipase hépatique sur les particules HDL, favorisant ainsi le recyclage de particules HDL natives (Barrans et al. 1994; Thuren et al. 1992). Le rôle anti-athérogène de l'ApoE a été montré chez les animaux transgéniques. Les souris transgéniques sur-exprimant l'ApoE ont un catabolisme accéléré des LRT et sont résistantes à l'athérosclérose induite par le régime athérogène (Shimano et al. 1992), alors que les souris « knock-out » (Plump et al. 1992; Zhang et al. 1992) ou transgéniques pour une mutation délétère de l'ApoE (van den Maagdenberg et al. 1993) sont hyperlipidémiques et spontanément susceptibles à l'athérosclérose, avec des lésions artérielles qui reproduisent celles observées au cours de la pathologie humaine (Nakashima et al. 1994; Reddick et al. 1994).

3.2.1. Polymorphisme epsilon ApoE: $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$

Le gène de l'ApoE est polymorphe. Trois allèles majeurs $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$, sont observés dans les populations (Davignon et al. 1988). Ils résultent de transitions Cys→Arg au niveau des résidus 112 et 158, ce qui détermine 3 isoformes : $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$ (**Figure 16**). Ces transitions modifient les sites de restriction de l'enzyme HhaI, de telle sorte qu'un génotypage direct est possible par PCR suivi de RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)(Hixson and Vernier 1990) . Chez l'homme, l'isoforme $\epsilon 3$ est la plus fréquente (78%), l'isoforme $\epsilon 4$ est la deuxième en fréquence (14%), et l'isoforme $\epsilon 2$ est la plus rare (8%).

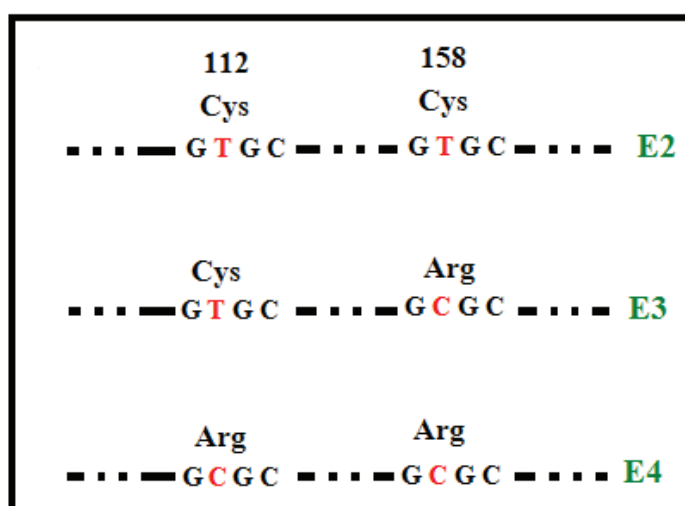


Figure (16): Polymorphisme epsilon de l'ApoE. La séquence des résidus 112 et 158 est variable suivant les individus, déterminant 3 isoformes : $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$. Ces changements sont déterminés par une substitution nucléotidique qui perturbe le clivage de l'ADN par l'enzyme de restriction HhaI (dont le site de coupure est GCGC).

Il existe une affinité croissante de $\epsilon 2$ à $\epsilon 4$ pour le récepteur LDL, générant un métabolisme croissant des particules riche en ApoE (Utermann 1987). Ainsi les sujets $\epsilon 2/\epsilon 2$ auront les remnants des LRT moins bien épurés par le récepteur LDL que les sujets $\epsilon 4/\epsilon 4$, les sujets $\epsilon 3/\epsilon 3$ ayant un profil intermédiaire. Lorsque l'on examine les variations lipidiques à l'échelle des populations, le génotype $\epsilon 2/\epsilon 2$ est associé avec des cholestérolémies les plus basses et le génotype $\epsilon 4/\epsilon 4$ avec des cholestérolémies les plus élevées, l'inverse étant observé pour la triglycéridémie et ce, quelle que soit la population (Davignon et al. 1988; Hallman et al. 1991). L'explication est que l'afflux intra-hépatique de cholestérol diminue l'expression du récepteur LDL. Les sujets $\epsilon 2/\epsilon 2$ qui ne peuvent épurier les remnants des LRT que par la voie du récepteur des LRT, ne présenteront pas cette inhibition et présenteront donc une augmentation du catabolisme des LDL (**Figure 17**). Ces différences inter-individuelles des profils lipidiques associées aux isoformes d'ApoE, bien que minimales, pourraient cependant contribuer à 10% de la variation des taux de cholestérol dans les populations (Davignon et al. 1988).

Le polymorphisme epsilon ApoE est impliqué dans des maladies multifactorielles. L'isoforme $\epsilon 4$ serait préférentiellement associée au risque cardio-vasculaire (Davignon et al. 1988; van Bockxmeer and Mamotte 1992), donnée observée dans diverses populations. Cette observation est en accord avec la modification du profil lipidique associée à l'isoforme $\epsilon 4$.

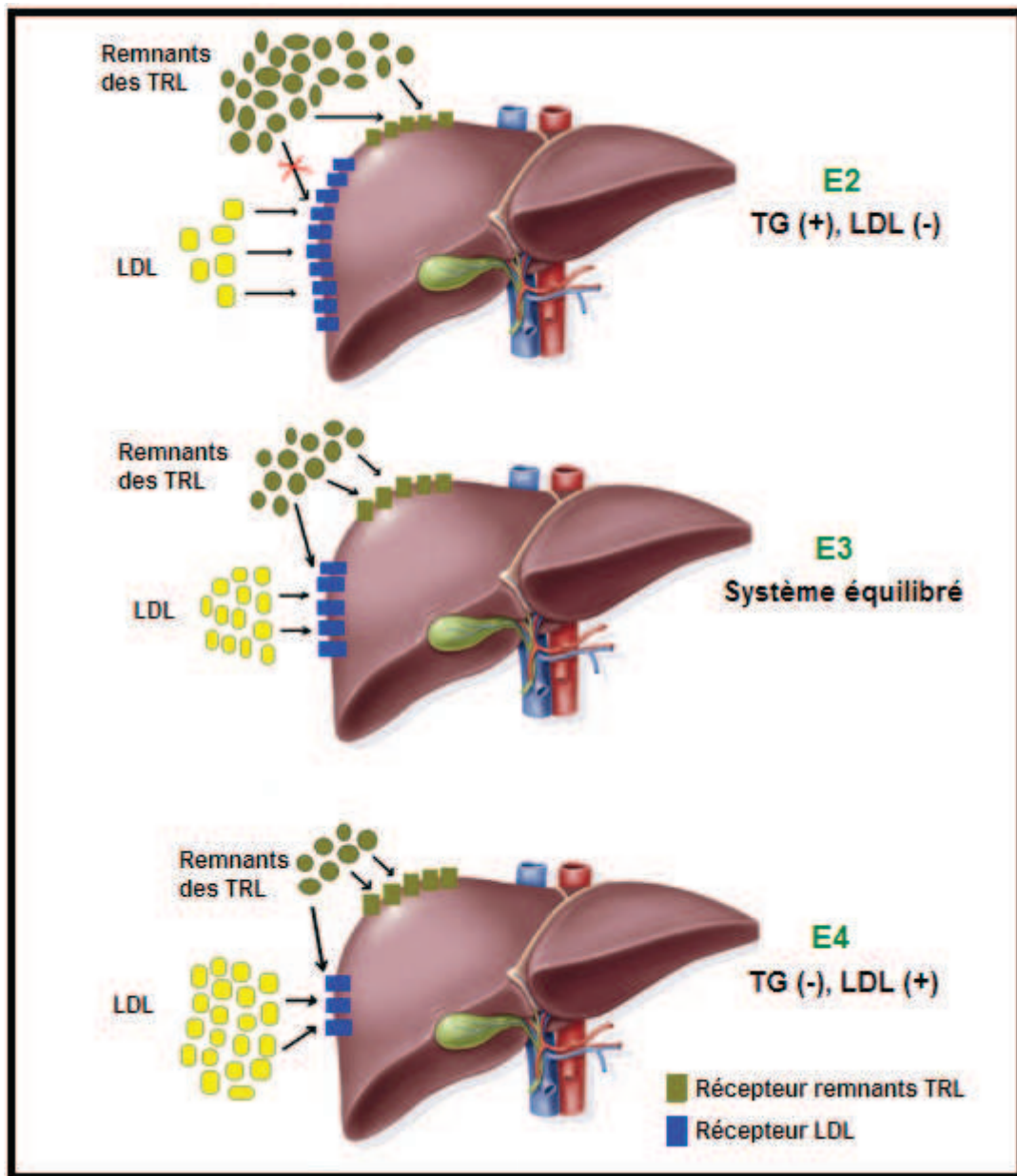


Figure (17) : Effet des isoformes de l'ApoE sur le métabolisme des lipoprotéines. Les remnants des LRT peuvent être métabolisés au niveau du foie par deux types de récepteurs, les récepteurs LRT et les récepteurs LDL. Les sujets porteurs de l'isoforme $\epsilon 2$ sont incapables d'épurer ces remnants par la voie du récepteur LDL. La diminution de l'afflux de cholestérol qui en découle stimule l'expression des récepteurs LDL et, par voie de conséquence, le catabolisme des LDL, d'où une tendance à l'hypocholestérolémie. Les remnants sont épurés plus lentement, ce qui explique l'augmentation de la triglycéridémie. Les sujets porteurs de l'isoforme $\epsilon 4$ catabolisent plus facilement les remnants notamment par la voie du récepteur LDL. L'afflux de cholestérol intracellulaire réprime l'expression des récepteurs LDL. Les LDL s'accumulent, d'où une tendance à l'hypercholestérolémie et à une diminution de la triglycéridémie. Dans le cas de l'isoforme $\epsilon 3$, le système est équilibré (adapté de (Benlian P 1996), refaite).

3.2.2. Polymorphisme ApoE -219G/T

Un polymorphisme G/T dans la région du promoteur du gène de l'ApoE a été identifié en position -219 (Artiga et al. 1998). Dans cette étude, les auteurs ont montré que ce polymorphisme modulait l'activité transcriptionnelle du gène ApoE. Plus particulièrement que l'allèle G était associé à une activité transcriptionnelle plus importante que celle associée à l'allèle T, probablement en rapport avec une modulation de fixation des facteurs nucléaires sur le promoteur (Artiga et al. 1998). Par la suite, une autre étude a montré que ce polymorphisme modulait aussi la concentration plasmatique d'ApoE (Lambert et al. 2000). Dans cette dernière étude, une association entre ce polymorphisme et les MCV a aussi été observée (Lambert et al. 2000; Viitanen et al. 2001). Chez des individus de sexe masculin homozygotes epsilon 3 (afin d'éliminer un effet du polymorphisme epsilon de l'ApoE), les auteurs ont montré que la lipidémie postprandiale associée au génotype TT du polymorphisme -219G/T d'ApoE était plus élevée que celle associée aux autres génotypes de ce polymorphisme (Moreno et al. 2003). Dans une autre étude faite également sur des individus homozygotes epsilon 3, l'insulinorésistance était plus élevée chez les porteurs T du polymorphisme -219G/T de l'ApoE que chez les homozygotes G. De plus, seuls les porteurs G ont amélioré leur insulinorésistance après avoir suivi un régime riche en AGMI ou en glucides (Moreno et al. 2005). Ces résultats montrent bien que le polymorphisme -219G/T de l'ApoE peut moduler certains facteurs de risque cardio-vasculaire.

III. MATERIELS ET METHODES

1. Sujets

Les sujets ont été recrutés après examens clinique et biologique, parmi des individus présentant un risque cardio-vasculaire modéré, consultants au Centre de Détection et de Prévention de l'athérosclérose (CDPA) du Centre Hospitalo-Universitaire de la Timone à Marseille. Les sujets devaient présenter au moins un des critères d'inclusion listés dans le **Tableau (6)**. Les individus sous traitement hypoglycémiant ont été exclus. Au total, 169 sujets adultes (100 femmes et 69 hommes) ont été recrutés. Le score moyen de Framingham pour la population totale dans cet échantillon était de 5.93 ± 3.17 et l'âge moyen de 51 ± 10 ans.

Tableau (6) : Critères d'inclusion dans l'étude.

Facteur de risque	Fourchette de valeur
Cholestérolémie à jeûn	6.5 – 7.7 mmol/L
Triglycéridémie à jeûn	2.1 – 4.6 mmol/L
Glycémie à jeûn	6.1 – 6.9 mmol/L
IMC (Indice de Masse Corporelle)	$> 27 \text{ kg/m}^2$
Tabac	Au moins 5 cigarettes par jour pendant la dernière année.
Sédentarité	Sédentarité dans le travail. Pas d'activité physique dans les loisirs.
Antécédent de MCV	Oui (au moins un parent direct)
Hypertension artérielle	Pression Systolique : 140 – 180 mmHg Pression Diastolique : 90 – 105 mmHg

2. Recommandations alimentaire et examens biologiques

Le **tableau (7)** décrit les caractéristiques du régime en terme d'énergie et d'aliments.

Les diététiciennes attachées à l'étude ont calculé la taille des portions en fonction de l'IMC et de l'activité physique de chaque sujet. Lorsque l'IMC était supérieur à 25 kg/m^2 , une restriction calorique de 30% était conseillée.

Tableau (7) : caractéristiques du régime en terme d'énergie et d'aliments.

Aliment ou nutriment	% d'AET (apport énergétique total)
Glucide	50 – 55% Principalement glucides complexes
Protéine	12 – 15% Protéine animale / Protéine végétale ≥ 1
Lipides	30 – 35%
AGS	8 – 10%
AGPI	8 – 10%
AGMI	12 – 15%
Cholestérol	<300 mg
Fibres	> 20 g
Alcool	$\leq 7\%$ (chez les hommes) $\leq 4\%$ (chez les femmes)

Concernant les glucides, le conseil était de consommer principalement des glucides complexes. Le pain complet ainsi que les autres formes de céréales complètes étaient autorisées sans limites quantitatives de même que le riz, les pâtes, les légumineuses et les pommes de terre. Mais le miel, la confiture, le chocolat et les autres sucres rapides étaient fortement déconseillés.

Parmi les lipides, l'huile d'olive était pratiquement la source essentielle de lipides ajoutés, les produits laitiers écrémés étaient recommandés alors que les graisses animales (beurre, crème, etc...) devaient être limitées.

Le poisson devait être consommé 2- 4 fois par semaine. La volaille était préférée à la viande rouge, les abats étaient interdits.

Il était aussi conseillé de consommer des légumes et des fruits 3 fois par jour, crus ou cuit, frais ou secs, avec une préférence pour les produits de saison.

Deux verres de vin (rouge de préférence) étaient acceptés pour les hommes, un pour les femmes (à l'exception des sujets hyper-triglycéridémiques pour lesquels l'alcool était déconseillé).

L'enquête alimentaire était faite par une diététicienne avec un questionnaire de rappel sur 3 jours. 2 ou 3 rappels de 24h étaient également effectués par des « appels téléphoniques surprises » en cours de régime. Le calcul de la quantité des aliments ingérés a été fait à l'aide du logiciel GENI (Micro6, Nancy, France) dont les données sont basées sur la table de composition française REGAL (Favier 1995).

Le **Tableau (8)** résume les examens médicaux et biologiques effectués et les marqueurs nutritionnels étudiés pour s'assurer du bon suivi du régime.

Un repas test standard a été utilisé pour l'étude postprandiale : biscottes (6), margarine (40g), sucre (10g), jambon (30g), thé ou du café, et 50000 UI de Rétinyl Palmitate sous forme de gélule.

Tableau (8) : Examens cliniques et biologiques à l'inclusion et après 3 mois de régime.

	Mesures à jeûn	Mesures en postprandial (2h30 et 5h00 après un repas test)
Examens médicaux	Epaisseur intima-media	
	Indice de Masse Corporelle (IMC)	
	Rapport Taille/Hanche (RTH)	
	Pression Artérielle Systolique (PAS)	
	Pression Artérielle Diastolique (PAD)	
Marqueurs biologiques	Cholestérol total	
	Cholestérol HDL	
	Cholestérol LDL	
	Triglycérides	Triglycérides
	Glucose	Glucose (2h)
	Insuline	Insuline (2h)
	Homocystéine	
	LRT-C, LRT-TG, LRT-PL	LRT-C, LRT-TG, LRT-PL
	ApoAI, ApoB, ApoB48, ApoCIII, ApoE PAI-1, tPA, Fibrinogène	ApoB48
Marqueurs nutritionnels	Acides gras plasmatiques	
	Caroténoïdes	
	Composants phénoliques	
	Acide folique	
	Vitamine B12	
		Rétinyl Palmitate

3. Le score de Framingham

Le modèle de l'étude de Framingham a été appliqué aux individus âgés de 30 à 74 ans pour la mise en place d'un score prédictif de MCV à 10 ans (Wilson et al. 1998). Ce score est calculé en fonction de la pression artérielle, le taux de cholestérol total et le cholestérol HDL, en tenant compte de l'âge, de la consommation de tabac et des antécédents de diabète. Pour chaque sujet, des points sont assignés à chaque facteur de risque (cholestérol total (ou LDL), cholestérol HDL et pression artérielle systolique et diastolique) selon la catégorie d'âge, le tabagisme et le diabète. Plus le total des points obtenus était faible et moins le risque de MCV sur 10 ans était important. Le détail du calcul de ce score est détaillé dans la **Figure (18)** pour les hommes et la **Figure (19)** pour les femmes (Wilson et al. 1998).

Étape 1 : Age

Années	Points LDL-C	Points chol tot
30 - 34	-1	-1
35 - 39	0	0
40 - 44	1	1
45 - 49	2	2
50 - 54	3	3
55 - 59	4	4
60 - 64	5	5
65 - 69	6	6
70 - 74	7	7

Étape 2 : LDL-C ou cholestérol total

LDL-C		
(mg/dL)	(mmol/L)	Points LDL-C
< 100	< 2.59	-3
100 - 129	2.60 - 3.36	0
130 - 159	3.37 - 4.14	0
160 - 190	4.15 - 4.92	1
≥ 190	≥ 4.92	2

OU

Chol. tot.		
(mg/dL)	(mmol/L)	Points chol tot
< 160	< 4.14	-3
160 - 199	4.15 - 5.17	0
200 - 239	5.18 - 6.21	1
240 - 279	6.22 - 7.24	2
≥ 280	≥ 7.25	3

Étape 3 : HDL-C

HDL-C			
(mg/dL)	(mmol/L)	Points LDL-C	Points chol tot
<35	<0.90	2	2
35 - 44	0.91 - 1.16	1	1
45 - 49	1.17 - 1.29	0	0
50 - 59	1.30 - 1.55	0	0
≥ 60	≥ 1.56	-1	-2

Étape 4 : Pression artérielle (mmHg)

Systolique	Diastolique				
	< 80	80 - 84	85 - 89	90 - 99	≥ 100
< 120	0 (0)				
120 - 129		0 (0)			
130 - 139			1 (1)		
140 - 159				2 (2)	
≥ 160					3 (3)

NB : Lorsque la pression systolique et diastolique donnent un nombre de points différents, choisir le point le plus élevé.

Étape 5 : Diabète

	Points LDL-C	Points chol tot
Non	0	0
Oui	2	2

NB : oui, si traitement par insuline ou hypoglycémiant oral ou glycémie à jeun > 7 mmol/L (1.26 g/L) ou glycémie post prandiale > 11 mmol/L (1.98 g/L).

Échelle de risque
Risque très bas
Risque bas
Risque modéré
Risque élevé
Risque très élevé

Étape 6 : Tabac

	Points LDL-C	Points chol tot
Non	0	0
Oui	2	2

NB : oui si patient fumeur régulier 1 cigarette/j actuellement ou ayant arrêté depuis moins de 1 an.

Étape 7 : Somme des points

Étape 1	Age	
Étape 2	LDL ou chol tot	
Étape 3	HDL	
Étape 4	Pression artérielle	
Étape 5	Diabète	
Étape 6	Tabac	
Points totaux		

Étape 8 : estimer le risque coronarien à 10 ans (%) à partir du total de points

Points totaux (LDL-C)		Points totaux (chol tot)	
Total	RCV (%)	Total	RCV (%)
< -3	1		
-2	2		
-1	2	<-1	2
0	3	0	3
1	4	1	3
2	4	2	4
3	6	3	5
4	7	4	7
5	9	5	8
6	11	6	10
7	14	7	13
8	18	8	16
9	22	9	20
10	27	10	25
11	33	11	31
12	40	12	37
13	47	13	45
≥ 14	≥ 56	≥ 14	≥ 53

Étape 9 : Comparaison avec une personne de même âge

Age (année)	Dans la moyenne	Sans facteurs de risque
30 - 34	3 %	2 %
35 - 39	5 %	3 %
40 - 44	7 %	4 %
45 - 49	11 %	4 %
50 - 54	14 %	6 %
55 - 59	16 %	7 %
60 - 64	21 %	9 %
65 - 69	25 %	11 %
70 - 74	30 %	14 %

Figure (18) : Modèle de Framingham appliqué aux hommes (d'après (Wilson et al. 1998)).

Étape 1 : Age

Années	Points LDL-C	Points chol tot
30 - 34	-9	-9
35 - 39	-4	-4
40 - 44	0	0
45 - 49	3	3
50 - 54	6	6
55 - 59	7	7
60 - 64	8	8
65 - 69	8	8
70 - 74	8	8

Étape 2 : LDL-C ou cholestérol total

LDL-C		
(mg/dL)	(mmol/L)	Points LDL-C
< 100	< 2.59	-2
100 - 129	2.60 - 3.36	0
130 - 159	3.37 - 4.14	0
160 - 190	4.15 - 4.92	2
≥ 190	≥ 4.92	2

OU

Chol. tot.		
(mg/dL)	(mmol/L)	Points chol tot
< 160	< 4.14	-2
160 - 199	4.15 - 5.17	0
200 - 239	5.18 - 6.21	1
240 - 279	6.22 - 7.24	1
≥ 280	≥ 7.25	3

Étape 3 : HDL-C

HDL-C			
(mg/dL)	(mmol/L)	Points LDL-C	Points chol tot
<35	<0.90	5	5
35 - 44	0.91 - 1.16	2	2
45 - 49	1.17 - 1.29	1	1
50 - 59	1.30 - 1.55	0	0
≥ 60	≥ 1.56	-2	-3

Étape 4 : Pression artérielle (mmHg)

Systolique	Diastolique				
	< 80	80 - 84	85 - 89	90 - 99	≥ 100
< 120	-3 (-3)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)
120 - 129					
130 - 139					
140 - 159					
≥ 160					

NB : Lorsque la pression systolique et diastolique donnent un nombre de points différents, choisir le point le plus élevé.

Étape 5 : Diabète

	Points LDL-C	Points chol tot
Non	0	0
Oui	4	4

NB : oui, si traitement par insuline ou hypoglycémiant oral ou glycémie à jeun > 7 mmol/L (1.26 g/L ou glycémie post prandiale > 11 mmol/L (1.98 g/L).

Échelle de risque
Risque très bas
Risque bas
Risque modéré
Risque élevé
Risque très élevé

Étape 6 : Tabac

	Points LDL-C	Points chol tot
Non	0	0
Oui	2	2

NB : oui si patient fumeur régulier 1 cigarette/j actuellement ou ayant arrêté depuis moins de 1 an.

Étape 7 : somme des points

Étape 1	Age	
Étape 2	LDL ou chol tot	
Étape 3	HDL	
Étape 4	Pression artérielle	
Étape 5	Diabète	
Étape 6	Tabac	
Points totaux		

Étape 8 : Estimer le risque coronarien à 10 ans (%) à partir du total de points

Points totaux (LDL-C)		Points totaux (chol tot)	
Total	RCV (%)	Total	RCV (%)
≤ -2	1	≤ -2	1
-1	2	-1	2
0	2	0	2
1	2	1	2
2	3	2	3
3	3	3	3
4	4	4	4
5	5	5	4
6	6	6	5
7	7	7	6
8	8	8	7
9	9	9	8
10	11	10	10
11	13	11	11
12	15	12	13
13	17	13	15
14	20	14	18
15	24	15	20
16	27	16	24
≥ 17	≥ 32	≥ 17	≥ 27

Étape 9 : Comparer avec une personne de même âge

Age (année)	Dans la moyenne	Sans facteurs de risque
30 - 34	<1 %	<1 %
35 - 39	1 %	1 %
40 - 44	2 %	2 %
45 - 49	5 %	3 %
50 - 54	8 %	5 %
55 - 59	12 %	7 %
60 - 64	12 %	8 %
65 - 69	13 %	8 %
70 - 74	14 %	8 %

Figure (19) : Modèle de Framingham appliqué aux femmes (d'après (Wilson et al. 1998)).

4. Le score de HOMA

La sécrétion d'insuline de base permet l'obtention d'un taux constant d'insuline qui reflète la sensibilité à l'insuline. Il a en effet été montré que l'insulinémie à jeun est un bon marqueur de l'insulinorésistance (Haffner et al. 1996). De plus, à partir de la glycémie (en mmol/L) et de l'insulinémie (en $\mu\text{U/mL}$) on peut calculer le score de HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) qui nous permet de prédire l'insulinorésistance (Matthews et al. 1985) :

Score de HOMA-IR = (glycémie (en mmol/L) x insulinémie (en $\mu\text{U/mL}$)) / 22.5.

Le dénominateur 22.5 est un facteur correspondant à une glycémie normale (4.5 mmol/L) multiplié par une insulinémie normale (5 $\mu\text{U/mL}$). Ainsi, une personne ayant une sensibilité à l'insuline normale aura un score de HOMA-IR égal à 1, et plus ce score sera élevé, plus l'insulinorésistance sera établie.

Il a été montré dans plusieurs études que le score de HOMA-IR est bien corrélé à la sensibilité à l'insuline estimée par d'autres méthodes (comme le clamp hyperinsulinémique euglycémique) (Radziuk 2000). Le score de HOMA-IR est efficace pour évaluer l'insulinorésistance chez des personnes ayant une intolérance au glucose ou un diabète modéré. En revanche, il est inapproprié pour les personnes présentant un dysfonctionnement du pancréas.

5. Génotypage

La technique de génotypage qui a été utilisée dans cette étude est la PCR suivie de RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism). Cette technique est basée sur la différence de taille des fragments générés après digestion par une enzyme de restriction. La première étape consiste en l'amplification par PCR (Polymerase Chain Reaction) de la région d'ADN génomique encadrant le SNP grâce à des amorces spécifiques. Pour chaque SNP, on choisit une enzyme de restriction qui permet de discriminer les allèles. Les produits de digestion sont déposés sur gel d'agarose ou d'acrylamide (selon la taille des fragments) et soumis à l'électrophorèse. Les fragments d'ADN sont révélés par bromure d'éthidium.

6. Analyse statistique

6.1. L'équilibre d'Hardy Weinberg

Pour chaque polymorphisme testé, il est nécessaire de vérifier que celui-ci respecte l'équilibre d'Hardy-Weinberg dans la population étudiée. La loi d'Hardy-Weinberg stipule que, au sein d'une très grande population dans laquelle les mariages entre individus se font au hasard (panmixie), et

qui ne connaît ni migration, ni sélection naturelle, les fréquences alléliques et génotypiques restent stables au fil des générations. Dans cette hypothèse, la loi d'Hardy-Weinberg permet de calculer les fréquences alléliques à partir de la mesure des fréquences génotypiques et inversement. Selon cette loi, si A1 et A2 sont les allèles d'un locus autosomique bi-allélique, de fréquence respective p et q (avec $q=1-p$), les fréquences des trois génotypes possibles A1A1, A1A2 et A2A2, sont respectivement p^2 , $2pq$ et q^2 . Une population dans laquelle la distribution génotypique observée est statistiquement compatible avec cette distribution théorique est dite en équilibre d'Hardy-Weinberg pour le locus considéré.

Pour vérifier qu'un polymorphisme respecte l'équilibre d'Hardy-Weinberg dans une population donnée, on utilise un test du χ^2 à 1 degré de liberté (ddl) qui permet de calculer l'écart entre les fréquences observées et les fréquences théoriques respectives des différents génotypes. Si cet écart est significatif, la distribution du polymorphisme dans la population ne respecte pas l'équilibre d'Hardy-Weinberg. La raison la plus fréquente d'une déviation de l'équilibre d'Hardy-Weinberg correspond à des erreurs de génotypage. Il peut également s'agir d'un biais de sélection de la population étudiée. En effet, la distribution d'un polymorphisme potentiellement impliqué dans des maladies modifiant la survie d'un individu peut ne pas respecter l'équilibre d'Hardy-Weinberg dans les populations les plus âgées.

6.2. Analyses statistiques utilisées dans l'étude

Les analyses statistiques ont été faites avec l'aide du logiciel "SAS statistical software" (SAS institute, Inc). Lorsque la distribution d'une variable ne suivait pas une loi normale, une transformation logarithmique a été utilisée pour améliorer la distribution. Cette transformation a été réalisée pour les valeurs individuelles des paramètres suivants : ApoB48, triglycérides, LRT-triglycérides, insuline, score de Homa et score de Framingham.

L'effet du génotype sur les paramètres à l'inclusion a été analysé avec un modèle linéaire généralisé univarié. L'interaction "génotype x sexe" a été testée systématiquement pour mettre en évidence si l'effet du génotype sur les paramètres étudiés pouvait être différent selon le sexe. Afin de savoir si la réponse au régime pouvait varier en fonction du génotype, l'effet du génotype sur la réponse au régime alimentaire a été analysé par utilisation d'un modèle linéaire généralisé en testant l'interaction "génotype x sexe x temps". Quand les interactions "génotype x sexe" et/ou "génotype x sexe x temps" étaient significatives, nous avons présenté les résultats séparément chez les hommes et chez les femmes à l'inclusion et/ou après les 3 mois de régime.

Avant d'analyser l'effet du génotype sur les paramètres étudiés, nous avons identifié les facteurs d'ajustement. Pour cela, l'effet des covariables qualitatives sur les paramètres étudiés a été testé

avec le modèle linéaire généralisé univarié. L'effet des covariables quantitatives sur les paramètres étudiés a été testé par corrélation linéaire. La covariable a été utilisée comme facteur d'ajustement quand son niveau de signification était inférieur à 0,05. L'âge a été systématiquement utilisé comme facteur d'ajustement à l'inclusion et après les 3 mois de régime. Les covariables qui ont été utilisées, selon les cas, comme facteurs d'ajustement sont : l'activité professionnelle (activité/retraite/inactivité), le traitement anti-hypertenseur (oui/non), le tabac (fumeur/ancien fumeur/ jamais fumé), le statut ménopausal chez les femmes (oui/non ou traitée), l'IMC, la consommation d'alcool (kJ/jour), la concentration d'apoB.

Enfin, l'effet du régime dans les différents groupes de génotypes a été évalué par une comparaison intragroupe entre les valeurs à l'inclusion et celles après les 3 mois de régime. Le "test t de Student pour échantillons appariés" a été utilisé pour les effectifs > 30 et le "test non paramétrique de Wilcoxon" pour les effectifs < 30 .

IV. RESULTATS ET DISCUSSION

1. Analyse du polymorphisme -516C/T de l'ApoB

1.1. Résultats

1.1.1. Distribution des génotypes

La fréquence des génotypes du polymorphisme -516C/T de l'ApoB était 0,53 pour CC, 0,39 pour C/T et 0,08 pour T/T. Cette distribution des génotypes n'était pas significativement différente de celle prévue par la loi de Hardy-Weinberg ($P = 0,75$).

1.1.2. Apport énergétique pendant le régime

L'apport énergétique exprimé en kJ/ kg poids corporel ne différait pas en fonction du sexe (**Figure 20**) ou en fonction des trois génotypes (**Figure 21**), à l'inclusion et après les trois mois de régime.

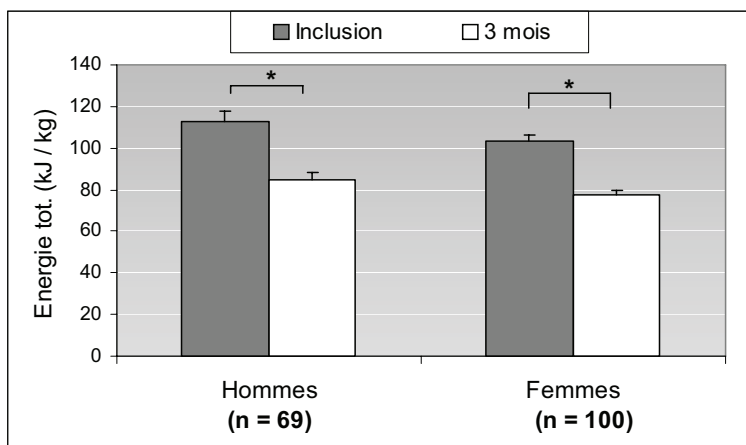
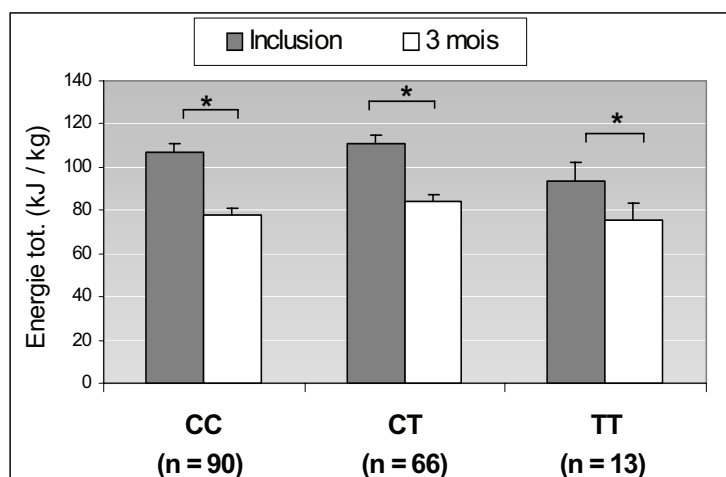


Figure (20) : Apport énergétique total à l'inclusion et après les 3 mois de régime chez les hommes et les femmes ; * $P < 0,05$

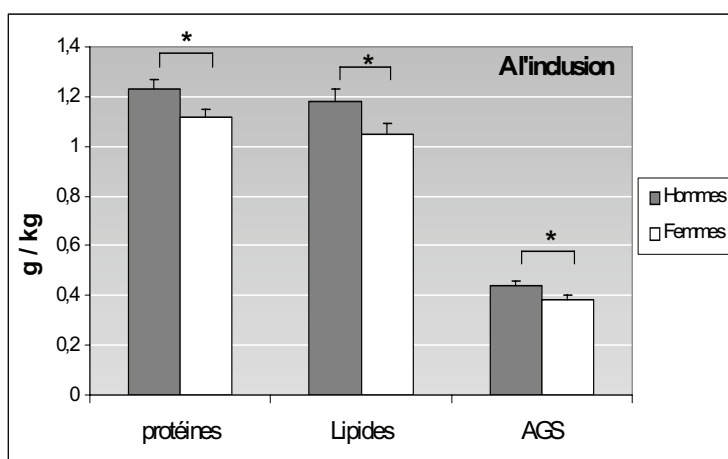
Par contre, on observe une diminution significative de l'apport énergétique total après les 3 mois de régime par rapport à celle mesurée à l'inclusion, aussi bien chez les hommes et les femmes (**Figure 20**), ainsi que pour les trois génotypes du polymorphisme (**Figure 21**).

Figure (21) : L'apport énergétique total à l'inclusion et après les 3 mois de régime en fonction du génotype de l'ApoB -516C/T ; * $P < 0,05$



Si l'on détaille l'apport alimentaire, on peut observer que l'ingestion de protéines, lipides et d'AGS étaient plus élevés à l'inclusion chez les hommes que chez les femmes (**Figure 22**), alors que les autres aliments étaient ingérés en quantité similaire pour les deux sexes.

Figure (22) : Apport en protéines, lipides et AGS chez les hommes et les femmes à l'inclusion; * $P < 0,05$



Après les 3 mois de régime, les hommes et les femmes ont significativement diminué leur apport alimentaire, portant surtout sur les lipides totaux et les AGS (**Figure 23**).

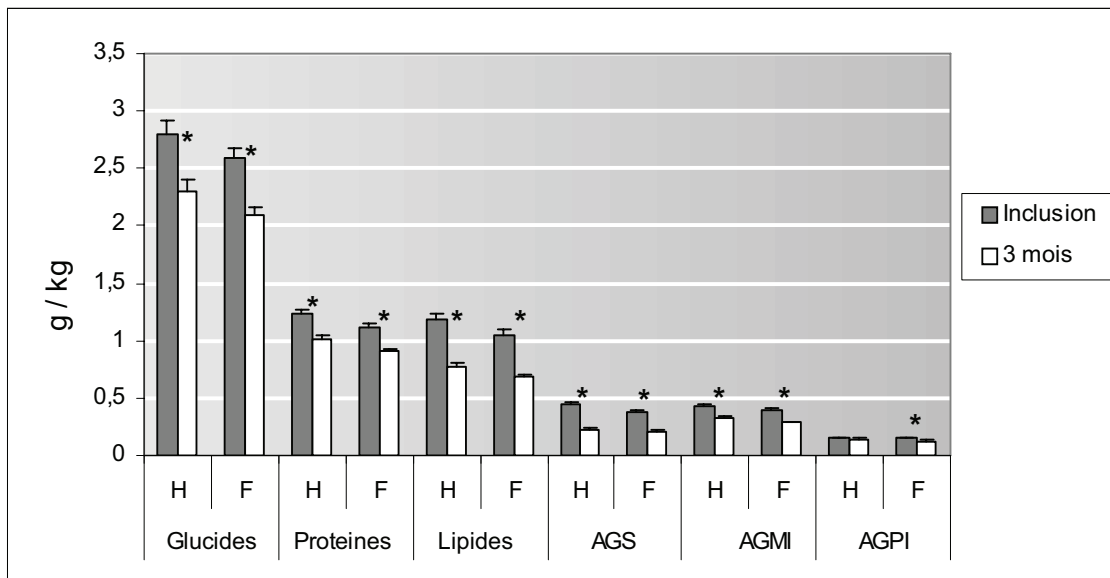


Figure (23) : Apports alimentaires chez les hommes (H) et les femmes (F) à l'inclusion et pendant les 3 mois de régime ; * $P < 0,05$

1.1.3. Analyse dans la population totale

Après les trois mois de régime nous avons observé que les participants ont amélioré les facteurs de risque cardio-vasculaire. En effet, l'IMC, la plupart des paramètres lipidiques et glucidiques ont significativement diminués (**Figure 24**).

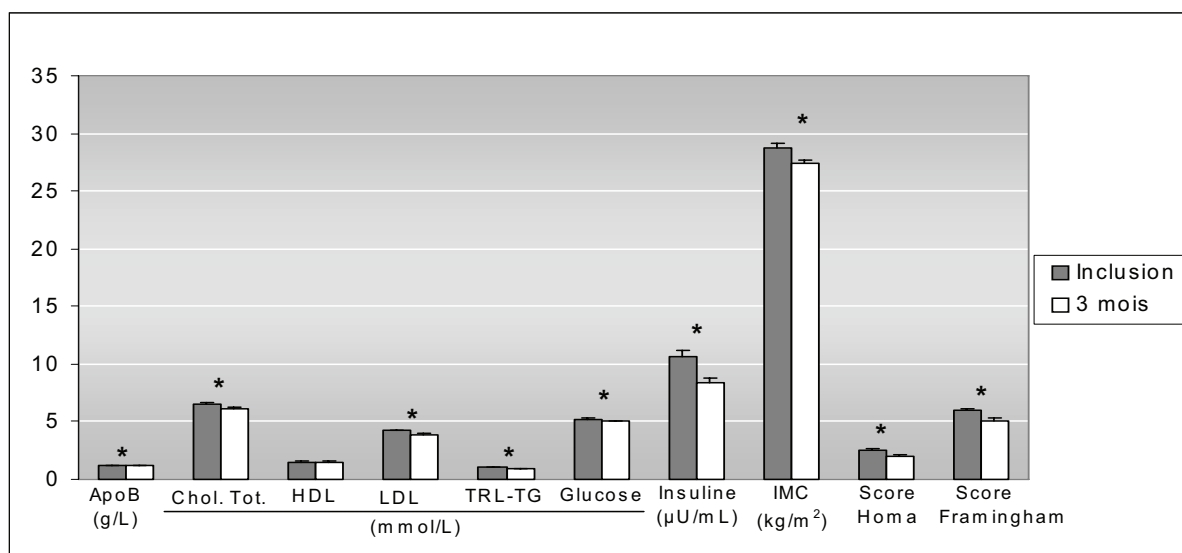


Figure (24) : Les facteurs de risque pour la population totale à l'inclusion et après 3 mois de régime ; * $P < 0,05$

1.1.4. Analyse en fonction des trois génotypes (CC, CT et TT)

Les paramètres biochimiques et anthropométriques à l'inclusion, n'étaient pas significativement différents en fonction du polymorphisme -516C/T d'ApoB (**Tableau 10**). L'interaction (gène x sexe) n'était pas non plus significative.

Tableau (10): Paramètres biochimiques à jeun en fonction du polymorphisme -516C/T d'ApoB^a

	population totale (n=169)	CC (n=90)	CT (n=66)	TT (n=13)	P ^b
ApoB (g/L)					
inclusion	1,24 ± 0,24	1,22 ± 0,22	1,27 ± 0,28	1,22 ± 0,18	0,629
3 mois	1,18 ± 0,24	1,17 ± 0,24	1,19 ± 0,25	1,24 ± 0,19	0,228
P ^c	<0,001	0,008	0,001	0,695	
Cholesterol total (mmol/L) ^{d, e}					
Inclusion	6,52 ± 0,96	6,50 ± 0,85	6,56 ± 1,13	6,49 ± 0,79	0,791
3 mois	6,13 ± 0,95	6,11 ± 0,89	6,06 ± 1,07	6,61 ± 0,51	0,036
P ^c	<0,001	<0,001	<0,001	0,529	
HDL cholesterol (mmol/L) ^{d, f}					
inclusion	1,53 ± 0,45	1,58 ± 0,46	1,48 ± 0,44	1,57 ± 0,36	0,904
3 mois	1,52 ± 0,45	1,55 ± 0,45	1,46 ± 0,47	1,60 ± 0,37	0,862
P ^c	0,443	0,480	0,632	0,441	
LDL cholesterol (mmol/L) ^{d, g}					
inclusion	4,24 ± 0,92	4,18 ± 0,81	4,33 ± 1,06	4,24 ± 0,83	0,616
3 mois	3,90 ± 0,77	3,86 ± 0,71	3,91 ± 0,88	4,24 ± 0,47	0,273
P ^c	<0,001	<0,001	<0,001	0,807	
Triglycerides (mmol/L) ^{d, f}					
inclusion	1,53 ± 0,78	1,51 ± 0,69	1,62 ± 0,92	1,25 ± 0,73	0,114
3 mois	1,36 ± 0,78	1,34 ± 0,69	1,44 ± 0,96	1,24 ± 0,66	0,344
P ^c	0,073	0,204	0,223	0,721	
LRT triglycerides (mmol/L) ^{d, f}					
inclusion	1,09 ± 0,86	1,08 ± 0,92	1,14 ± 0,81	0,80 ± 0,67	0,118
3 mois	0,94 ± 0,74	0,96 ± 0,77	1,02 ± 0,80	0,81 ± 0,65	0,690
P ^c	0,044	0,120	0,116	0,929	
Glucose (mmol/L) ^{e, f, h, i, j}					
inclusion	5,23 ± 0,64	5,31 ± 0,63	5,14 ± 0,65	5,15 ± 0,60	0,197
3 mois	5,06 ± 0,59	5,03 ± 0,56	5,03 ± 0,62	5,38 ± 0,59	0,015
P ^c	<0,001	<0,001	0,087	0,203	
Insulin (μU/mL) ^f					
inclusion	10,58 ± 6,87	10,59 ± 6,92	10,11 ± 6,31	12,21 ± 7,98	0,412
3 mois	8,41 ± 4,58	8,21 ± 5,44	8,76 ± 4,68	9,97 ± 5,81	0,154
P ^c	<0,001	<0,001	0,034	0,279	
Score de Homa ^f					
inclusion	2,51 ± 1,83	2,56 ± 1,97	2,36 ± 1,60	2,82 ± 1,99	0,360
3 mois	1,97 ± 1,26	1,87 ± 1,29	2,00 ± 1,19	2,42 ± 1,42	0,076
P ^c	<0,001	<0,001	0,027	0,345	
Framingham score ^{f, g, j}					
inclusion	5,93 ± 3,17	5,8 ± 3,04	6,12 ± 3,38	5,92 ± 3,12	0,248
3 mois	5,02 ± 3,26	4,82 ± 3,15	5,19 ± 3,44	5,69 ± 3,15	0,989
P ^c	<0,001	0,001	0,006	0,444	
BMI (kg/m ²)					
inclusion	28,70 ± 5,02	29,0 ± 5,25	28,3 ± 4,60	28,8 ± 5,47	0,732
3 mois	27,35 ± 4,65	27,5 ± 4,97	27,1 ± 4,09	27,8 ± 5,07	0,359
P ^c	<0,001	<0,001	<0,001	0,003	

^a Les valeurs sont exprimées par la moyenne ± SD ; ^b Comparaison entre les génotypes à l'inclusion (testé par le MLG) et leurs réponses au régime (testé par le MLG avec mesures répétées) ; ^c P pour la comparaison entre les valeurs à l'inclusion et celles après les 3 mois de régime (calculé par le test t de Student pour échantillons appariés) pour les génotypes CC et CT et par le test de Wilcoxon pour le génotype T/T ; ^d Ajusté pour l'apoB ; ^e Ajusté sur la ménopause chez les femmes ; ^f Ajusté sur l'IMC ; ^g Ajusté sur le tabac ; ^h Ajusté sur le traitement antihypertenseur ; ⁱ Ajusté sur la consommation d'alcool ; ^j Ajusté sur l'activité professionnelle.

Après les trois mois de régime nous avons pu mettre en évidence:

- Un effet du génotype pour la cholestérolémie (**Figure 25A**). Les sujets porteurs de l'allèle C ont significativement diminué leur cholestérolémie alors que les homozygotes pour l'allèle T n'ont pas modifié la concentration de cholestérol (**Figure 25B**).

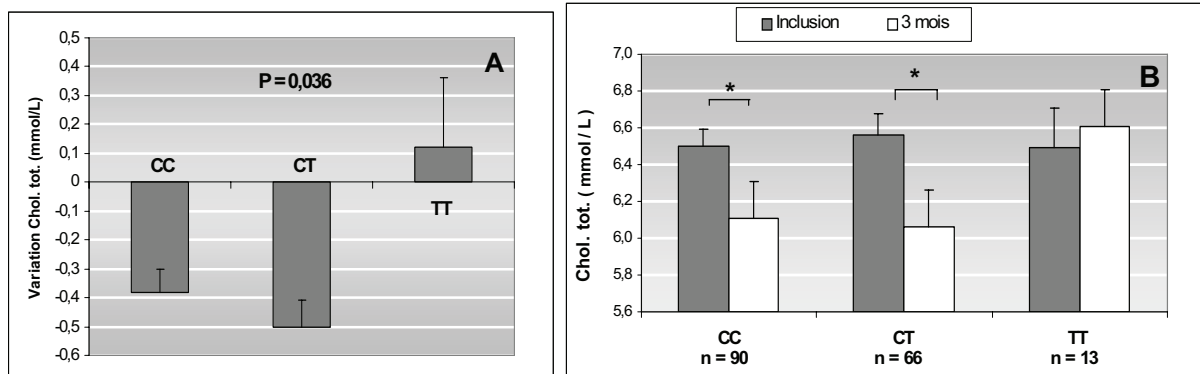


Figure (25) : Variation de la cholestérolémie après les 3 mois de régime (A), et comparaison de la cholestérolémie à l'inclusion et après les 3 mois de régime en fonction des 3 génotypes du polymorphisme -516C/T d'ApoB (B) ; * $P < 0,05$

- Un effet génotype pour la glycémie (**Figure 26A**). Les sujets porteurs de l'allèle C ont soit diminué significativement la glycémie, soit présenté une tendance à la diminution, alors que les sujets homozygotes pour l'allèle T n'ont pas modifié ce paramètre en fonction du génotype (**Figure 26B**).

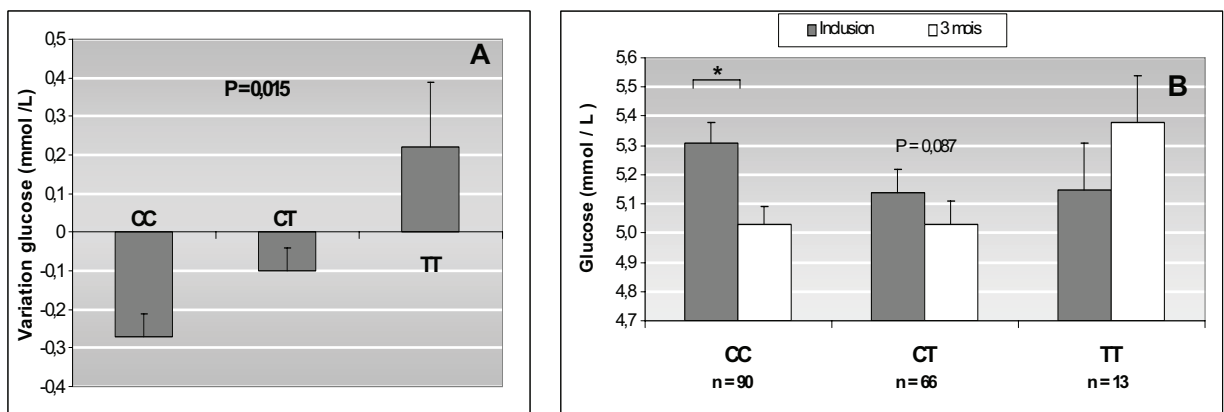


Figure (26) : Variation de la glycémie après les 3 mois de régime (A), et comparaison de la glycémie à l'inclusion et après 3 mois de régime en fonction des 3 génotypes du polymorphisme -516C/T d'ApoB (B) ; * $P < 0,05$

Nous avons aussi observé qu' après les 3 mois de régime, les sujets porteurs de l'allèle C améliorent les autres paramètres comme le cholestérol LDL, l'apoB et l'insuline alors que les sujets homozygotes pour l'allèle T ne les améliorent pas (**Figure 27**). L'ensemble de ces résultats nous ont amené à considérer les sujets homozygotes pour l'allèleT comme des mauvais répondeurs et nous avons décidé de comparer ce groupe avec tous les sujets porteurs de l'allèle C (CC+CT).

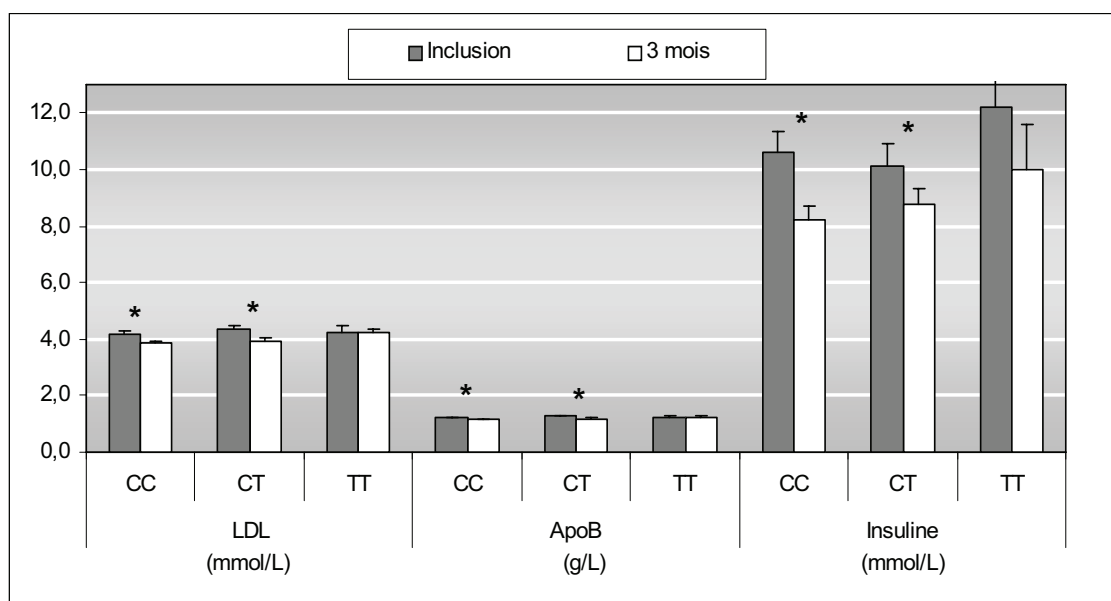


Figure (27) : Cholestérol LDL, ApoB et insuline en fonction des trois groupes de génotypes -516C/T d'ApoB, à l'inclusion et après les 3 mois de régime ; * $P < 0,05$ pour la comparaison entre les valeurs à l'inclusion et celles après 3 mois.

1.1.5. Comparaison des deux groupes (CC+CT vs TT)

1.1.5.1. Paramètres à jeun

Cette comparaison nous a permis, dans un premier temps, de confirmer que les individus homozygotes pour l'allèle T réagissent différemment des individus porteurs de l'allèle C en ce qui concerne le cholestérol total (**Figure 28A**) et le glucose (**Figure 29A**) : On retrouve une absence de réponse au régime des sujets homozygotes pour l'allèle T.

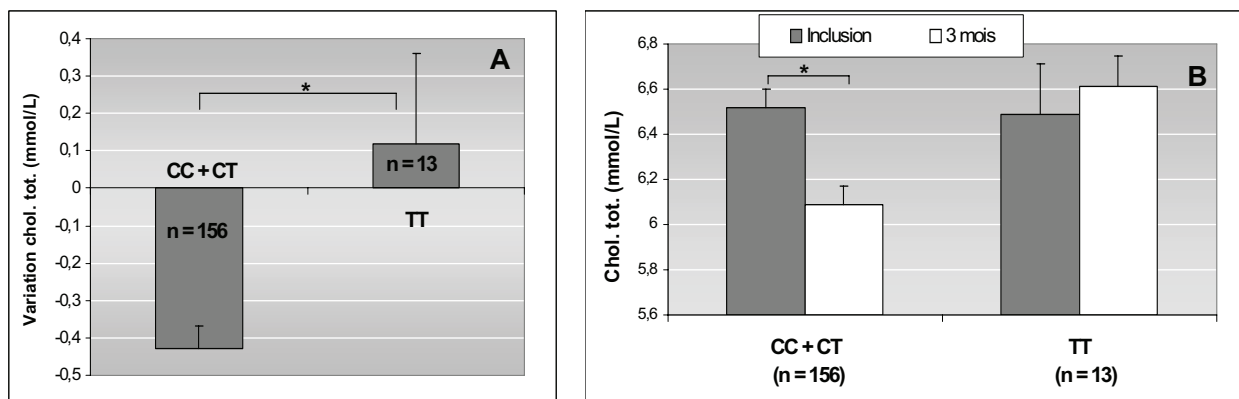


Figure (28) : Variation de la cholestérolémie après les 3 mois de régime (A), et cholestérolémie à l'inclusion et après le régime en fonction du regroupement (CC+CT vs TT) du polymorphisme -516C/T d'ApoB ;
* $P < 0,05$ pour la comparaison entre les valeurs à l'inclusion et celles après 3 mois.

En effet, les sujets porteurs de l'allèle C diminuent significativement le cholestérol total (**Figure 28B**) et le glucose (**Figure 29B**), alors que les sujets homozygotes pour l'allèle T ne modifient pas ces paramètres.

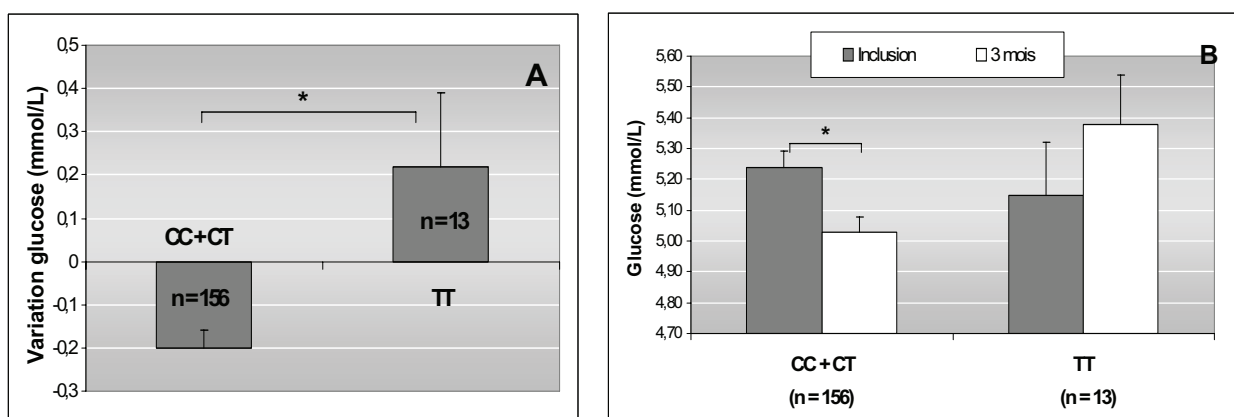


Figure (29) : Variation de glycémie après 3 mois de régime (A), et glycémie à l'inclusion et après le régime en fonction du regroupement (CC+CT vs TT) du polymorphisme -516C/T d'ApoB; * $P < 0,05$

De plus, nous pouvons noter l'existence d'une interaction significative (gène x sexe x temps) ($P=0,018$) pour le glucose. Ce sont les hommes qui réagissent différemment pour la réponse au régime (**Figure 30A**). Les hommes porteurs C diminuent significativement la glycémie alors que les hommes homozygotes pour l'allèle T non seulement ne diminuent pas la glycémie mais ont même tendance ($p=0,068$) à l'augmenter après le régime (**Figure 30B**).

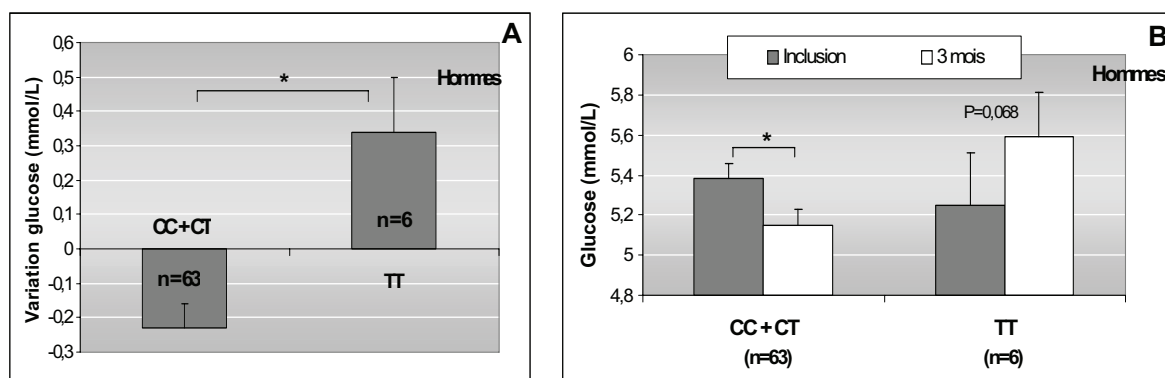


Figure (30) : Variation de la glycémie après les 3 mois de régime (A), et glycémie à l'inclusion et après les 3 mois de régime (B) chez les hommes en fonction du regroupement (CC+CT vs TT) du polymorphisme -516C/T d'ApoB ; * $P < 0,05$

La concentration des autres paramètres lipidiques et glucidiques (à l'exception des triglycérides) n'était pas significativement différente entre les deux groupes du polymorphisme -516C/T de l'ApoB (Tableau 11).

Tableau (11): Paramètres biochimiques en fonction du polymorphisme -516C/T d'ApoB (CC+CT vs TT) ^a

	CC + CT (n=156)	TT (n=13)	P^b
ApoB (g/L)			
inclusion	1,24 ± 0,24	1,22 ± 0,18	0,733
3 mois	1,18 ± 0,24	1,24 ± 0,19	0,115
P^c	<0,001	0,695	
Cholesterol total (mmol/L) ^{d, e}			
inclusion	6,52 ± 0,97	6,49 ± 0,79	0,514
3 mois	6,09 ± 0,96	6,61 ± 0,51	0,021
P^c	<0,001	0,529	
HDL cholesterol (mmol/L) ^{d, f}			
inclusion	1,53 ± 0,45	1,57 ± 0,36	0,679
3 mois	1,52 ± 0,46	1,60 ± 0,37	0,673
P^c	0,394	0,441	
LDL cholesterol (mmol/L) ^{d, g}			
inclusion	4,24 ± 0,92	4,24 ± 0,83	0,738
3 mois	3,88 ± 0,78	4,24 ± 0,47	0,154
P^c	<0,001	0,807	
Triglycerides (mmol/L) ^{d, f}			
inclusion	1,55 ± 0,79	1,25 ± 0,73	0,037
3 mois	1,38 ± 0,81	1,24 ± 0,66	0,144
P^c	0,077	0,721	
Glucose (mmol/L) ^{e, f, h, i, j}			
inclusion	5,24 ± 0,65	5,15 ± 0,60	0,782
3 mois ^k	5,03 ± 0,59	5,38 ± 0,59	0,023
P^c	0,001	0,203	
Insulin (μU/mL) ^f			
inclusion	10,39 ± 6,65	12,21 ± 7,98	0,277
3 mois	8,45 ± 5,12	9,97 ± 5,81	0,994
P^c	<0,001	0,279	
Score de Homa ^f			
inclusion	2,47 ± 1,82	2,82 ± 1,99	0,397

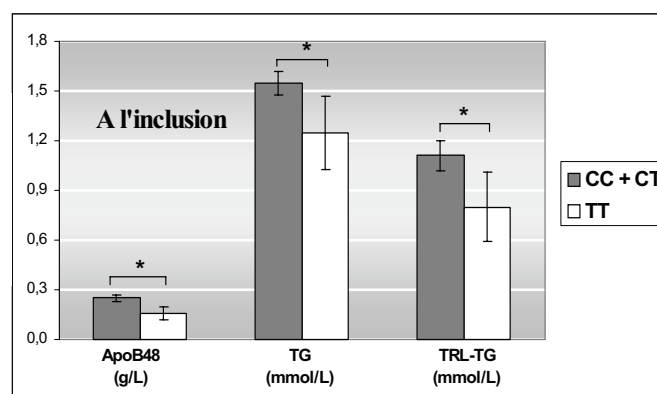
3 mois	1,92 ± 1,25	2,42 ± 1,42	0,550
P^c	<0,001	0,345	
Framingham score ^{f, g, j}			
inclusion	5,93 ± 3,18	5,92 ± 3,12	0,851
3 mois	4,97 ± 3,27	5,69 ± 3,15	0,886
P^c	<0,001	0,444	
BMI (kg/m ²)			
inclusion	28,7 ± 4,98	28,8 ± 5,47	0,946
3 mois	27,3 ± 4,61	27,8 ± 5,07	0,341
P^c	<0,001	0,003	
Glucose (mmol/L) ^{e, f, h, i, j}			
Hommes	(n=63)	(n=6)	
inclusion	5,38 ± 0,66	5,25 ± 0,65	0,553
3 mois ^k	5,15 ± 0,60	5,59 ± 0,54	0,002
P^c	0,003	0,068	
Femmes	(n=93)	(n=7)	
inclusion	5,14 ± 0,62	5,07 ± 0,59	0,237
3 mois ^k	4,95 ± 0,56	5,19 ± 0,60	0,421
P^c	0,001	0,917	

^a Les valeurs sont exprimées par la moyenne ± SD ; ^b Comparaison entre les génotypes à l'inclusion (testé par le MLG) et les réponses au régime (testé par le MLG avec mesures répétées) ; ^c P pour la comparaison entre les valeurs à l'inclusion et celles après les 3 mois de régime (calculé par le test t de Student pour échantillons appariés) pour CC+CT et par le test de Wilcoxon pour T/T ; ^d Ajusté sur apoB ; ^e Ajusté sur la ménopause chez les femmes ; ^f Ajusté sur le IMC ; ^g Ajusté sur le tabac ; ^h Ajusté sur le traitement antihypertenseur ; ⁱ Ajusté sur la consommation d'alcool ; ^j Ajusté sur l'activité professionnelle ; ^k Interaction gène x sexe x temps est significative, $P = 0.018$.

1.1.5.2. Paramètres postprandiaux

Nous avons observé que la concentration de l'ApoB48, des triglycérides et des LRT-triglycérides à jeun était moins élevée à l'inclusion chez les homozygotes pour l'allèle T que chez les porteurs C (Figure 31).

Figure (31) : La concentration à l'inclusion de l'apoB48, des triglycérides et des LRT triglycérides chez les porteurs C et les homozygotes T ; * $p < 0.05$.



Sachant que ces trois paramètres sont caractéristiques de la phase postprandiale, nous nous sommes intéressés à la réponse postprandiale de l'ApoB48 et des LRT (2,5h et 5h après le repas test) (Tableau 12).

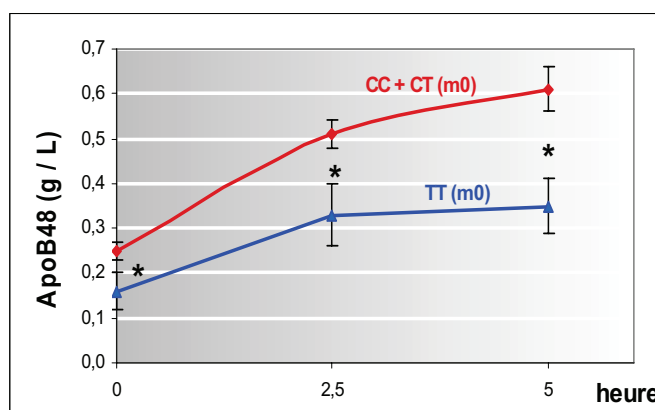
Tableau (12): ApoB48 et LRT-triglycérides post prandiaux en fonction du polymorphisme -516C/T d'ApoB ^{a,b}

	CC + CT (n=156)	TT (n=13)	P ^c
ApoB 48 T0 (g/L) ^d			
inclusion	0,25 ± 0,20	0,16 ± 0,14	0,035
3 mois	0,27 ± 0,26	0,25 ± 0,23	0,052
P ^e	0,518	0,173	
ApoB 48 T2.5 (g/L) ^f			
inclusion	0,51 ± 0,39	0,33 ± 0,26	0,011
3 mois	0,42 ± 0,42	0,36 ± 0,23	0,009
P ^e	<0,001	0,382	
ApoB 48 T5 (g/L) ^g			
inclusion	0,61 ± 0,57	0,35 ± 0,22	0,060
3 mois	0,31 ± 0,30	0,33 ± 0,29	0,048
P ^e	<0,001	0,422	
LRT triglycerides T0 (mmol/L) ^d			
inclusion	1,11 ± 0,87	0,80 ± 0,67	0,040
3 mois	0,98 ± 0,78	0,81 ± 0,65	0,407
P ^e	0,026	0,929	
LRT triglycerides T2.5 (mmol/L) ^f			
inclusion	1,56 ± 1,04	1,09 ± 0,63	0,156
3 mois	1,39 ± 0,92	1,12 ± 0,80	0,857
P ^e	0,081	0,534	
LRT triglycerides T5 (mmol/L) ^g			
inclusion	1,84 ± 1,12	1,48 ± 0,81	0,312
3 mois	1,63 ± 0,96	1,33 ± 0,95	0,809
P ^e	0,011	0,583	

^a Les valeurs sont exprimées par la moyenne ± SD ; ^b Tous les paramètres sont ajustés sur l'IMC ; ^c Comparaison entre les génotypes à l'inclusion (testée par le MLG) et la réponse au régime (testée par le MLG avec mesures répétées) ; ^d Mesuré à jeun ; ^e P pour la comparaison entre les valeurs à l'inclusion et celles après les 3 mois de régime (calculé par le test t de Student pour échantillons appariés pour CC+CT et par le test de Wilcoxon pour TT) ; ^f Mesurés 2h après le repas test ; ^g Mesurés 5h après le repas test.

A l'inclusion, les sujets homozygotes pour l'allèle T présentent une réponse postprandiale de l'ApoB 48 moins importante que les sujets porteurs de l'allèle C aussi bien 2,5h que 5h après le repas (**Figure 32**).

Figure (32) : Concentration de l'apoB48 postprandiale à l'inclusion chez les sujets porteurs C et chez les sujets homozygotes T ; * $p < 0,05$



De plus, après les trois mois de régime, les concentrations de l'ApoB48 et des LRT postprandiaux ne sont pas modifiées chez les sujets homozygotes pour l'allèle T (**Figure 33A**) (**Tableau 12**), alors

que ces deux paramètres diminuent chez les sujets porteurs de l'allèle C (**Figure 33B**) (**Tableau 12**).

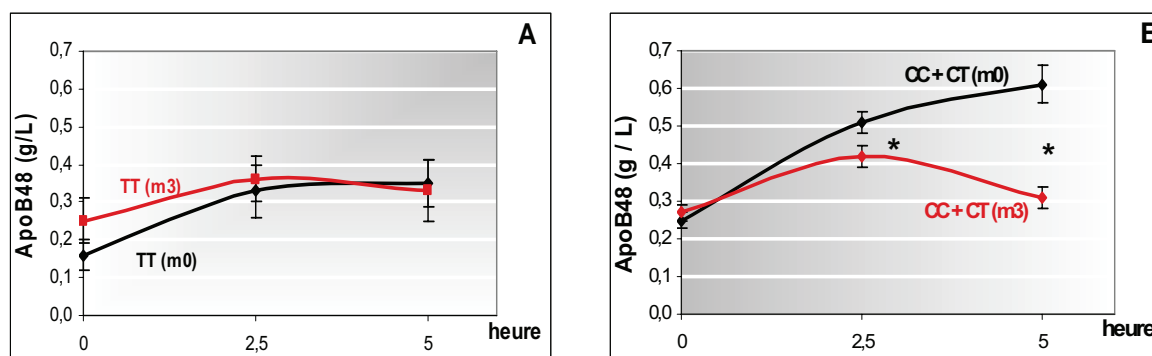


Figure (33) : Concentration de l'ApoB48 postprandiale chez les homozygotes T (A) et chez les porteurs C (B) à l'inclusion et après les 3 mois de régime ; * $p < 0,05$

Donc, si l'on compare les sujets homozygotes pour l'allèle T à ceux porteurs de l'allèle C (**Tableau 12**), nous observons une différence de réponse postprandiale de l'ApoB48 entre les deux groupes après les trois mois de régime, en particulier 2,5h après le repas test.

1.2. Discussion

Ce travail s'est intéressé à l'interaction entre le polymorphisme -516C/T de l'ApoB et les paramètres lipidiques et glucidiques plasmatiques. Une association entre ce polymorphisme et la modification des paramètres lipidiques avait déjà été décrite. Sposito et al. (Sposito et al. 2004) ont montré que le cholestérol total, le cholestérol LDL et l'apoB étaient moins élevés chez les sujets homozygotes pour l'allèle C que chez les porteurs de l'allèle T, alors que le cholestérol LDL était plus élevé chez les sujets homozygotes pour l'allèle T. Cependant ces résultats n'ont pas pu être confirmés par l'équipe de Perez-Martinez, qui n'a montré aucune modification significative des paramètres lipidiques en fonction de ce polymorphisme (Perez-Martinez et al. 2007a). Nos résultats sont en accord avec cette dernière étude dans la mesure où nous n'avons observé aucune modification par ce polymorphisme dans la concentration d'ApoB, du cholestérol LDL ou du cholestérol total mesurés à l'inclusion.

Mais nous avons montré que le polymorphisme -516C/T était associé à une modification du statut métabolique. Les individus homozygotes pour l'allèle T présentent en effet un phénotype très spécifique caractérisé par une absence de réponse positive au régime alimentaire. Chez ces individus, la concentration d'apoB, de LDL cholestérol, des triglycérides, des LRT-triglycérides,

du cholestérol total, de l'insuline et du glucose n'ont pas été modifiés après les trois mois de régime alors que ces sujets ont diminué la prise énergétique totale comme les autres sujets de l'étude.

Par contre, les sujets homozygotes pour l'allèle C améliorent, après le régime, le cholestérol total et le glucose alors que les sujets hétérozygotes C/T n'améliorent que le cholestérol total. On peut supposer que cet effet bénéfique sur le cholestérol total soit dû à l'allèle C puisque aucune amélioration de ce paramètre n'a pu être observée chez les sujets homozygotes pour l'allèle T. Par contre, l'absence d'effet « régime » sur la concentration de glucose pourrait être liée à l'allèle T. En effet, une association entre ce polymorphisme et la perturbation de l'homéostasie au glucose a déjà été observée par Perez-Martinez et al. dans une étude d'intervention nutritionnelle chez des sujets sains porteurs soit du génotype C/T soit du génotype C/C. Les auteurs (Perez-Martinez et al. 2007b) n'ont pas étudié les homozygotes pour l'allèle T probablement par absence de recrutement due à la faible proportion de ce génotype. Ils ont comparé la sensibilité périphérique à l'insuline chez 59 individus sains (hommes et femmes), d'âge moyen 23,1 ans. Ces sujets avaient pris successivement trois régimes pendant 4 semaines (régime riche en AGS, régime riche en AGMI, régime riche en glucides). Les auteurs ont observé une différence de réponse au régime selon le sexe : une résistance à l'insuline n'était présente que chez les hommes C/T. Dans notre étude, si l'on considère le glucose et le score de Homa (**Tableau 11**), nous observons que les sujets homozygotes pour l'allèle T n'ont pas amélioré leur sensibilité à l'insuline après le régime. Il faut souligner que les sujets homozygotes pour l'allèle T sont très minoritaires, ils ne représentent que 8% de la population totale. Nous avons cependant réussi à recruter un nombre suffisant de sujets des deux sexes pour constituer un groupe de sujets homozygotes T. Ce groupe nous permet d'attribuer un phénotype « mauvais répondeur » à l'allèle T. Malgré les différences entre notre étude et l'étude de Perez-Martinez et al. (diminution des graisses totales et des graisses saturées ainsi qu'une population plus âgée avec un risque cardio-vasculaire modéré dans notre cohorte), nos résultats concordent avec ceux de Perez-Martinez et al. et montrent que le polymorphisme -516C/T de l'ApoB module l'homéostasie glucidique.

Dans la mesure où notre étude a été réalisée sur des sujets plus âgés, il est possible que tous les participants aient une augmentation modérée de la résistance à l'insuline, ce qui se traduit par une augmentation modérée du score de Homa. L'insulinorésistance est associée à une augmentation de sécrétion des LRT hépatiques et intestinaux, augmentation qui conduit à une hypertriglycéridémie, une augmentation de l'ApoB et une diminution du cholestérol HDL (Avramoglu et al. 2006; Duez et al. 2006). L'insulinorésistance est aussi associée à une élévation de la lipidémie post-prandiale (Ai et al. 2001; Harbis et al. 2004). Paradoxalement, dans notre étude les paramètres à jeun comme

l'apoB48, les triglycérides et les LRT triglycérides, qui sont liés au métabolisme des remnants des chylomicrons (Lopez-Miranda et al. 2007; Vine et al. 2007), étaient moins élevés chez les sujets homozygotes pour l'allèle T que chez les porteurs de l'allèle C. De plus, ces sujets homozygotes T ont présenté une réponse postprandiale de l'apoB48 moins élevée que celle présentée par les sujets porteurs de l'allèle C, réponse qui n'a pas été améliorée après les 3 mois de régime. Ces individus homozygotes pour l'allèle T n'ont pas non plus amélioré les autres paramètres lipidiques après les 3 mois de régime. Les individus T/T présentent ainsi un phénotype très spécifique et paradoxal : nous pouvons les considérer d'une part comme des mauvais répondeurs aux régimes alimentaires principalement en ce qui concerne la concentration du glucose à jeun et d'autre part, ils ne présentent aucune des caractéristiques classiques de l'insulinorésistance au niveau intestinal, telle que l'augmentation de la sécrétion d'apoB48 (Duez et al. 2006; Mekki et al. 1997).

Dans une étude antérieure sur cellules HepG2, Van't Hooft et al. ont montré une augmentation de l'activité transcriptionnelle du gène de l'Apo B pour l'allèle T comparée à celle de l'allèle C (van 't Hooft et al. 1999). Ils ont ainsi proposé que le polymorphisme -516C/T puisse moduler la fixation d'un ou de plusieurs facteurs nucléaires hépatiques sur le promoteur du gène. Dans notre étude, nous avons observé que la concentration de l'ApoB48 à jeun était moins élevée chez les sujets homozygotes T, ce qui apparaît comme contradictoire aux résultats de l'étude de Van't Hooft et al.. Mais nous pouvons supposer que l'allèle T puisse activer le promoteur au niveau hépatique tout en l'inhibant au niveau intestinal, ce qui rendrait compte de la diminution observée de la concentration à jeun d'ApoB48, des triglycérides et des LRT triglycérides chez les individus homozygotes T. De plus, dans la mesure où les sujets homozygotes T ne modifient pas les concentrations postprandiales d'ApoB48 après le régime alimentaire, la transcription du gène au niveau intestinal est peut-être moins dépendante de la régulation exogène chez les homozygotes T. En effet, c'est pendant la phase postprandiale que l'élévation de l'insuline, des acides gras plasmatiques et des graisses alimentaires peuvent moduler la sécrétion d'ApoB48 chez l'animal (Federico et al. 2006; Guo et al. 2005; Lewis et al. 2005) et chez l'homme (Duez et al. 2008; Zannis et al. 2001). Cette diminution de régulation exogène des individus homozygotes pour l'allèle T, pourrait être responsable de la faible augmentation de l'ApoB48 et des triglycérides pendant la phase postprandiale à l'inclusion et après le régime. Si l'on s'intéresse à la région génomique voisine du nucléotide -516 du gène de l'ApoB, on peut constater la présence de plusieurs séquences consensus de reconnaissance pour des facteurs de transcription telles que les séquences USF, SREBP et ADR1, qui participent à la régulation de l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme des glucides et des lipides. Dans cette région génomique, se trouvent ainsi plusieurs sites de liaison consensus pour HSF, dont l'activité est modulée par le

stress oxydatif. Le polymorphisme -516C/T dans ce locus pourrait modifier un site consensus de fixation d'HSF. Cette modification de fixation pourrait expliquer que dans chaque organe (foie ou intestin), la régulation de l'activité du promoteur soit différente selon la fixation de facteurs spécifiques sur chaque allèle. Bien sûr, d'autres investigations sont nécessaires pour prouver que cette faible régulation du gène ApoB au niveau intestinal modifie la régulation de l'homéostasie glucidique. Il serait intéressant en particulier d'étudier la captation du glucose et des acides gras, ainsi que la cinétique de la synthèse d'ApoB48 et d'ApoB100 en fonction des polymorphismes dans le promoteur du gène ApoB.

En conclusion de cette étude, nous avons pu montrer qu'après un régime visant à diminuer les facteurs de risque des MCV, les individus homozygotes pour l'allèle T du polymorphisme -516C/T de l'ApoB, qui représentent 8% de la population totale, montrent une absence de réponse au régime, pour plusieurs paramètres métaboliques. Ce phénotype « non répondeur » est probablement dû à une altération de la synthèse intestinale de l'ApoB48. L'existence de tel phénotype « non ou mauvais répondeur aux changements alimentaires » nécessite de mieux comprendre l'interaction suggérée entre les polymorphismes génétiques et les régimes alimentaires (Williams et al. 2008) afin d'améliorer les recommandations nutritionnelles pour protéger ces individus.

2. Analyse des polymorphismes epsilon et -219G/T de l'ApoE

2.1. Résultats

2.1.1. Distribution des génotypes

La fréquence de distribution des génotypes du polymorphisme epsilon de l'ApoE dans notre population totale était 0,02 pour E2E2, 0,07 pour E2E3, 0,66 pour E3E3, 0,02 pour E2E4, 0,21 pour E3E4 et 0,02 pour E4E4. Celle des génotypes du polymorphisme -219G/T était de 0,27 pour GG, 0,48 pour G/T et 0,25 pour TT. Ces distributions ne sont pas significativement différentes de celles prévues par la loi de Hardy-Weinberg ($P > 0.1$ pour epsilon et $p > 0.1$ pour -219G/T).

2.1.2. Analyse dans la population totale

2.1.2.1. Apport énergétique et génotypes

L'apport énergétique exprimé en kJ / kg poids corporel n'était pas significativement différent ni en fonction du génotype epsilon de l'ApoE (**Figure 34A**) ni en fonction du génotype -219G/T (**Figure 34B**).

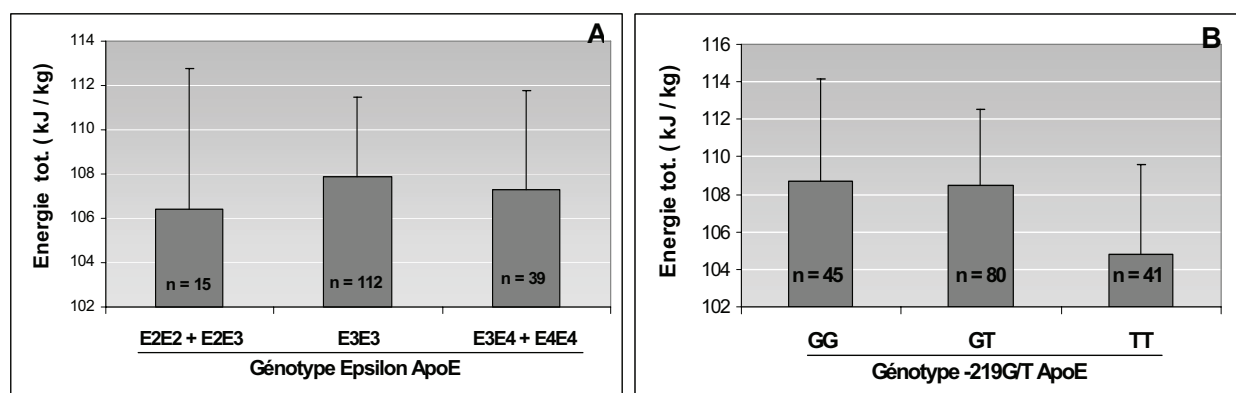
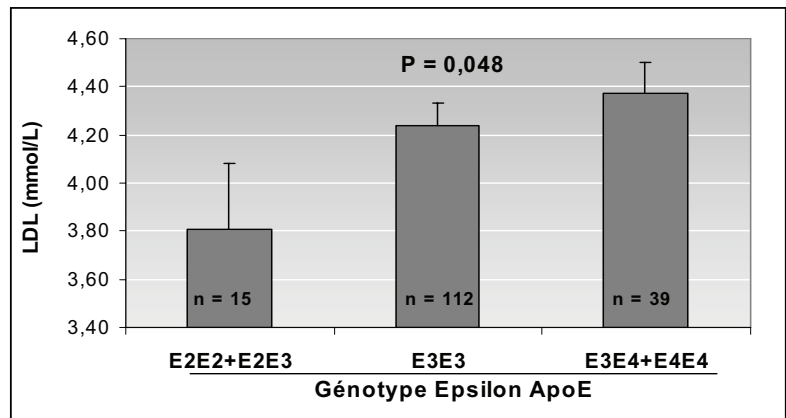


Figure (34) : Apport énergétique en fonction du génotype epsilon de l'ApoE (A) et du génotype -219G/T de l'ApoE (B).

2.1.2.2. Paramètres lipidiques

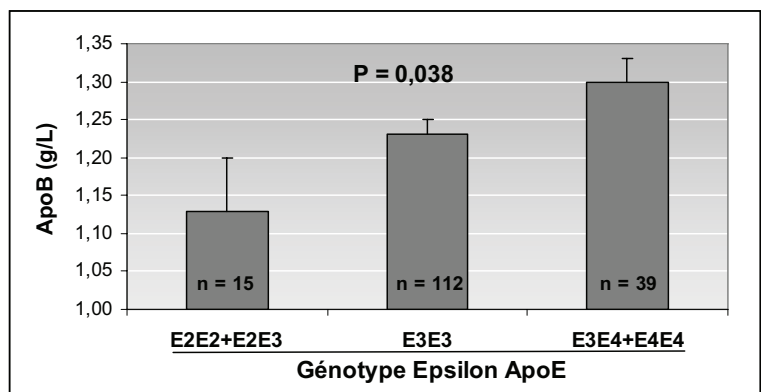
La **Figure (35)** montre une existence d'une association entre le polymorphisme epsilon de l'ApoE et la concentration de cholestérol LDL. Dans notre population, la concentration du cholestérol LDL est plus importante chez les sujets porteurs epsilon 4 et plus faible chez les sujets porteurs epsilon 2.

Figure (35) : Concentration du LDL cholestérol en fonction du génotype epsilon de l'ApoE.



Cette influence du génotype sur les LDL se retrouve quand on étudie la concentration plasmatique d'ApoB, la concentration plasmatique de l'Apo B étant plus importante chez les sujets porteurs epsilon 4 et plus faible chez les sujets porteurs epsilon 2 (**Figure 36**).

Figure (36) : Concentration d'ApoB fonction du génotype epsilon de l'ApoE.



Si l'on considère maintenant le taux plasmatique en ApoE, les porteurs epsilon 2 montrent un taux plus élevé (**Figure 37A**). Le polymorphisme du promoteur de ce gène (-219G/T) n'est pas associé au taux circulant d'ApoE puisque seule une tendance à la diminution est observée chez les sujets homozygotes pour l'allèle T (**Figure 37B**).

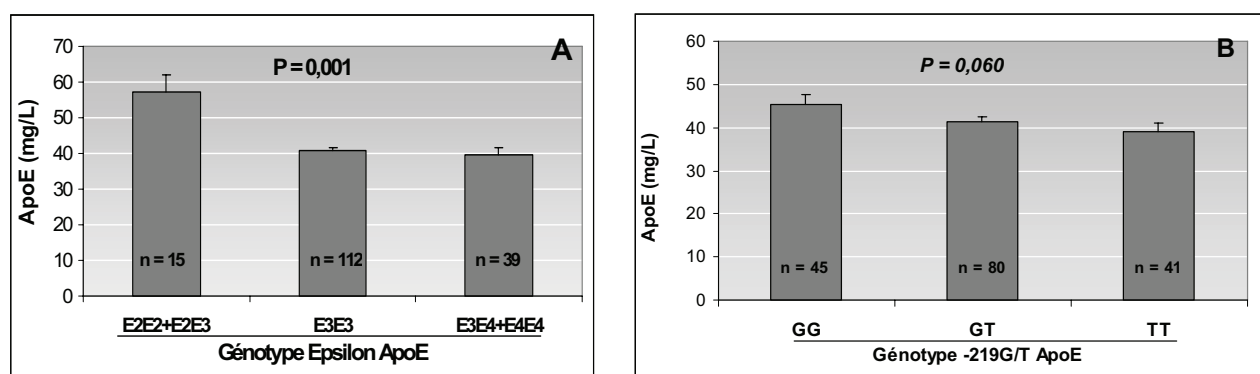


Figure (37) : Concentration d'apoE en fonction du génotype epsilon (A) et -219G/T (B).

La concentration des autres paramètres lipidiques : cholestérol total, cholestérol HDL et triglycérides n'était pas significativement modulée ni par le polymorphisme epsilon, ni par le polymorphisme -219G/T de l'ApoE (**Tableau 13**).

Tableau (13): paramètres biochimiques et polymorphismes epsilon, -219G/T de l'ApoE

	Génotype epsilon (n=166)			P *	Génotype -219G/T (n=166)			P *
	$\epsilon 2/2 + \epsilon 2/3$ (n=15)	$\epsilon 3/3$ (n=112)	$\epsilon 3/4 + \epsilon 4/4$ (n=39)		GG (n=45)	GT (n=80)	TT (n=41)	
IMC (kg/m ²) (1, 2)								
inclusion	29,34 ± 4,71	28,79 ± 5,28	27,87 ± 4,02	0,423	28,83 ± 4,61	28,44 ± 5,35	28,85 ± 4,82	0,801
ApoB (g/L) (1, 2)								
inclusion	1,13 ± 0,26	1,23 ± 0,24	1,30 ± 0,20	0,038	1,24 ± 0,26	1,24 ± 0,21	1,25 ± 0,26	0,807
Apo B48 (g/L) (1, 2)								
inclusion	0,29 ± 0,38	0,24 ± 0,18	0,24 ± 0,17	0,960	0,29 ± 0,27	0,24 ± 0,17	0,21 ± 0,17	0,593
ApoE (mg/L) (1, 2)								
inclusion	57,11 ± 18,38	40,62 ± 9,98	39,46 ± 13,28	0,001	45,45 ± 14,51	41,23 ± 11,05	39,01 ± 12,49	0,060
Cholesterol total (mmol/L) (1, 2)								
inclusion	6,26 ± 0,96	6,53 ± 1,01	6,58 ± 0,80	0,341	6,46 ± 0,98	6,53 ± 0,86	6,59 ± 1,13	0,866
HDL cholesterol (mmol/L) (1, 2, 6)								
inclusion	1,46 ± 0,42	1,57 ± 0,44	1,51 ± 0,48	0,458	1,45 ± 0,37	1,59 ± 0,48	1,51 ± 0,45	0,094
LDL cholesterol (mmol/L) (1, 2, 4)								
inclusion	3,81 ± 1,03	4,24 ± 0,93	4,37 ± 0,81	0,048	4,12 ± 0,97	4,26 ± 0,86	4,37 ± 0,96	0,425
Triglycerides (mmol/L) (1, 2, 3)								
inclusion	1,70 ± 0,95	1,52 ± 0,95	1,50 ± 0,75	0,510	1,64 ± 0,91	1,48 ± 0,74	1,56 ± 1,17	0,329
Glucose (mmol/L) (1, 2, 3, 5, 6)								
inclusion	5,65 ± 0,79	5,21 ± 0,60	5,10 ± 0,64	0,036	5,26 ± 0,63	5,26 ± 0,61	5,17 ± 0,71	0,242
Glucose t2h (mmol/L) (1, 2, 3)								
inclusion	5,56 ± 0,83	5,05 ± 1,21	5,43 ± 1,53	0,114	5,36 ± 1,46	5,03 ± 1,04	5,32 ± 1,49	0,526
Insuline (μU/mL) (1, 2, 3)								
inclusion	13,33 ± 10,20	9,89 ± 6,67	11,30 ± 5,27	0,001	11,11 ± 8,20	10,78 ± 6,42	8,96 ± 4,91	0,190
Insuline t2h (μU/mL) (1, 2, 3)								
inclusion	26,05 ± 17,67	19,63 ± 13,08	28,85 ± 16,74	0,005	22,72 ± 14,72	22,12 ± 14,52	21,41 ± 14,74	0,376
Score de Homa (1, 2, 3)								
inclusion	3,55 ± 2,97	2,34 ± 1,82	2,56 ± 1,16	0,002	2,69 ± 2,18	2,55 ± 1,85	2,15 ± 1,24	0,207

Les valeurs sont exprimées par la moyenne ± SD ; *P comparaison entre les génotypes (testé par le MLG) ; Ajusté pour: (1) l'âge; (2) le sexe; (3) l'IMC; (4) le tabac; (5) le traitement anti-hypertenseur; (6) la consommation d'alcool.

2.1.2.3. Paramètres glucidiques

Sachant le rôle que joue l'ApoE dans l'épuration des LDL, ces associations peuvent s'expliquer. Mais nous avons mis en évidence une association plus inattendue entre le polymorphisme epsilon de l'ApoE et les paramètres liés au métabolisme glucidique. La concentration du glucose à jeun et celle de l'insuline à jeun étaient plus élevées chez les sujets porteurs epsilon 2 (**Figure 38**), c'est-à-dire chez les sujets dont les paramètres lipidiques semblaient les classer comme mieux protégés.

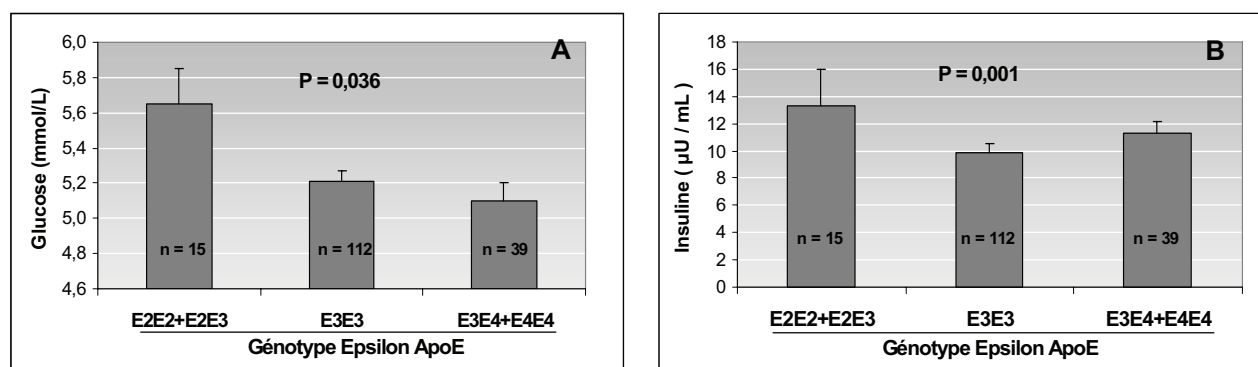
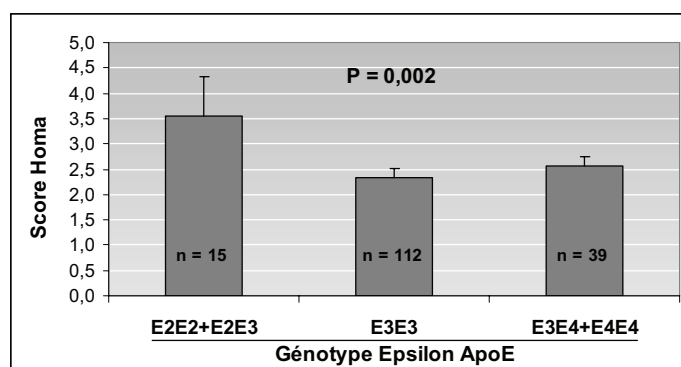


Figure (38) : Concentration du glucose et de l'insuline en fonction du génotype epsilon ApoE.

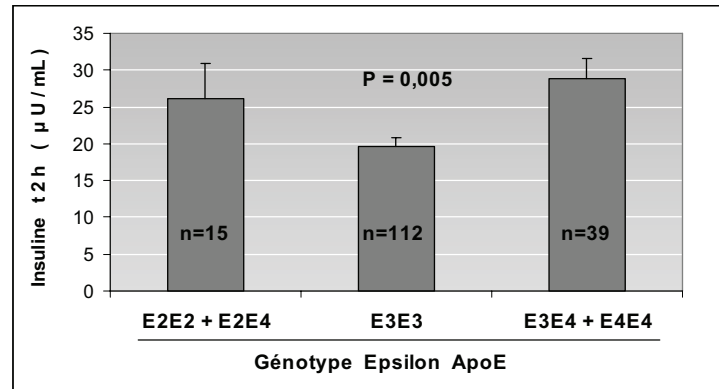
Consecutivement, le score de Homa était significativement plus élevé chez les sujets porteurs du génotype epsilon 2 par rapport aux autres sujets (**Figure 39**).

Figure (39) : Score de Homa en fonction du génotype epsilon de l'ApoE.



Les individus porteurs des génotypes epsilon 2 et epsilon 4 présentaient un phénotype semblable pour les paramètres post-prandiaux : la réponse de l'insuline 2h après le repas test étaient plus élevées que chez les individus homozygotes epsilon 3 (**Figure 40**).

Figure (40) : Insulinémie 2h après le repas test en fonction du génotype epsilon de l'ApoE.



2.1.3. Analyse des paramètres glucidiques pour la population stratifiée selon l'IMC

Arrivés à ce stade de notre étude, nous avons donc retrouvé l'effet protecteur de l'allèle epsilon 2, mais nous avons cette observation surprenante que cet effet protecteur en terme de lipoprotéine s'accompagnait d'un effet délétère en terme d'homéostasie glucidique.

Dans la mesure où un article (Elosua et al. 2003) a montré que l'IMC pouvait moduler l'interaction entre le polymorphisme de l'ApoE et l'homéostasie glucidique, nous avons décidé de séparer notre population en deux groupes en fonction de l'IMC. Pour cela nous avons stratifié en fonction de la médiane : 28.13 kg/m² pour obtenir deux groupes équilibrés.

2.1.3.1. Apport énergétique et génotypes

La séparation en 2 groupes en fonction des valeurs de l'IMC retrouve l'absence de différence d'apport énergétique entre les génotypes epsilon et -219G/T de l'Apo E (**Figure 41** et **Figure 42**).

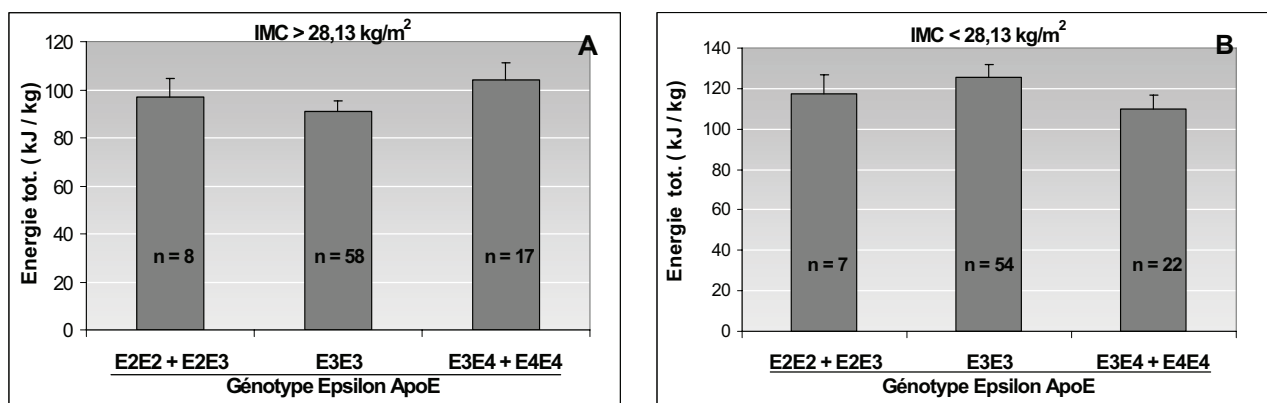


Figure (41) : Apport énergétique en fonction du génotype epsilon de l'ApoE chez les sujets ayant un IMC > 28,13 kg/m² (A) et chez les sujets ayant un IMC < 28,13 kg/m² (B).

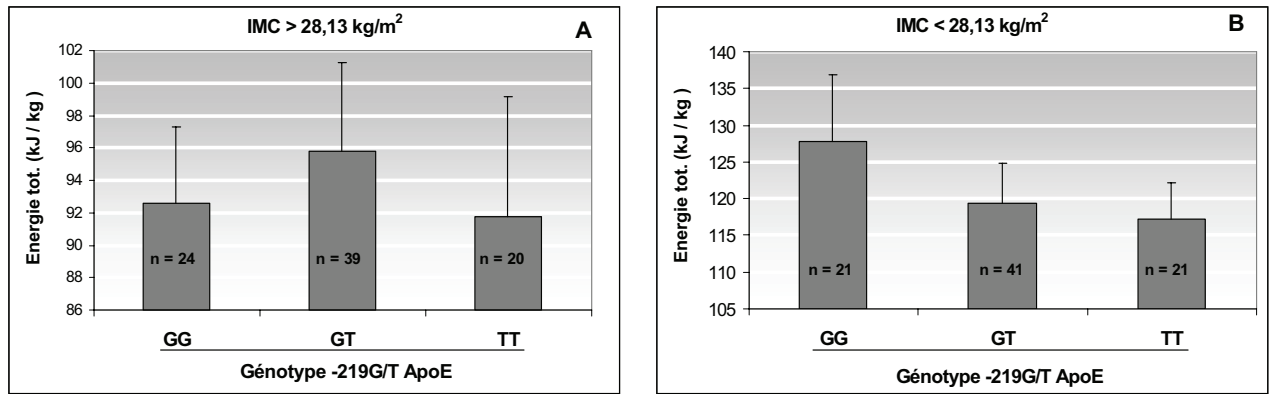


Figure (42) : Apport énergétique en fonction du génotype -219G/T de l'ApoE chez les sujets ayant un IMC > 28,13 kg/m² (A) et chez les sujets ayant un IMC < 28,13 kg/m² (B).

2.1.3.2. Effet du polymorphisme epsilon de l'ApoE

Les **Figure (43A)** et **(43B)** mettent bien en évidence que l'effet sur l'homéostasie glucidique chez les sujets porteurs epsilon 2 ne s'observe que chez les sujets dont l'IMC > 28.13 kg/m².

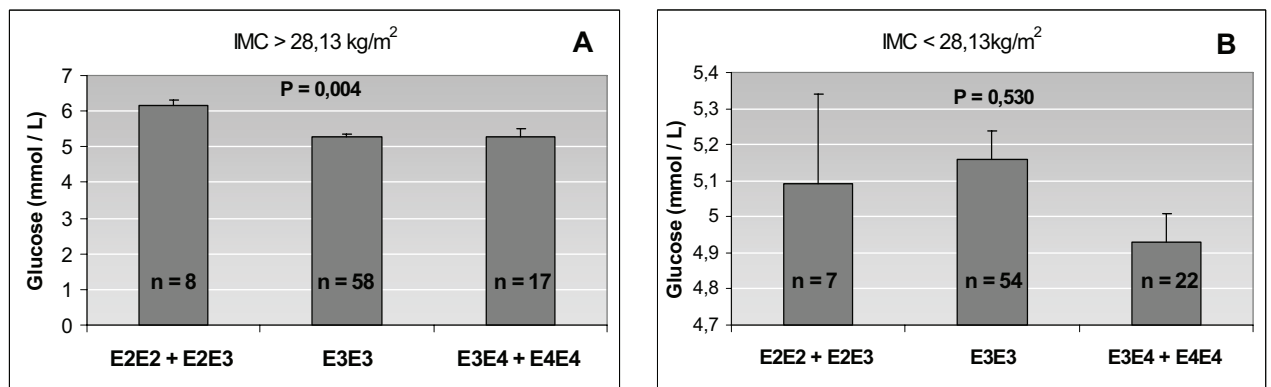


Figure (43) : Glycémie en fonction du génotype epsilon de l'ApoE et de l'IMC.

Parallèlement, chez ces sujets dont l'IMC est élevé, l'insulinémie à jeun conforte l'élévation du taux de glucose circulante chez les sujets porteurs epsilon 2 (**Figure 44A**). La situation est totalement inversée chez les sujets porteurs epsilon 4 dont l'IMC < 28.13 kg/m² (**Figure 44B**). Ces sujets présentent un profil d'hypercompensation avec une insulinémie plus élevée et glycémie plus basse que les autres sujets.

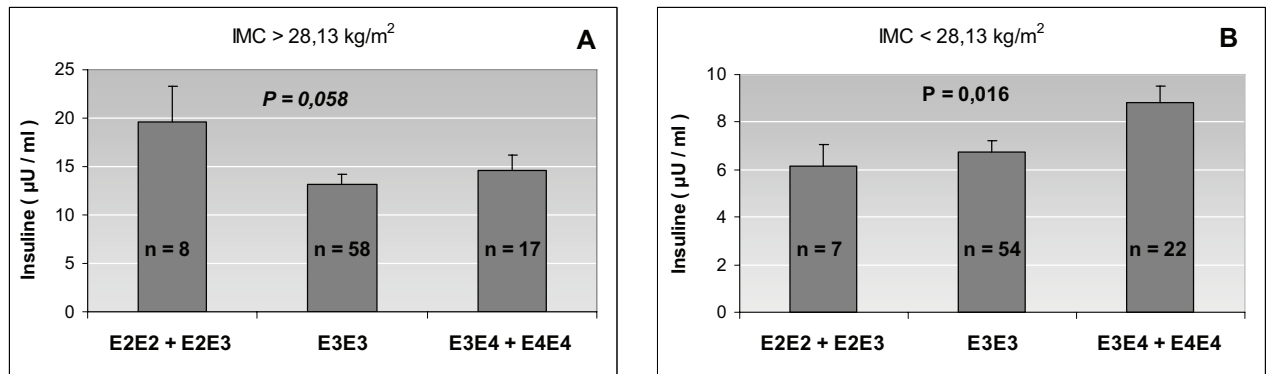


Figure (44) : Insulinémie à jeun en fonction du génotype epsilon de l'ApoE et de l'IMC.

Le score de Homa a été retrouvé significativement plus élevé chez les porteurs epsilon 2 d'IMC > 28.13 kg/m² (**Figure 45A**), et les porteurs epsilon 4 d'IMC < 28.13 kg/m² (**Figure 45B**), confortant bien cette situation que chez ces sujets minces, l'allèle epsilon 4 était associé à un état d'insulinorésistance bien compensée.

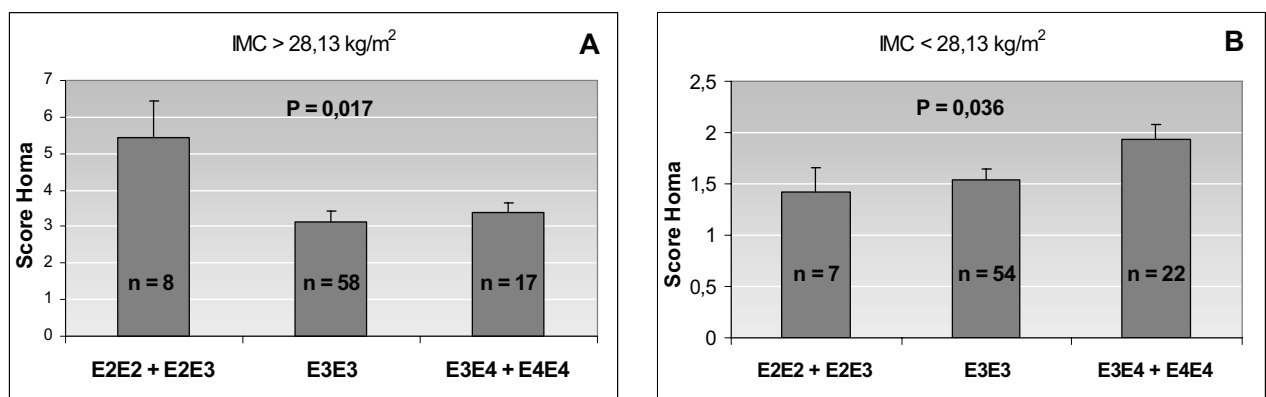


Figure (45) : Score de Homa en fonction du génotype epsilon de l'ApoE et de l'IMC.

Confortant ce schéma, en postprandial, 2h après le repas test, l'insuline est significativement plus élevée chez les porteurs epsilon 2 pour les sujets d'IMC élevé (**Figure 46A**), mais pas significativement différente en fonction du génotype chez les sujets plus minces (**Figure 46B**).

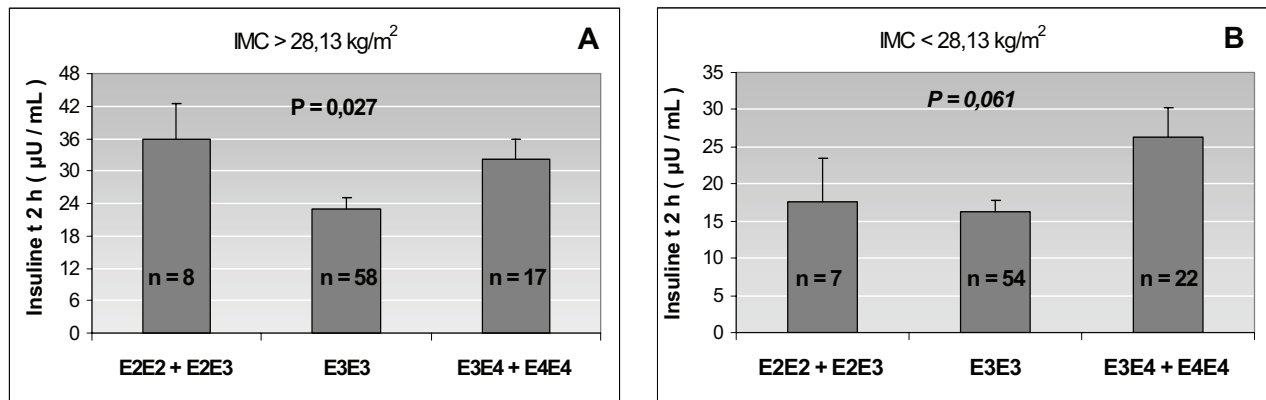


Figure (46) : Insulinémie postprandiale t2h en fonction du génotype epsilon de l'ApoE et de l'IMC.

2.1.3.3. Effet du polymorphisme -219G/T de l'ApoE

En ce qui concerne ces paramètres de l'homéostasie glucidique, les allèles -219G et -219T ne semblent pas significativement associés à des variations phénotypiques. Par exemple, nous n'avons pu mettre en évidence qu'une tendance, pour l'insuline à jeun et le score de Homa, à la diminution chez les individus homozygotes pour l'allèle T, dans le groupe des sujets d'IMC<28,13 kg/m² (**Figure 47**). Aucun paramètre n'est modifié par ce polymorphisme dans le groupe des sujets d'IMC>28,13 kg/m².

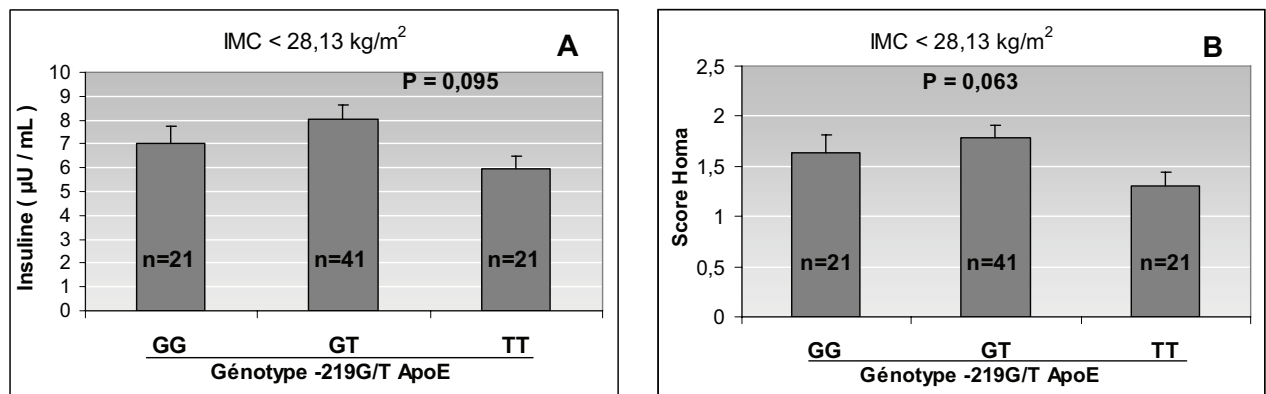


Figure (47) : Insulinémie et score de Homa en fonction du génotype -219G/T de l'ApoE chez les sujets d'IMC < 28.13kg/m².

2.1.3.4. Effet des deux polymorphismes de l'ApoE sur l'insuline et le score de Homa

Dans la mesure où chez les sujets ayant un IMC<28.13 kg/m² l'insuline et le score de Homa étaient modulés soit de manière significative par le polymorphisme epsilon, et que le

polymorphisme -219G/T (**Tableau 14**) présentait une tendance à moduler le phénotype, nous nous sommes demandés si ces deux polymorphismes pouvaient co-moduler l'homéostasie des glucides.

Tableau (14): Insuline à jeun et score de Homa en fonction des polymorphismes epsilon et -219G/T de l'ApoE chez le groupe de sujets ayant un IMC < 28.13kg/m².

IMC < 28,13 kg/m ² (n=83)							
Génotype epsilon (n=83)				Génotype -219G/T (n=83)			
ε2/2+ ε2/3 (n=7)	ε3/3 (n=54)	E3/4+ε4/4 (n=22)	P value*	GG (n=21)	GT (n=41)	TT (n=21)	P *
Insuline (μU/ml) (1, 2)							
inclusion	6,14 ± 2,49	6,74 ± 3,41	8,81 ± 3,34	0,016	7,04 ± 3,20	8,02 ± 3,73	5,95 ± 2,59 0,095
Score de Homa (1, 2)							
inclusion	1,42 ± 0,65	1,54 ± 0,80	1,93 ± 0,73	0,036	1,64 ± 0,82	1,78 ± 0,80	1,31 ± 0,61 0,063

Les valeurs sont exprimées par la moyenne ± SD ; *P pour la comparaison entre les génotypes (testé par le MLG) ; Ajusté pour (1) l'âge; (2) le sexe.

Pour cela, nous avons étudié l'insuline à jeun en fonction des haplotypes de ces deux polymorphismes epsilon et -219G/T d'ApoE chez ces sujets minces (**Figure 48**).

Nous avons observé que l'insuline à jeun est significativement plus élevée chez les porteurs epsilon 4 homozygotes T que chez les homozygotes epsilon 3 homozygotes T.

Donc chez ces sujets minces l'allèle epsilon 4 est bien associé à une « insulino-résistance » encore aggravée par l'allèle T du polymorphisme du promoteur.

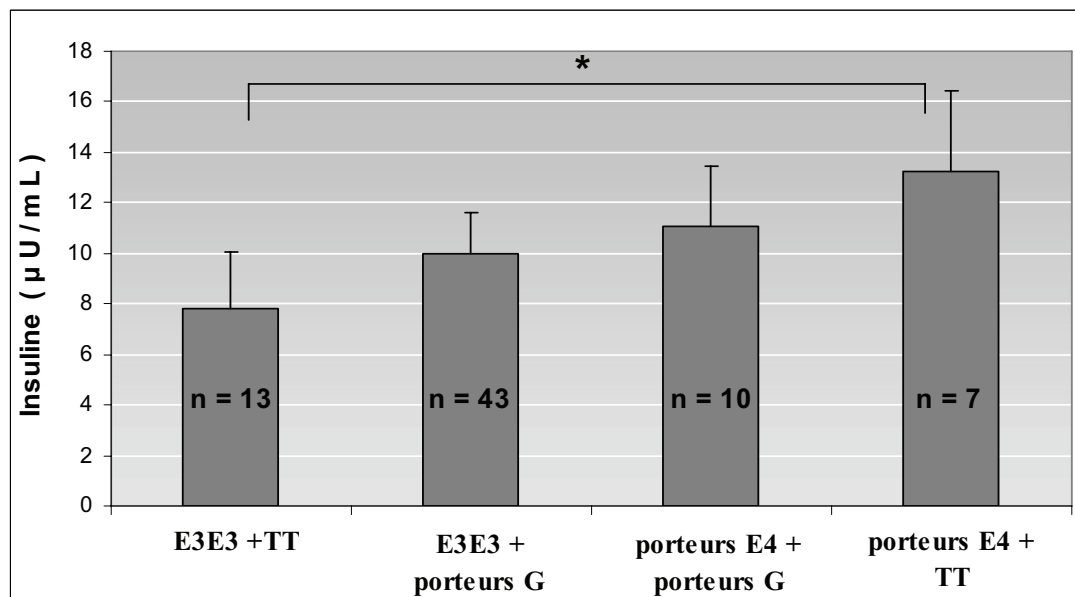


Figure (48) : Effet des haplotypes des deux polymorphismes epsilon et -219G/T de l'ApoE sur l'insuline à jeun chez les sujets ayant un IMC < 28.13 kg/m².

2.2. Discussion

Dans ce travail, nous avons retrouvé l'existence d'une corrélation entre le polymorphisme epsilon de l'ApoE et les concentrations de cholestérol LDL. Une telle association avait déjà été rapportée depuis longtemps (Wilson et al. 1994). Par contre, nous n'avons pas observé de lien entre le polymorphisme epsilon de l'ApoE et la concentration plasmatique des triglycérides, ce qui était attendu d'après plusieurs études réalisées chez des patients diabétiques européens (Boemi et al. 2003; Kalina et al. 2002). Or chez les individus asiatiques diabétiques porteurs de l'epsilon 2, la triglycéridémie a été retrouvée plus élevée (Eto et al. 2002; Horita et al. 1994; Inamdar et al. 2000), suggérant un effet variable selon les populations.

Dans notre étude nous avons observé une concentration plasmatique d'ApoE plus élevée chez les porteurs epsilon 2, résultats qui confirment d'autres travaux (Morbois-Trabut et al. 2006; Olivieri et al. 2007). Etant donné qu'il existe une diminution d'affinité des récepteurs LDL et LRP (LDL receptor related protein) pour l'ApoE chez les individus porteurs epsilon 2 par rapport aux individus porteurs epsilon 4, nous pouvons supposer que l'augmentation de concentration d'ApoE chez les porteurs epsilon 2 compensent cette différence d'affinité. La protéine ApoE peut être considérée comme une protéine anti-athérogène. En effet, elle est impliquée dans l'efflux du cholestérol des macrophages, la régulation de la prolifération des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, la régulation de la réponse immunitaire et possède des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires (Greenow et al. 2005; van den Elzen et al. 2005). Outre la modulation de concentration de l'ApoE par le polymorphisme epsilon, il a été suggéré que l'allèle T du polymorphisme -219G/T était associé à une diminution de l'activité transcriptionnelle du gène de l'ApoE (Artiga et al. 1998) et à une diminution de concentration plasmatique de la protéine ApoE (Lambert et al. 2000; Moreno et al. 2003). Nous avons retrouvé une tendance à la diminution de la concentration d'ApoE chez les individus porteurs de l'allèle T du polymorphisme -219G/T et une diminution de concentration de l'ApoE chez les porteurs epsilon 4 et epsilon 3 du polymorphisme epsilon. Ces modifications pourraient rendre compte d'une augmentation de fréquence des MCV observée dans plusieurs études chez les individus porteurs epsilon 4 (Eto et al. 1989; Wilson et al. 1996) et porteurs T (Viitanen et al. 2001).

Peu d'études se sont intéressées à l'effet de ce polymorphisme sur l'homéostasie glucidique. De plus, les résultats de ces études sont contradictoires. Par exemple, certaines études retrouvent une glycémie et une insulïnémie à jeun et 2h après le repas plus élevées chez les porteurs epsilon 4

(Despres et al. 1993; Valdez et al. 1995), mais d'autres études ne confirment pas l'association entre le polymorphisme epsilon de l'ApoE et l'insulinorésistance (Laakso et al. 1991; Meigs et al. 2000). Cette variabilité dans les résultats suggère l'existence d'autres facteurs génétiques ou environnementaux impliqués dans les interactions entre le gène de l'ApoE et les paramètres glucidiques.

Nos résultats (glucose à jeun, insuline à jeun et score de Homa) présentés dans le **Tableau (13)**, suggèrent que l'insulinorésistance est plus élevée chez les porteurs epsilon 2, en désaccord avec les observations de Valdez et al. (Valdez et al. 1995) qui montrent une insulinémie, à jeun et 2h après le repas, moins élevée chez les sujets E2E3. Cette discordance pourrait être liée à l'hétérogénéité des deux échantillons étudiés concernant l'IMC chez les porteurs epsilon 2. De plus, Despres et al. (Despres et al. 1993) ont montré, dans une étude réalisée chez des femmes non diabétiques, que l'effet hypertriglycéridémiant de l'insulinorésistance pouvait être modulé par le polymorphisme epsilon de l'ApoE. Dans la mesure où l'hypertriglycéridémie et l'hyperinsulinémie pouvaient être modulées par l'IMC (Avramoglu et al. 2006) et puisque l'IMC peut moduler l'interaction entre le polymorphisme de l'ApoE et l'homéostasie glucidique (Elosua et al. 2003), et afin d'éclaircir ces données apparemment contradictoires, nous avons décidé d'étudier l'insulinorésistance en fonction des polymorphismes epsilon et -219G/T de l'ApoE et de l'IMC. Pour cela nous avons stratifié notre population totale selon la médiane d'IMC (28.13 kg/m^2) afin d'obtenir deux groupes équilibrés.

Dans le groupe d'individus d'IMC $< 28.13 \text{ kg/m}^2$, si l'on considère l'ensemble des résultats concernant la glycémie à jeun (**Figure 43B**), l'insuline (à jeun et 2h après le repas) (**Figure 44B et 46B**) et le score de Homa (**Figure 45B**), nous pouvons constater que les porteurs epsilon 4 sont dans une phase d'insulinorésistance qui leur permet encore de normaliser la glycémie en compensant par la sécrétion d'insuline. C'est la raison pour laquelle l'insuline (à jeun et 2h après le repas) et le score de Homa sont plus élevés chez les porteurs epsilon 4 alors que la glycémie ne diffère pas entre les trois groupes de génotype. Ces résultats sont confortés par d'autres études où la population étudiée présentait un IMC $< 28.13 \text{ kg/m}^2$ (Scuteri et al. 2005; Stiefel et al. 2001; Valdez et al. 1995). Ces données et les nôtres montrent donc une augmentation de l'insulinorésistance chez les porteurs epsilon 4 non obèses, qui peut expliquer l'augmentation de la fréquence des MCV chez ces sujets. Le mécanisme par lequel l'allèle epsilon 4 augmente la glycémie et l'insulinorésistance reste toujours spéculatif. Une première hypothèse peut être envisagée à partir d'études réalisées chez des patients souffrant de maladie d'Alzheimer qui suggèrent que l'epsilon 4 de l'ApoE module la structure et la conformation du peptide β amyloïde (Golabek et al. 1996; Wisniewski et al. 1994). En effet, une relation a été mise en évidence entre le

peptide β amyloïde des îlots de Langerhans du pancréas et le développement d'un diabète de type 2 (Hoppener et al. 2000). La présence du peptide β amyloïde dans les îlots de Langerhans pourrait ainsi représenter le mécanisme par lequel l'allèle epsilon 4 conduit à l'insulinorésistance avec l'âge. Une deuxième approche peut venir de la constatation d'une augmentation de la glycémie chez les porteurs epsilon 4 qui permettrait la glycation de l'ApoE (epsilon 4) (Kapurniotu et al. 1998; Laffont et al. 2002) qui à son tour favoriserait l'athérosclérose. Une autre voie mécanistique peut être envisagée à partir des études réalisées chez la souris (Arbones-Mainar et al. 2008) où un régime riche en lipides pendant 8 semaines provoque chez les souris epsilon 4 une intolérance au glucose plus importante que celle présentée par les souris epsilon 3. Les niveaux d'ARNm de PPAR γ et d'adiponectine impliqués dans le processus d'insulinorésistance, étaient plus faibles chez les souris epsilon 4. Le niveau d'expression de Glut1 était aussi positivement corrélé avec le niveau d'ARNm de l'ApoE (epsilon 4), suggérant une interférence entre l'expression d'ApoE (epsilon 4) dans les adipocytes et la voie de signalisation de l'insuline (Arbones-Mainar et al. 2008).

Dans le groupe des individus d'IMC $> 28.13 \text{ kg/m}^2$, la glycémie à jeun, l'insulinémie à jeun et 2h après le repas ainsi que le score de Homa étaient plus élevés chez les porteurs epsilon 2, ce qui signifie que, avec l'augmentation de l'IMC l'insulinorésistance augmente aussi chez les porteurs epsilon 2. Une telle augmentation de l'insulinorésistance, plus importante chez les porteurs epsilon 2 dont l'IMC est supérieur à 28.13 kg/m^2 par rapport aux sujets homozygotes epsilon 3 et aux porteurs epsilon 4 pourrait être en rapport avec l'élévation des LRT ainsi qu'avec l'obésité abdominale qui lui sont associées (Avramoglu et al. 2006). En effet, l'apolipoprotéine E joue un rôle dans l'épuration des LRT, avec une gradation croissante de l'affinité pour les récepteurs LDL d'epsilon 2 vers epsilon 4 (Utermann 1987) générant un catabolisme croissant des particules riches en ApoE d'epsilon 2 vers epsilon 4 et une augmentation plus importante des TG chez les porteurs epsilon 2 (Davignon et al. 1988; Hallman et al. 1991).

Si l'on combine les résultats obtenus pour les deux groupes d'IMC, l'insulinorésistance apparaît modulée par ce polymorphisme de façon différente selon le niveau d'IMC, parce qu'elle est « intrinsèque » chez les porteurs de l'allèle epsilon 4 mais induite par l'augmentation de l'IMC chez les sujets porteurs de l'allèle epsilon 2. Ces résultats sont à rapprocher de ceux de Elosua et al. (Elosua et al. 2003) qui ont montré que l'obésité module l'association entre le polymorphisme epsilon de l'ApoE, la glycémie et l'insulinémie à jeun. Mais les auteurs ont montré que chez les hommes obèses (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), si l'insuline à jeun était significativement plus élevée, il s'agissait des porteurs epsilon 4. Dans notre étude, nous n'avons pas stratifié en fonction du sexe dans la mesure où l'interaction (gène x sexe) n'était pas significative. De plus, notre effectif était

beaucoup moins élevé que celui d'Elosua et al. (1410 hommes et 1519 femmes dans l'étude d'Elosua vs 68 hommes et 98 femmes dans notre étude).

Concernant le polymorphisme -219G/T, nous avons observé que, dans le groupe d'IMC < 28.13 kg/m², l'insulinémie à jeun et le score de Homa présentaient une tendance à être significativement plus élevés chez les sujets hétérozygotes pour l'allèle T du polymorphisme -219G/T (**Tableau 14**). Ce polymorphisme est connu pour moduler l'insulinorésistance (Moreno et al. 2005; Viitanen et al. 2001). D'autre part, la fréquence des allèles T et epsilon 4 est plus élevée chez des personnes ayant eu des antécédents de MCV prématurées (Viitanen et al. 2001). Il a donc été supposé que le risque cardio-vasculaire associé à ces deux polymorphismes était lié non seulement à la perturbation du métabolisme du cholestérol mais aussi à l'insulinorésistance. Dans une étude réalisée sur des sujets homozygotes epsilon 3 (Moreno et al. 2003), la réponse postprandiale a été retrouvée plus élevée chez les individus homozygotes pour l'allèle T. Or les individus homozygotes pour l'allèle T sont censés présenter une concentration plasmatique d'ApoE plus faible (Lambert et al. 2000; Moreno et al. 2003) et une exposition plus importante aux IM et maladies coronariennes (Lambert et al. 2000; Viitanen et al. 2001). L'hypothèse avancée a été que l'allèle T en diminuant la concentration plasmatique d'ApoE, retarde l'épuration des lipides postprandiaux et rend ainsi le risque cardio-vasculaire plus élevé.

Nous avons mis en évidence une co-modulation de l'insuline par les deux polymorphismes dans le groupe d'IMC < 28,13 kg/m². Mais le mécanisme de cette co-modulation n'est pas clair. Cette co-modulation de l'insulinorésistance pourrait être le reflet d'un effet synergique de ces deux polymorphismes sur le métabolisme lipidique. Nous avons vu que le polymorphisme epsilon de l'ApoE, en modifiant l'affinité de l'apoE pour ses récepteurs, peut influencer l'épuration des lipides alimentaires. De plus, le polymorphisme -219G/T de l'ApoE, en modifiant l'expression du gene de l'ApoE et la concentration de la protéine, peut aussi jouer un rôle important dans la variabilité de la lipidémie postprandiale avec un effet sur le métabolisme glucidique et l'insulinorésistance.

En conclusion, le risque cardio-vasculaire associé aux polymorphismes epsilon et -219G/T de l'ApoE est probablement lié non seulement aux modifications du métabolisme lipidique mais aussi à l'insulinorésistance.

Une insulinorésistance a en effet été retrouvée dans cette étude chez les porteurs epsilon 4, plus marquée pour les individus ayant un IMC < 28,13 kg/m², alors que chez les porteurs epsilon 2 elle était plus importante pour les individus présentant un IMC > 28,13 kg/m². Ces résultats suggèrent

non seulement que l'insulinorésistance puisse être modulée par ce polymorphisme mais aussi que cette modulation diffère selon le niveau d'IMC. Une aggravation de l'insulinorésistance serait liée à l'augmentation de l'IMC pour les porteurs epsilon 2.

Les deux polymorphismes de l'ApoE, epsilon et -219G/T, co-modulent donc l'insulinorésistance, le mécanisme de cette co-modulation reste encore à déterminer.

V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Comme nous espérons l'avoir montré dans l'introduction à ce travail, en l'espace d'une centaine d'années, les différents facteurs responsables du risque cardio-vasculaire ont été individualisés, leur rôle respectif soupesé, leur traitement rigoureusement évalué et codifié. A côté des prises en charge médicamenteuses, les recommandations nutritionnelles largement divulguées dans la population ont largement contribué à cette décroissance.

Aujourd'hui, l'objectif médical devient de plus en plus d'amener le patient à un risque cardio-vasculaire minime. Dans cette optique, certainement irréversible de la pratique médicale, il est logique de chercher à développer des approches qui aideraient l'individu, non malade à ce stade, à gérer son style de vie. Plus particulièrement, comment affiner des recommandations nutritionnelles en tenant compte de cette notion d'individu (sans en rester à des recommandations faites à l'échelle d'une population, qui demeurent néanmoins d'un intérêt majeur en termes de santé publique) ? Et dans ce cas, dans quelle mesure, la notion de terrain génétique individuel peut-elle se révéler un outil prédictif suffisant ?

Le travail présenté dans ce mémoire a pour but d'apporter une contribution à ces questions en se plaçant dans une approche nutriginétique.

La nutriginétique a pour ambition, à plus ou moins long terme, de prévoir la réponse à un régime alimentaire, qu'il soit chronique ou aigu, d'une sous-population donnée. Cette ambition s'inscrit donc dans le cadre d'une démarche préventive, puisqu'elle pourrait permettre de fournir des recommandations nutritionnelles adaptées à chaque sous-groupe de population, classée en fonction du patrimoine génétique de réponse à un régime précis. La «nutrition personnalisée» serait l'aboutissement de la nutriginétique : chaque individu, peut-être dans un premier temps chaque groupe d'individus, serait suffisamment bien connu d'un point de vue génétique pour qu'on puisse lui appliquer des «recommandations optimisées», prenant en compte la dimension psychologique et sociale de l'alimentation.

Le travail que nous présentons dans ce mémoire essaie de répondre à cette ambition.

Résultats significatifs de ce travail

Dans la première partie de ce mémoire, nous montrons que les 8 % de la population qui sont homozygotes d'un allèle du gène de l'apolipoprotéine B sont insensibles aux effets d'un régime alors que les autres individus, hétérozygotes ou homozygotes pour l'autre allèle réagissent

parfaitement au régime et diminuent la valeur de plusieurs marqueurs de risque cardio-vasculaire (**Figure 49**).

En termes de recommandations nutritionnelles, cela signifierait que ce régime, basé sur l'échange des graisses saturées par des graisses insaturées, n'est pas adapté à cette sous-population.

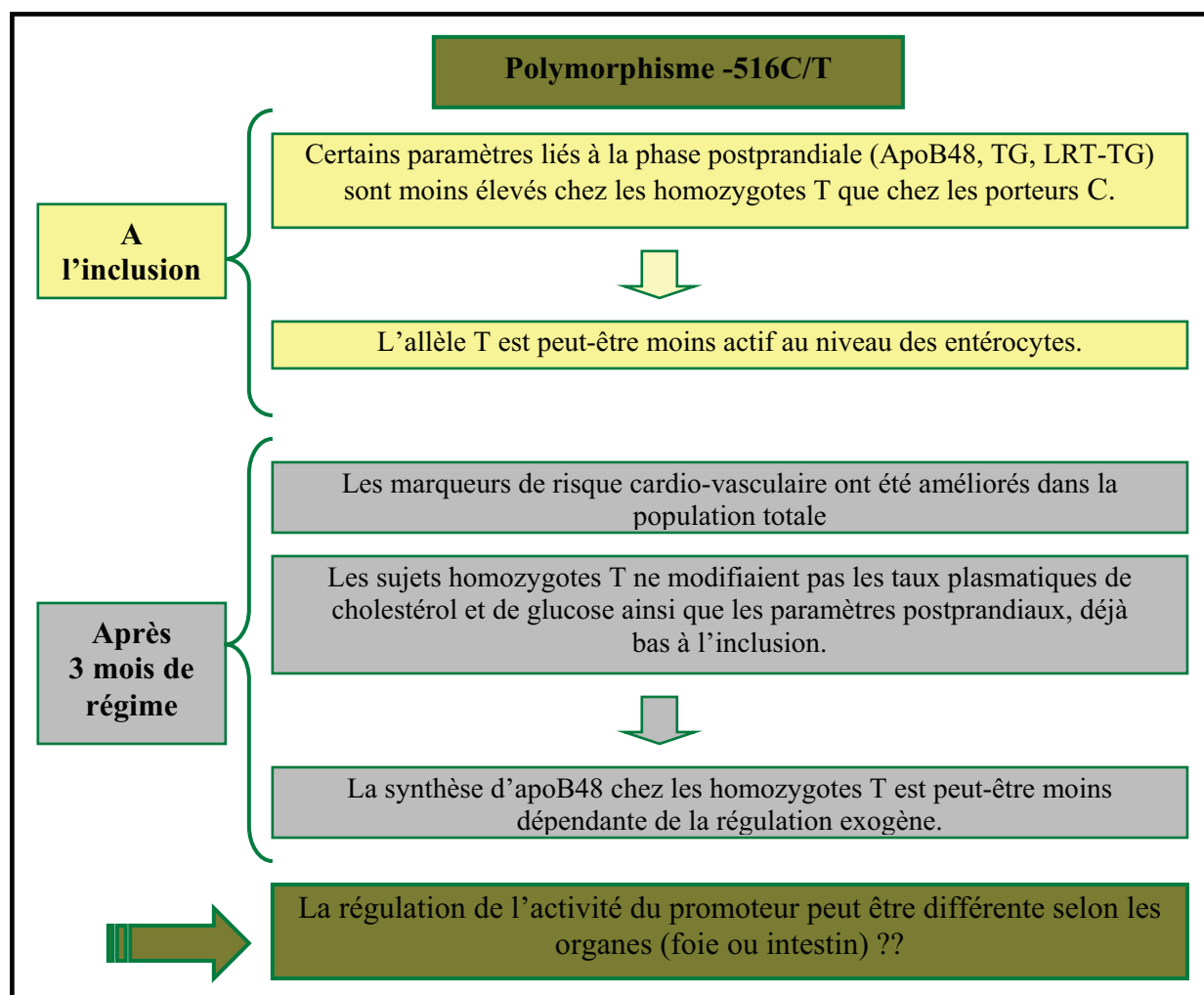


Figure (49) : Effet du polymorphisme -516C/T d'ApoB à l'inclusion et après trois mois de régime sur certains marqueurs de risque cardio-vasculaire.

Dans la deuxième partie du mémoire, nous montrons que les différences observées dans une population en termes de risque cardio-vasculaire pourraient être déterminées au moins en partie par le terrain génétique des individus. En effet, de nos résultats il ressort clairement que les individus qui sont à la fois porteurs de l'allèle epsilon 4 et d'un allèle T sur le locus du promoteur dans le gène de l'apolipoprotéine E, présentent des insulínémies à jeun environ 70 % plus élevées que les sujets homozygotes pour l'allèle epsilon 3 et l'allèle T du promoteur (**Figure 50**).

Ceci met bien en évidence le fait qu'il est toujours difficile, dans l'étude d'une association entre les polymorphismes génétiques et l'intensité des marqueurs de risque, de ne tenir compte que d'un seul polymorphisme isolé. On doit considérer l'interaction entre les gènes aussi bien que de celle entre les gènes et les facteurs environnementaux. De plus, il apparaît que l'installation d'un surpoids, lui même produit d'une interaction entre gènes et alimentation, peut à son tour moduler l'association entre gènes et marqueurs de risque.

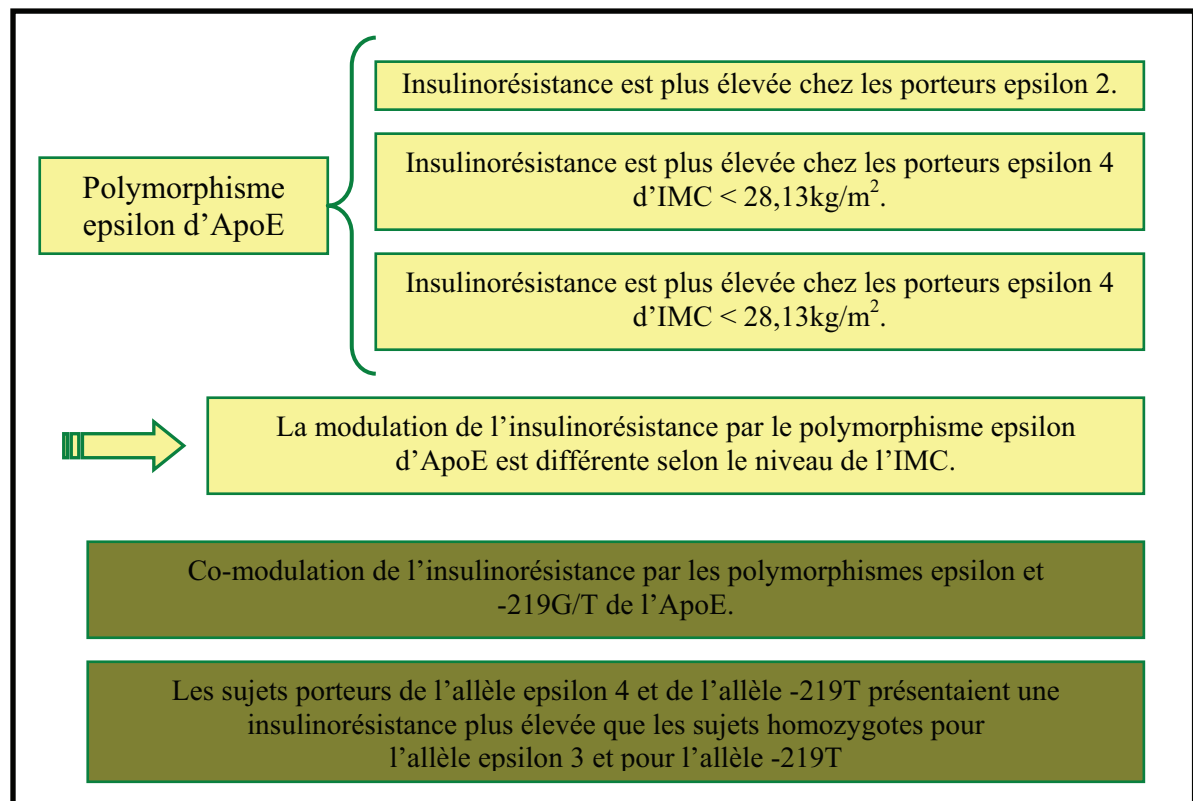


Figure (50) : Effet des polymorphismes epsilon et -219G/T de l'ApoE sur l'insulinorésistance.

Limites de ce travail

Néanmoins, nous avons conscience que ce travail présente aussi ses limites. En termes de robustesse statistique d'abord. Malgré l'effort qu'a représenté la mise en place de cette intervention nutritionnelle sur environ 200 sujets, les sous-groupes génétiquement déterminés, qui sont à la base du travail en nutriginétique, peuvent être dérisoirement petits.

En toute logique, il faudrait augmenter le nombre de sujets dans une étude ultérieure. Mais dans la mesure où il s'agit de maladies multifactorielles, on risque d'augmenter la dispersion des facteurs environnementaux qui influent sur les marqueurs de risque, ce qui affaiblit la robustesse des tests statistiques.

Par sa conception, ensuite. Ce travail découle d'une approche dite « de gène candidat », qui était donc limitée à un petit nombre de gènes. Il est certain que d'autres gènes que nous n'avons pas sélectionnés pourraient être associés à d'autres types de réponse. De plus, l'approche « gène candidat » sous-estime l'influence des interactions entre gènes. Il est classique aujourd'hui d'écrire que ces inconvénients peut être circonvenus par des études portant sur la totalité du génome (Genome-wide studies association) qui permettent de cribler l'ensemble des interactions possibles entre gènes. Mais, outre l'inflation de coûts qu'elles génèrent, ces études n'amélioreront peut-être pas la robustesse des tests à cause du problème de manque de puissance due aux essais multiples. De plus, s'agissant de travaux chez l'homme, le problème de l'hétérogénéité environnementale engendré par un grand nombre d'échantillons reste entier.

Limite de l'extrapolation dans le temps des résultats. Dans l'étude portant sur l'apolipoprotéine B, nous avons observé la réponse à un régime sur une période courte, 3 mois. Rien ne nous permet de prédire que sur une période plus longue, il n'y aurait pas d'épuisement de l'effet régime, ce qui ferait perdre tout intérêt à notre recommandation.

Conclusion

En conclusion, notre travail montre, qu'au moins sur un petit échantillon d'individus partageant un environnement relativement homogène, le terrain génétique pourrait expliquer, au moins en partie, la variabilité interindividuelle des réponses aux comportements alimentaires. Néanmoins, il faut garder en tête le fait que le polymorphisme génétique est le témoin de l'adaptation de Homo sapiens au cours de son histoire. Les interactions entre gènes sont très importantes, et les résultats que nous présentons à partir d'une population relativement homogène devraient être confirmés sur d'autres populations pour être généralisables.

Perspectives particulières

L'interprétation des résultats obtenus au cours du travail réalisé sur l'apolipoprotéine B nous a conduit à émettre l'hypothèse que le polymorphisme du promoteur pouvait induire une expression tissu-spécifique différente selon l'allèle. En particulier, chez les sujets homozygotes pour l'allèle T, la transcription du gène au niveau intestinale serait moins dépendante de la régulation exogène (par les acides gras alimentaires et indirectement par l'insuline induite elle-même par les glucides déjà absorbés). Confirmer ces hypothèses chez l'homme pourrait se faire en mettant en place une étude d'intervention nutritionnelle pour suivre en fonction des nutriments ingérés les taux plasmatiques d'apoB48, de glucose et de triglycérides. On pourrait alors comparer les cinétiques post-prandiales en fonction du génotype des sujets.

Perspectives générales : la tentation de la « nutrition personnalisée »

Déduire de cette étude et de nombreuses autres déjà publiées, que la démarche de la nutriginétique aboutira à une « nutrition personnalisée » nous semble prématuré.

Outre les remarques que nous venons de faire sur la difficulté d'extrapoler des résultats à l'échelle de grandes populations, il faut considérer que des recommandations personnalisées poseraient de très nombreuses questions d'ordre éthique. Si un jour nous aboutissions à l'existence de tests génétiques permettant de déterminer des recommandations personnalisées, il s'agirait certainement de véritables cartographies génétiques, pour tenir compte des interactions entre gènes et des différentes ethnies. Ces études seraient probablement disproportionnées avec l'importance de la modification alimentaire nécessaire.

Le monde dessiné par cette intrusion du nutritionnellement correct serait-il garant des libertés individuelles ? Qui, quel groupe social s'arrogerait l'autorité de recommandation ? Pourrait-on aboutir à des sanctions si un individu refusait de suivre ces recommandations ? Qui vérifierait que les aliments « génétiquement adaptés » proposés sont effectivement conformes à ce que l'on en attend ?

La nutriginétique reste aujourd'hui un sujet de recherche passionnant qui a bouleversé les techniques et les approches de la nutrition classique, mais qui soulève, comme toutes les approches innovantes, un grand nombre de questions.

VI. ANNEXES

Annexe (1): Paramètres alimentaires : Comparaison en fonction du sexe.

	Hommes (n=69)		Femmes (n=100)		P ^e
	Moyenne ± SD	% énergie tot	Moyenne ± SD	% énergie tot	
Energie totale (kJ/kg)					
inclusion	112,8 ± 40,7		103,6 ± 30,0		0,090
3 mois	84,5 ± 31,7*		77,4 ± 21,5*		0,601
Glucides (g/kg p.c) ^a					
inclusion	2,79 ± 1,0	39,8 ± 7,34	2,6 ± 0,91	41,8 ± 6,79	0,162
3 mois	2,30 ± 0,83*	43,2 ± 6,70	2,1 ± 0,67*	45,2 ± 5,97	0,993
Proteine (g/kg p.c)					
inclusion	1,23 ± 0,30	17,7 ± 3,1	1,12 ± 0,31	18,5 ± 3,60	0,029
3 mois	1,02 ± 0,28*	19,67 ± 3,8	0,91 ± 0,24*	19,9 ± 2,97	0,985
Lipides (g/kg p.c)					
inclusion	1,18 ± 0,43	37,2 ± 6,0	1,05 ± 0,39	37,7 ± 6,4	0,038
3 mois	0,78 ± 0,24*	32,2 ± 5,6	0,69 ± 0,23*	33,5 ± 5,6	0,476
AGS (g/kg p.c) ^b					
inclusion	0,44 ± 0,20	13,8 ± 3,5	0,38 ± 0,17	13,7 ± 3,7	0,042
3 mois	0,23 ± 0,08*	9,7 ± 2,8	0,21 ± 0,09*	10,1 ± 2,8	0,129
AGMI (g/kg p.c) ^c					
inclusion	0,43 ± 0,15	13,7 ± 2,6	0,39 ± 0,15	13,9 ± 3,5	0,063
3 mois	0,33 ± 0,11*	14,2 ± 3,4	0,29 ± 0,11*	14,3 ± 3,9	0,874
AGPI (g/kg p.c) ^d					
inclusion	0,15 ± 0,07	5,04 ± 1,95	0,15 ± 0,08	5,30 ± 2,10	0,609
3 mois	0,14 ± 0,06	5,84 ± 2,02	0,12 ± 0,07*	5,85 ± 2,88	0,361

^a Glucides (g/kg poids corporel).

^b AGS, acides gras saturés (g/kg poids corporel).

^c AGMI, acides gras mono-insaturés (g/kg poids corporel).

^d AGPI, acides gras poly-insaturés (g/kg poids corporel).

^e Comparaison entre les hommes et les femmes à l'inclusion (testé par le MLG) et leurs réponses au régime (testé par le MLG avec mesures répétées) calculé à partir des valeurs exprimées en (g/kg poids corporel).

* p < 0.05 pour la comparaison entre les valeurs à l'inclusion et celles après le régime.

Annexe (2): Apport énergétique total en fonction du polymorphisme -516C/T d'ApoB^a.

	CC (n=90)	CT (n=66)	TT (n=13)	P ^b
Energie totale (kJ/kg)				
inclusion	106,9 ± 34,7	110,6 ± 36,0	93,6 ± 30,4	0,274
3 mois	78,0 ± 25,7*	84,3 ± 26,6*	75,4 ± 27,4*	0,379

^a Valeurs exprimées par la moyenne ± SD.

^b Comparaison entre les génotypes à l'inclusion (testé par le MLG) et leurs réponses au régime (testé par le MLG avec mesures répétées).

* p < 0.05 pour la comparaison entre les valeurs à l'inclusion et celles après le régime.

Annexe (3): Paramètres biochimiques en fonction de l'IMC et du polymorphisme epsilon de l'ApoE

Génotype epsilon de l'ApoE (n=166)									
IMC > 28,13 kg/m ² (n=83)					IMC < 28,13 kg/m ² (n=83)				
	ε2/2+ ε2/3 (n=8)	ε3/3 (n=58)	E3/4+ε4/4 (n=17)	P *		ε2/2+ ε2/3 (n=7)	ε3/3 (n=54)	E3/4+ε4/4 (n=22)	P *
IMC (kg/m²) (1, 2)									
inclusion	33,06 ± 2,66	32,79 ± 4,29	31,65 ± 2,85	0,583		25,09 ± 2,00	24,67 ± 2,11	24,95 ± 1,59	0,557
ApoE (mg/L) (1, 2)									
inclusion	61,95 ± 20,41	41,13 ± 10,76	42,37 ± 17,55	0,001		50,65 ± 14,43	39,97 ± 9,23	37,34 ± 8,91	0,013
Glucose (mmol/L) (1, 2, 3, 5, 6)									
inclusion	6,14 ± 0,53	5,26 ± 0,61	5,29 ± 0,84	0,004		5,09 ± 0,66	5,16 ± 0,61	4,93 ± 0,38	0,530
Glucose t2h (mmol/L) (1, 2, 3)									
inclusion	5,85 ± 0,81	5,31 ± 1,32	5,92 ± 1,9	0,257		5,16 ± 0,75	4,79 ± 1,04	5,05 ± 1,07	0,534
Insuline (μU/ml) (1, 2, 3)									
inclusion	19,62 ± 10,28	13,19 ± 7,76	14,59 ± 6,00	0,058		6,14 ± 2,49	6,74 ± 3,41	8,81 ± 3,34	0,016
Insuline t2h (μU/ml) (1, 2, 3)									
inclusion	35,83 ± 16,15	23,04 ± 14,53	32,06 ± 15,68	0,027		17,67 ± 15,15	16,28 ± 10,59	26,39 ± 17,49	0,061
Score de Homa (1, 2, 3)									
inclusion	5,42 ± 2,95	3,14 ± 2,16	3,37 ± 1,13	0,017		1,42 ± 0,65	1,54 ± 0,8	1,93 ± 0,73	0,036

Les valeurs sont exprimées par la moyenne ± SD.

*P pour la comparaison entre les génotypes (testé par le MLG).

Ajusté pour: (1) l'âge; (2) le sexe; (3) l' IMC; (4) le tabac; (5) le traitement anti-hypertenseur; (6) la consommation d'alcool.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abrams JJ, Ginsberg H, Grundy SM (1982) Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in nonketotic diabetes mellitus. *Diabetes* 31:903-10
- Adeli K, Theriault A (1992) Insulin modulation of human apolipoprotein B mRNA translation: studies in an in vitro cell-free system from HepG2 cells. *Biochem Cell Biol* 70:1301-12
- Ahima RS, Flier JS (2000) Leptin. *Annu Rev Physiol* 62:413-37
- Ai M, Tanaka A, Ogita K, Sekinc M, Numano F, Numano F, Reaven GM (2001) Relationship between plasma insulin concentration and plasma remnant lipoprotein response to an oral fat load in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 38:1628-32
- Albertini R, Moratti R, De Luca G (2002) Oxidation of low-density lipoprotein in atherosclerosis from basic biochemistry to clinical studies. *Curr Mol Med* 2:579-92
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J, Lane CR, Schaffner SF, Bolk S, Brewer C, Tuomi T, Gaudet D, Hudson TJ, Daly M, Groop L, Lander ES (2000) The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 26:76-80
- Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP (2002) Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 106:2533-6
- ANAES (1998) Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Arrêt de la consommation de tabac. Conférence de consensus 8-9 octobre 1998. Paris.
- ANAES (2000) Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. Paris.
- Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, Teo K, Davis B, Montague P, Yusuf S (2003) Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 108:420-5
- Andersen LB, Wedderkopp N, Hansen HS, Cooper AR, Froberg K (2003) Biological cardiovascular risk factors cluster in Danish children and adolescents: the European Youth Heart Study. *Prev Med* 37:363-7
- Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL (1991) Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 87:2246-52
- Antras-Ferry J, Robin P, Robin D, Forest C (1995) Fatty acids and fibrates are potent inducers of transcription of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in adipocytes. *Eur J Biochem* 234:390-6
- Arbones-Mainar JM, Johnson LA, Altenburg MK, Maeda N (2008) Differential modulation of diet-induced obesity and adipocyte functionality by human apolipoprotein E3 and E4 in mice. *Int J Obes (Lond)* 32:1595-605
- Argyropoulos G, Rankinen T, Neufeld DR, Rice T, Province MA, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C (2002) A polymorphism in the human agouti-related protein is associated with late-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4198-202
- Artiga MJ, Bullido MJ, Sastre I, Recuero M, Garcia MA, Aldudo J, Vazquez J, Valdivieso F (1998) Allelic polymorphisms in the transcriptional regulatory region of apolipoprotein E gene. *FEBS Lett* 421:105-8
- Asensio C, Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Rohner-Jeanrenaud F, Muzzin P (2004) Changes in glycemia by leptin administration or high-fat feeding in rodent models of obesity/type 2 diabetes suggest a link between resistin expression and control of glucose homeostasis. *Endocrinology* 145:2206-13

- Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 105:310-5
- Assmann G, von Eckardstein A, Funke H (1993) High density lipoproteins, reverse transport of cholesterol, and coronary artery disease. Insights from mutations. *Circulation* 87:III28-34
- Astorg P, Arnault N, Czernichow S, Noiset N, Galan P, Hercberg S (2004) Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. *Lipids* 39:527-35
- Au WS, Kung HF, Lin MC (2003) Regulation of microsomal triglyceride transfer protein gene by insulin in HepG2 cells: roles of MAPKerk and MAPKp38. *Diabetes* 52:1073-80
- Austin MA, McKnight B, Edwards KL, Bradley CM, McNeely MJ, Psaty BM, Brunzell JD, Motulsky AG (2000) Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation* 101:2777-82
- Austin MA, Talmud PJ, Luong LA, Haddad L, Day IN, Newman B, Edwards KL, Krauss RM, Humphries SE (1998) Candidate-gene studies of the atherogenic lipoprotein phenotype: a sib-pair linkage analysis of DZ women twins. *Am J Hum Genet* 62:406-19
- Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K (2006) Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clin Chim Acta* 368:1-19
- Axelsen M, Eliasson B, Joheim E, Lenner RA, Taskinen MR, Smith U (1995) Lipid intolerance in smokers. *J Intern Med* 237:449-55
- Ayanian JZ, Epstein AM (1991) Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 325:221-5
- Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E (1998) High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 21:360-7
- Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM (2007) Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *Jama* 298:309-16
- Barrans A, Collet X, Barbaras R, Jaspard B, Manent J, Vieu C, Chap H, Perret B (1994) Hepatic lipase induces the formation of pre-beta 1 high density lipoprotein (HDL) from triacylglycerol-rich HDL2. A study comparing liver perfusion to in vitro incubation with lipases. *J Biol Chem* 269:11572-7
- Barter PJ, Rye KA (2006) The rationale for using apoA-I as a clinical marker of cardiovascular risk. *J Intern Med* 259:447-54
- Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C (2004) Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 66:802-13
- Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B (2002) Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2084-9
- Beale EG, Harvey BJ, Forest C (2007) PCK1 and PCK2 as candidate diabetes and obesity genes. *Cell Biochem Biophys* 48:89-95
- Benlian P (1996) Génétique et dyslipidémies: l'approche du gène candidat, Paris.
- Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlbom A, Keavney B, Collins R, Wiman B, de Faire U, Danesh J (2007) Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *Jama* 298:1300-11
- Bergsma DJ, Ellis C, Kumar C, Nuthulaganti P, Kersten H, Elshourbagy N, Griffin E, Stadel JM, Aiyar N (1992) Cloning and characterization of a human angiotensin II type 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 183:989-95
- Bernal-Mizrachi C, Weng S, Li B, Nolte LA, Feng C, Coleman T, Holloszy JO, Semenkovich CF (2002) Respiratory uncoupling lowers blood pressure through a leptin-dependent mechanism in genetically obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:961-8

- Bertrais S, Beyeme-Ondoua JP, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Oppert JM (2005) Sedentary behaviors, physical activity, and metabolic syndrome in middle-aged French subjects. *Obes Res* 13:936-44
- Binder A (2007) A review of the genetics of essential hypertension. *Curr Opin Cardiol* 22:176-84
- Bisbal C, Lambert K, Avignon A (2010) Antioxidants and glucose metabolism disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 13:439-46
- Blouin JM, Bortoli S, Nacfer M, Collinet M, Penot G, Laurent-Puig P, Forest C (2010) Down-regulation of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in human colon tumors and induction by omega-3 fatty acids. *Biochimie*
- Boden G (2003) Effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis. *Life Sci* 72:977-88
- Boemi M, Sirolla C, Testa R, Gregorio F, Brandoni G, Fumelli P, James RW (2003) Apolipoprotein E polymorphisms and mortality in Italian type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 33:296-300
- Bonnet J (1997) Athérosclérose et plaque d'athérome. *EMC Cardiologie* (11-605-A-10)
- Bonora E, Capaldo B, Perin PC, Del Prato S, De Mattia G, Frittitta L, Frontoni S, Leonetti F, Luzi L, Marchesini G, Marini MA, Natali A, Paolisso G, Piatti PM, Pujia A, Solini A, Vettor R, Bonadonna RC (2008) Hyperinsulinemia and insulin resistance are independently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non-diabetic subjects. The GISIR database. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18:624-31
- Borkman M, Campbell LV, Chisholm DJ, Storlien LH (1991) Comparison of the effects on insulin sensitivity of high carbohydrate and high fat diets in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 72:432-7
- Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S (2003) Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 26:2261-7
- Brand JC, Colagiuri S, Crossman S, Allen A, Roberts DC, Truswell AS (1991) Low-glycemic index foods improve long-term glycemic control in NIDDM. *Diabetes Care* 14:95-101
- Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, Yu L, Brewer C, Collins JA, Molhuizen HO, Loubser O, Ouelette BF, Fichter K, Ashbourne-Excoffon KJ, Sensen CW, Scherer S, Mott S, Denis M, Martindale D, Frohlich J, Morgan K, Koop B, Pimstone S, Kastelein JJ, Genest J, Jr., Hayden MR (1999) Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet* 22:336-45
- Brunzell JD, Hokanson JE (1999) Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 22 Suppl 3:C10-3
- Buchheit M, Simon C, Viola AU, Doutreleau S, Piquard F, Brandenberger G (2004) Heart rate variability in sportive elderly: relationship with daily physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 36:601-5
- Caballero B (1993) Vitamin E improves the action of insulin. *Nutr Rev* 51:339-40
- Cadoudal T, Fouque F, Benelli C, Forest C (2008) [Glyceroneogenesis and PEPCK-C: pharmacological targets in type 2 diabetes]. *Med Sci (Paris)* 24:407-13
- Cadoudal T, Leroyer S, Reis AF, Tordjman J, Durant S, Fouque F, Collinet M, Quette J, Chauvet G, Beale E, Velho G, Antoine B, Benelli C, Forest C (2005) Proposed involvement of adipocyte glyceroneogenesis and phosphoenolpyruvate carboxykinase in the metabolic syndrome. *Biochimie* 87:27-32
- Calabro P, Samudio I, Willerson JT, Yeh ET (2004) Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation* 110:3335-40

- Cambou JP, Ferrieres J, Ruidavets JB, Ducimetiere P (1996) [Epidemiology according to the European and French scales of myocardial infarction. Data of the MONICA project]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 89 Spec No 3:13-8
- Cancello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot JL, Bouloumie A, Barbatelli G, Cinti S, Svensson PA, Barsh GS, Zucker JD, Basdevant A, Langin D, Clement K (2005) Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 54:2277-86
- Cao H, van der Veer E, Ban MR, Hanley AJ, Zinman B, Harris SB, Young TK, Pickering JG, Hegele RA (2004) Promoter polymorphism in PCK1 (phosphoenolpyruvate carboxykinase gene) associated with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 89:898-903
- Capron L (1996) Atherosclerosis and cardio-vascular complications of diabetes. *Ann Edocrinol (Paris)* 57:161-5
- Cara L, Dubois C, Borel P, Armand M, Senft M, Portugal H, Pauli AM, Bernard PM, Lairon D (1992) Effects of oat bran, rice bran, wheat fiber, and wheat germ on postprandial lipemia in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 55:81-8
- Caulfield M, Lavender P, Farrall M, Munroe P, Lawson M, Turner P, Clark AJ (1994) Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med* 330:1629-33
- Cheung MC, Lichtenstein AH, Schaefer EJ (1994) Effects of a diet restricted in saturated fatty acids and cholesterol on the composition of apolipoprotein A-I--containing lipoprotein particles in the fasting and fed states. *Am J Clin Nutr* 60:911-8
- Chiodini BD, Barlera S, Franzosi MG, Beceiro VL, Inrona M, Tognoni G (2003) APO B gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 167:355-66
- Clarke SD (2001) Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr* 131:1129-32
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B (1998) A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392:398-401
- Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, Marcel YL, McPherson R, Hobbs HH (2004) Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 305:869-72
- Cohen JC, Noakes TD, Benade AJ (1988) Serum triglyceride responses to fatty meals: effects of meal fat content. *Am J Clin Nutr* 47:825-7
- Cohn JS, McNamara JR, Cohn SD, Ordovas JM, Schaefer EJ (1988) Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages. *J Lipid Res* 29:469-79
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 24:987-1003
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. (1996) Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334:292-5
- Couch SC, Isasi CR, Karmally W, Blaner WS, Starc TJ, Kaluski D, Deckelbaum RJ, Ginsberg HN, Shea S, Berglund L (2000) Predictors of postprandial triacylglycerol response in children: the Columbia University Biomarkers Study. *Am J Clin Nutr* 72:1119-27
- Coulston AM, Hollenbeck CB, Swislocki AL, Reaven GM (1987) Effect of source of dietary carbohydrate on plasma glucose and insulin responses to mixed meals in subjects with NIDDM. *Diabetes Care* 10:395-400
- Cowley AW, Jr. (1992) Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 72:231-300

- Cox C, Mann J, Sutherland W, Chisholm A, Skeaff M (1995) Effects of coconut oil, butter, and safflower oil on lipids and lipoproteins in persons with moderately elevated cholesterol levels. *J Lipid Res* 36:1787-95
- Crossno JT, Jr., Majka SM, Grazia T, Gill RG, Klemm DJ (2006) Rosiglitazone promotes development of a novel adipocyte population from bone marrow-derived circulating progenitor cells. *J Clin Invest* 116:3220-8
- Cyrus T, Yao Y, Rokach J, Tang LX, Pratico D (2003) Vitamin E reduces progression of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice with established vascular lesions. *Circulation* 107:521-3
- Czernichow S, Couthouis A, Bertrais S, Vergnaud AC, Dauchet L, Galan P, Hercberg S (2006) Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU.VI.MAX) study in France: association with dietary intake and plasma concentrations. *Am J Clin Nutr* 84:395-9
- Das HK, McPherson J, Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL (1985) Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. *J Biol Chem* 260:6240-7
- Dashti N (1992) The effect of low density lipoproteins, cholesterol, and 25-hydroxycholesterol on apolipoprotein B gene expression in HepG2 cells. *J Biol Chem* 267:7160-9
- Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J (2006) Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 136:2588-93
- Davignon J, Gregg RE, Sing CF (1988) Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 8:1-21
- DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ (1975) The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 55:845-55
- Delarue J, Couet C, Cohen R, Brechot JF, Antoine JM, Lamisse F (1996) Effects of fish oil on metabolic responses to oral fructose and glucose loads in healthy humans. *Am J Physiol* 270:E353-62
- deLemos AS, Wolfe ML, Long CJ, Sivapackianathan R, Rader DJ (2002) Identification of genetic variants in endothelial lipase in persons with elevated high-density lipoprotein cholesterol. *Circulation* 106:1321-6
- Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D (2001) Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *Bmj* 322:716-20
- Despres JP, Verdon MF, Moorjani S, Pouliot MC, Nadeau A, Bouchard C, Tremblay A, Lupien PJ (1993) Apolipoprotein E polymorphism modifies relation of hyperinsulinemia to hypertriglyceridemia. *Diabetes* 42:1474-81
- Dimopoulos N, Watson M, Sakamoto K, Hundal HS (2006) Differential effects of palmitate and palmitoleate on insulin action and glucose utilization in rat L6 skeletal muscle cells. *Biochem J* 399:473-81
- Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Korner A, Jacobson P, Carlsson LM, Kiess W, Vatin V, Lecoecur C, Delplanque J, Vaillant E, Pattou F, Ruiz J, Weill J, Levy-Marchal C, Horber F, Potoczna N, Hercberg S, Le Stunff C, Bougneres P, Kovacs P, Marre M, Balkau B, Cauchi S, Chevre JC, Froguel P (2007) Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 39:724-6
- Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N, Koide SI, Nakamura SI, Yasue H (2000) Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism. *Circulation* 102:670-6
- Drayna D, Lawn R (1987) Multiple RFLPs at the human cholesteryl ester transfer protein (CETP) locus. *Nucleic Acids Res* 15:4698

- Draznin B (2006) Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85 α : the two sides of a coin. *Diabetes* 55:2392-7
- Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI (1999) Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 103:253-9
- Dubois C, Beaumier G, Juhel C, Armand M, Portugal H, Pauli AM, Borel P, Latge C, Lairon D (1998) Effects of graded amounts (0-50 g) of dietary fat on postprandial lipemia and lipoproteins in normolipidemic adults. *Am J Clin Nutr* 67:31-8
- Duez H, Lamarche B, Uffelman KD, Valero R, Cohn JS, Lewis GF (2006) Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1357-63
- Duez H, Pavlic M, Lewis GF (2008) Mechanism of intestinal lipoprotein overproduction in insulin resistant humans. *Atheroscler Suppl* 9:33-8
- Duplus E, Benelli C, Reis AF, Fouque F, Velho G, Forest C (2003) Expression of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in human adipose tissue: induction by rosiglitazone and genetic analyses of the adipocyte-specific region of the promoter in type 2 diabetes. *Biochimie* 85:1257-64
- Duplus E, Forest C (2002) Is there a single mechanism for fatty acid regulation of gene transcription? *Biochem Pharmacol* 64:893-901
- Duriez P (2004) [Mechanisms of formation of atheroma plaque]. *Rev Med Interne* 25 Suppl 1:S3-6
- Egan BM (2003) Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep* 5:247-54
- Ellsworth JL, Kraemer FB, Cooper AD (1987) Transport of beta-very low density lipoproteins and chylomicron remnants by macrophages is mediated by the low density lipoprotein receptor pathway. *J Biol Chem* 262:2316-25
- Elosua R, Demissie S, Cupples LA, Meigs JB, Wilson PW, Schaefer EJ, Corella D, Ordovas JM (2003) Obesity modulates the association among APOE genotype, insulin, and glucose in men. *Obes Res* 11:1502-8
- Emorine L, Blin N, Strosberg AD (1994) The human beta 3-adrenoceptor: the search for a physiological function. *Trends Pharmacol Sci* 15:3-7
- Eto M, Saito M, Okada M, Kume Y, Kawasaki F, Matsuda M, Yoneda M, Matsuki M, Takigami S, Kaku K (2002) Apolipoprotein E genetic polymorphism, remnant lipoproteins, and nephropathy in type 2 diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 40:243-51
- Eto M, Watanabe K, Makino I (1989) Increased frequencies of apolipoprotein epsilon 2 and epsilon 4 alleles in patients with ischemic heart disease. *Clin Genet* 36:183-8
- Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW (2004) Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 145:2273-82
- Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R (1996) Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 93:1354-63
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S (2003) Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 348:1085-95
- Favier JC, Irelande-Ripert, J., Toque, C. and Feinberg, M. (1995) Répertoire général des aliments. Table de composition, 2ème édition. CIQUAL, Paris, London, New York.
- Federico LM, Naples M, Taylor D, Adeli K (2006) Intestinal insulin resistance and aberrant production of apolipoprotein B48 lipoproteins in an animal model of insulin resistance and metabolic dyslipidemia: evidence for activation of protein tyrosine phosphatase-1B,

- extracellular signal-related kinase, and sterol regulatory element-binding protein-1c in the fructose-fed hamster intestine. *Diabetes* 55:1316-26
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S (1987) Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317:350-7
- Feskens EJ, Bowles CH, Kromhout D (1991) Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycemic elderly men and women. *Diabetes Care* 14:935-41
- Feskens EJ, Virtanen SM, Rasanen L, Tuomilehto J, Stengard J, Pekkanen J, Nissinen A, Kromhout D (1995) Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care* 18:1104-12
- Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM (2000) Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102:42-7
- Fielding BA, Reid G, Grady M, Humphreys SM, Evans K, Frayn KN (2000) Ethanol with a mixed meal increases postprandial triacylglycerol but decreases postprandial non-esterified fatty acid concentrations. *Br J Nutr* 83:597-604
- Floren CH, Chait A (1981) Uptake of chylomicron remnants by the native LDL receptor in human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta* 665:608-11
- Florez JC, Burt N, de Bakker PI, Almgren P, Tuomi T, Holmkvist J, Gaudet D, Hudson TJ, Schaffner SF, Daly MJ, Hirschhorn JN, Groop L, Altshuler D (2004) Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes* 53:1360-8
- Fojo SS, Brewer HB (1992) Hypertriglyceridaemia due to genetic defects in lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II. *J Intern Med* 231:669-77
- Frasere-Smith N, Lesperance F (2008) Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry* 65:62-71
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI (2007) A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316:889-94
- Frayn KN (2005) Obesity and metabolic disease: is adipose tissue the culprit? *Proc Nutr Soc* 64:7-13
- Freeman DJ, Griffin, B.A., Holmes, A.P., Lindsay, G.M., Gaffney, D., Packard, C.J. and Shepherd, J. (1994) Regulation of plasma HDL cholesterol and subfraction distribution by genetic and environmental factors. Associations between the TaqI B RFLP in the CETP gene and smoking and obesity. *Arterioscler Thromb* 14:336-344
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al. (1987) Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317:1237-45
- Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS (1998) Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 83:847-50
- Fried SK, Rao SP (2003) Sugars, hypertriglyceridemia, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 78:873S-880S

- Frost G, Leeds AA, Dore CJ, Madeiros S, Brading S, Dornhorst A (1999) Glycaemic index as a determinant of serum HDL-cholesterol concentration. *Lancet* 353:1045-8
- Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA (2001) The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280:E827-47
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM (2007) Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 49:403-14
- Gardner CD, Kraemer HC (1995) Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1917-27
- Garg A (1998) High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 67:577S-582S
- Garg A, Bantle JP, Henry RR, Coulston AM, Griver KA, Raatz SK, Brinkley L, Chen YD, Grundy SM, Huet BA, et al. (1994) Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Jama* 271:1421-8
- Garg A, Bonanome A, Grundy SM, Zhang ZJ, Unger RH (1988) Comparison of a high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 319:829-34
- Garg A, Grundy SM, Unger RH (1992) Comparison of effects of high and low carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes* 41:1278-85
- Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, Silberman SR, Wilson PW, Salem DN, Schaefer EJ (1992) Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 85:2025-33
- Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK (1991) Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 53:326S-334S
- Gillman MW (2002) Epidemiological challenges in studying the fetal origins of adult chronic disease. *Int J Epidemiol* 31:294-9
- Girard J (1995) [Role of free fatty acids in the insulin resistance of non-insulin-dependent diabetes]. *Diabete Metab* 21:79-88
- Girard J (2000) Acides gras, insulinosécrétion et lipotoxicité. *Med Ther Endocrinol* 2 (suppl 2):29-36
- Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G, Walker M, Levy JC, Sampson M, Halford S, McCarthy MI, Hattersley AT, Frayling TM (2003) Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 52:568-72
- Golabek AA, Soto C, Vogel T, Wisniewski T (1996) The interaction between apolipoprotein E and Alzheimer's amyloid beta-peptide is dependent on beta-peptide conformation. *J Biol Chem* 271:10602-6
- Goldberg IJ, Scheraldi CA, Yacoub LK, Saxena U, Bisgaier CL (1990) Lipoprotein ApoC-II activation of lipoprotein lipase. Modulation by apolipoprotein A-IV. *J Biol Chem* 265:4266-72
- Goldberg RJ, Gorak EJ, Yarzebski J, Hosmer DW, Jr., Dalen P, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE (1993) A communitywide perspective of sex differences and temporal trends in the incidence and survival rates after acute myocardial infarction and out-of-hospital deaths caused by coronary heart disease. *Circulation* 87:1947-53
- Goldfine ID, Maddux BA, Youngren JF, Reaven G, Accili D, Trischitta V, Vigneri R, Frittitta L (2008) The role of membrane glycoprotein plasma cell antigen 1/ectonucleotide

- pyrophosphatase phosphodiesterase 1 in the pathogenesis of insulin resistance and related abnormalities. *Endocr Rev* 29:62-75
- Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ (1996) Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 334:1649-54
- Gordon DA, Jamil H (2000) Progress towards understanding the role of microsomal triglyceride transfer protein in apolipoprotein-B lipoprotein assembly. *Biochim Biophys Acta* 1486:72-83
- Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM (1978) Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 89:157-61
- Goyenechea E, Parra D, Martinez JA (2007) Impact of interleukin 6 -174G>C polymorphism on obesity-related metabolic disorders in people with excess in body weight. *Metabolism* 56:1643-8
- Grangé G (1999) Gènes et retards de croissance intra-utérins. *Méd Sci* 15:82-85
- Grant KI, Marais MP, Dhansay MA (1994) Sucrose in a lipid-rich meal amplifies the postprandial excursion of serum and lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations by decreasing triglyceride clearance. *Am J Clin Nutr* 59:853-60
- Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadottir A, Styrkarsdottir U, Magnusson KP, Walters GB, Palsdottir E, Jonsdottir T, Gudmundsdottir T, Gylfason A, Saemundsdottir J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Gudnason V, Sigurdsson G, Thorsteinsdottir U, Gulcher JR, Kong A, Stefansson K (2006) Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 38:320-3
- Greenow K, Pearce NJ, Ramji DP (2005) The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis. *J Mol Med* 83:329-42
- Grekin RJ, Vollmer AP, Sider RS (1995) Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension* 26:193-8
- Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, Goodyear LJ, Kraegen EW, White MF, Shulman GI (1999) Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes* 48:1270-4
- Grimaldi A, Heurtier A (1999) [Epidemiology of cardio-vascular complications of diabetes]. *Diabetes Metab* 25 Suppl 3:12-20
- Grimble RF (2002) Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 5:551-9
- Grines CL, Topol EJ, O'Neill WW, George BS, Kereiakes D, Phillips HR, Leimberger JD, Woodlief LH, Califf RM (1995) Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Circulation* 91:298-303
- Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S (2004) Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr* 79:774-9
- Grundey SM (2008) Promise of low-density lipoprotein-lowering therapy for primary and secondary prevention. *Circulation* 117:569-73; discussion 573
- Gu CC, Chang YP, Hunt SC, Schwander K, Arnett D, Djousse L, Heiss G, Oberman A, Lalouel JM, Province M, Chakravarti A, Rao DC (2005) Haplotype association analysis of AGT variants with hypertension-related traits: the HyperGEN study. *Hum Hered* 60:164-76
- Gu K, Cowie CC, Harris MI (1998) Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 21:1138-45
- Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, Bergthorsson JT, Thorleifsson G, Manolescu A, Rafnar T, Gudbjartsson D, Agnarsson BA, Baker A, Sigurdsson A, Benediktsdottir KR, Jakobsdottir M, Blondal T, Stacey SN, Helgason A, Gunnarsdottir S, Olafsdottir A,

- Kristinsson KT, Birgisdottir B, Ghosh S, Thorlacius S, Magnusdottir D, Stefansdottir G, Kristjansson K, Bagger Y, Wilensky RL, Reilly MP, Morris AD, Kimber CH, Adeyemo A, Chen Y, Zhou J, So WY, Tong PC, Ng MC, Hansen T, Andersen G, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Tres A, Fuertes F, Ruiz-Echarri M, Asin L, Saez B, van Boven E, Klaver S, Swinkels DW, Aben KK, Graif T, Cashy J, Suarez BK, van Vierssen Trip O, Frigge ML, Ober C, Hofker MH, Wijmenga C, Christiansen C, Rader DJ, Palmer CN, Rotimi C, Chan JC, Pedersen O, Sigurdsson G, Benediktsson R, Jonsson E, Einarsson GV, Mayordomo JI, Catalona WJ, Kiemeny LA, Barkardottir RB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K (2007) Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nat Genet* 39:977-83
- Guerre-Millo M (2004) Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 30:13-9
- Guo Q, Avramoglu RK, Adeli K (2005) Intestinal assembly and secretion of highly dense/lipid-poor apolipoprotein B48-containing lipoprotein particles in the fasting state: evidence for induction by insulin resistance and exogenous fatty acids. *Metabolism* 54:689-97
- Guyton AC (1991) Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids. *Science* 252:1813-6
- Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ (1972) Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol* 34:13-46
- Guzman B, Cormand B, Ribases M, Gonzalez-Nunez D, Botey A, Poch E (2006) Implication of chromosome 18 in hypertension by sibling pair and association analyses: putative involvement of the RKHD2 gene. *Hypertension* 48:883-91
- Haber EP, Ximenes HM, Procopio J, Carvalho CR, Curi R, Carpinelli AR (2003) Pleiotropic effects of fatty acids on pancreatic beta-cells. *J Cell Physiol* 194:1-12
- Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP (1996) Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 39:1201-7
- Hajjar I, Kotchen TA (2003) Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *Jama* 290:199-206
- Hallman DM, Boerwinkle E, Saha N, Sandholzer C, Menzel HJ, Csazar A, Utermann G (1991) The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet* 49:338-49
- Hani EH, Zouali H, Philippi A, Beaudoin JC, Vionnet N, Passa P, Demenais F, Froguel P (1996) Indication for genetic linkage of the phosphoenolpyruvate carboxykinase (PCK1) gene region on chromosome 20q to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 22:451-4
- Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM (2002) Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 25:1177-84
- Hannuksela M, Marcel YL, Kesaniemi YA, Savolainen MJ (1992) Reduction in the concentration and activity of plasma cholesteryl ester transfer protein by alcohol. *J Lipid Res* 33:737-44
- Harbis A, Defoort C, Narbonne H, Juhel C, Senft M, Latge C, Delenne B, Portugal H, Atlan-Gepner C, Vialettes B, Lairon D (2001) Acute hyperinsulinism modulates plasma apolipoprotein B-48 triglyceride-rich lipoproteins in healthy subjects during the postprandial period. *Diabetes* 50:462-9
- Harbis A, Perdreau S, Vincent-Baudry S, Charbonnier M, Bernard MC, Raccach D, Senft M, Lorec AM, Defoort C, Portugal H, Vinoy S, Lang V, Lairon D (2004) Glycemic and insulinemic meal responses modulate postprandial hepatic and intestinal lipoprotein accumulation in obese, insulin-resistant subjects. *Am J Clin Nutr* 80:896-902
- Hardman AE (1999) Physical activity, obesity and blood lipids. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23 Suppl 3:S64-71

- Hardman AE, Aldred HE (1995) Walking during the postprandial period decreases alimentary lipaemia. *J Cardiovasc Risk* 2:71-8
- Hawkins M, Barzilai N, Liu R, Hu M, Chen W, Rossetti L (1997) Role of the glucosamine pathway in fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 99:2173-82
- Helgason A, Palsson S, Thorleifsson G, Grant SF, Emilsson V, Gunnarsdottir S, Adeyemo A, Chen Y, Chen G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Hinney A, Hansen T, Andersen G, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Schafer H, Faruque M, Doumatey A, Zhou J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Sigurdsson G, Hebebrand J, Pedersen O, Thorsteinsdottir U, Gulcher JR, Kong A, Rotimi C, Stefansson K (2007) Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat Genet* 39:218-25
- Hendriks HF, Veenstra J, Velthuis-te Wierik EJ, Schaafsma G, Kluft C (1994) Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *Bmj* 308:1003-6
- Hermisdorff HH, Zulet MA, Puchau B, Martinez JA (2010) Central Adiposity Rather Than Total Adiposity Measurements Are Specifically Involved in the Inflammatory Status from Healthy Young Adults. *Inflammation*
- Hixson JE, Vernier DT (1990) Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 31:545-8
- Hoppener JW, Ahren B, Lips CJ (2000) Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 343:411-9
- Horita K, Eto M, Makino I (1994) Apolipoprotein E2, renal failure and lipid abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 107:203-11
- Hovingh GK, de Groot E, van der Steeg W, Boekholdt SM, Hutten BA, Kuivenhoven JA, Kastelein JJ (2005) Inherited disorders of HDL metabolism and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 16:139-45
- Howard BV, Hannah JS, Heiser CC, Jablonski KA, Paidi MC, Alarif L, Robbins DC, Howard WJ (1995) Polyunsaturated fatty acids result in greater cholesterol lowering and less triacylglycerol elevation than do monounsaturated fatty acids in a dose-response comparison in a multiracial study group. *Am J Clin Nutr* 62:392-402
- Hsueh WA QM, Creager MA (1997) Endothelium in insulin resistance and diabetes. *Diabetes Rev* 5:343-53
- Hsueh WC, Cole SA, Shuldiner AR, Beamer BA, Blangero J, Hixson JE, MacCluer JW, Mitchell BD (2001) Interactions between variants in the beta3-adrenergic receptor and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 genes and obesity. *Diabetes Care* 24:672-7
- Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM (1987) Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 10:512-6
- Inamdar PA, Kelkar SM, Devasagayam TP, Bapat MM (2000) Apolipoprotein E polymorphism in non-insulin-dependent diabetics of Mumbai, India and its effect on plasma lipids and lipoproteins. *Diabetes Res Clin Pract* 47:217-23
- Isharwal S, Misra A, Wasir JS, Nigam P (2009) Diet & insulin resistance: a review & Asian Indian perspective. *Indian J Med Res* 129:485-99
- Jackson KG, Knapper-Francis JM, Morgan LM, Webb DH, Zampelas A, Williams CM (2003) Exaggerated postprandial lipaemia and lower post-heparin lipoprotein lipase activity in middle-aged men. *Clin Sci (Lond)* 105:457-66
- Jacobs DR, Pereira MA, Meyer KA, Kushi LH (2000) Fiber from whole grains, but not refined grains, is inversely associated with all-cause mortality in older women: the Iowa women's health study. *J Am Coll Nutr* 19:326S-330S
- Jakubowski H (1997) Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures. Possible mechanism for pathological consequences of elevated homocysteine levels. *J Biol Chem* 272:1935-42

- James WP (2008) The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med* 263:336-52
- Jan V, Cervera P, Maachi M, Baudrimont M, Kim M, Vidal H, Girard PM, Levan P, Rozenbaum W, Lombes A, Capeau J, Bastard JP (2004) Altered fat differentiation and adipocytokine expression are inter-related and linked to morphological changes and insulin resistance in HIV-1-infected lipodystrophic patients. *Antivir Ther* 9:555-64
- Jenkins DJ, Wolever TM, Kalmusky J, Giudici S, Giordano C, Wong GS, Bird JN, Patten R, Hall M, Buckley G, et al. (1985) Low glycemic index carbohydrate foods in the management of hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr* 42:604-17
- Jenkins DJ, Wolever TM, Kalmusky J, Guidici S, Giordano C, Patten R, Wong GS, Bird JN, Hall M, Buckley G, et al. (1987) Low-glycemic index diet in hyperlipidemia: use of traditional starchy foods. *Am J Clin Nutr* 46:66-71
- Jenkinson CP, Cray K, Walder K, Herzog H, Hanson, Ravussin E (2000) Novel polymorphisms in the neuropeptide-Y Y5 receptor associated with obesity in Pima Indians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:580-4
- Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM, et al. (1992) Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 71:169-80
- Jokl R CJ (1997) Arterial thrombosis and atherosclerosis in diabetes. *Diabetes Rev* 5:316-31
- Jones PJ, Lichtenstein AH, Schaefer EJ, Namchuk GL (1994) Effect of dietary fat selection on plasma cholesterol synthesis in older, moderately hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb* 14:542-8
- Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE (2003) Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost* 1:1575-9
- Jump DB (2002) The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem* 277:8755-8
- Junien C. G-KC, A. Vigé A., Gross M. -S. (2005) Epigénomique nutritionnelle: impact de régimes alimentaires déséquilibrés sur les processus épigénétiques de programmation au cours de la vie et transgénérationnels. *Annales d'Endocrinologie Vol* 66:2S19-2S28
- Juo SH, Han Z, Smith JD, Colangelo L, Liu K (2000) Common polymorphism in promoter of microsomal triglyceride transfer protein gene influences cholesterol, ApoB, and triglyceride levels in young african american men: results from the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1316-22
- Kalina A, Szalai C, Prohaszka Z, Reiber I, Csaszar A (2002) Association of plasma lipid levels with apolipoprotein E polymorphism in Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 56:63-8
- Kane J (1989) Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteine. In Hill, t.e.M.G (ed.). *The metabolic basis of inherited disease*, New York:pp. 1139-1164
- Kapurniotu A, Bernhagen J, Greenfield N, Al-Abed Y, Teichberg S, Frank RW, Voelter W, Bucala R (1998) Contribution of advanced glycosylation to the amyloidogenicity of islet amyloid polypeptide. *Eur J Biochem* 251:208-16
- Karpe F (1999) Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med* 246:341-55
- Kasim-Karakas SE, Vriend H, Almario R, Chow LC, Goodman MN (1996) Effects of dietary carbohydrates on glucose and lipid metabolism in golden Syrian hamsters. *J Lab Clin Med* 128:208-13
- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ (2000) Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2402-10
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 365:217-23

- Khan S, Minihaane AM, Talmud PJ, Wright JW, Murphy MC, Williams CM, Griffin BA (2002) Dietary long-chain n-3 PUFAs increase LPL gene expression in adipose tissue of subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *J Lipid Res* 43:979-85
- Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F, Bonora E (1998) Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 29:900-7
- Kim HJ, Takahashi M, Ezaki O (1999) Fish oil feeding decreases mature sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1) by down-regulation of SREBP-1c mRNA in mouse liver. A possible mechanism for down-regulation of lipogenic enzyme mRNAs. *J Biol Chem* 274:25892-8
- King H, Aubert RE, Herman WH (1998) Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21:1414-31
- Klein R (1995) Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 18:258-68
- Klos KL, Kardina SL, Hixson JE, Turner ST, Hanis C, Boerwinkle E, Sing CF (2005) Linkage analysis of plasma ApoE in three ethnic groups: multiple genes with context-dependent effects. *Ann Hum Genet* 69:157-67
- Knudsen P, Antikainen M, Uusi-Oukari M, Ehnholm S, Lahdenpera S, Bensadoun A, Funke H, Wiebusch H, Assmann G, Taskinen MR, Ehnholm C (1997) Heterozygous hepatic lipase deficiency, due to two missense mutations R186H and L334F, in the HL gene. *Atherosclerosis* 128:165-74
- Knudsen P, Eriksson J, Lahdenpera S, Kahri J, Groop L, Taskinen MR (1995) Changes of lipolytic enzymes cluster with insulin resistance syndrome. Botnia Study Group. *Diabetologia* 38:344-50
- Koerner A, Kratzsch J, Kiess W (2005) Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19:525-46
- Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, Liu S, Jacobs DR, Jr., Spiegelman D, Willett W, Rimm E (2004) Changes in whole-grain, bran, and cereal fiber consumption in relation to 8-y weight gain among men. *Am J Clin Nutr* 80:1237-45
- Kok N, Roberfroid M, Delzenne N (1996) Dietary oligofructose modifies the impact of fructose on hepatic triacylglycerol metabolism. *Metabolism* 45:1547-50
- Kopp HP, Krzyzanowska K, Mohlig M, Spranger J, Pfeiffer AF, Schernthaner G (2005) Effects of marked weight loss on plasma levels of adiponectin, markers of chronic subclinical inflammation and insulin resistance in morbidly obese women. *Int J Obes (Lond)* 29:766-71
- Koteish A, Diehl AM (2001) Animal models of steatosis. *Semin Liver Dis* 21:89-104
- Krebs M, Roden M (2005) Molecular mechanisms of lipid-induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature. *Diabetes Obes Metab* 7:621-32
- Kroder G, Bossenmaier B, Kellerer M, Capp E, Stoyanov B, Muhlhofer A, Berti L, Horikoshi H, Ullrich A, Haring H (1996) Tumor necrosis factor-alpha- and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. *J Clin Invest* 97:1471-7
- Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C (1982) Dietary fibre and 10-year mortality from coronary heart disease, cancer, and all causes. The Zutphen study. *Lancet* 2:518-22
- Kuroda S, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G (1999) Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 13:257-62

- Laakso M, Kesaniemi A, Kervinen K, Jauhiainen M, Pyorala K (1991) Relation of coronary heart disease and apolipoprotein E phenotype in patients with non-insulin dependent diabetes. *Bmj* 303:1159-62
- Laakso M, Sarlund H, Mykkanen L (1989) Essential hypertension and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes. *Eur J Clin Invest* 19:518-26
- LaCroix AZ, Lang J, Scherr P, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, Berkman L, Curb JD, Evans D, Hennekens CH (1991) Smoking and mortality among older men and women in three communities. *N Engl J Med* 324:1619-25
- Laffont I, Shuvaev VV, Briand O, Lestavel S, Barbier A, Taniguchi N, Fruchart JC, Clavey V, Siest G (2002) Early-glycation of apolipoprotein E: effect on its binding to LDL receptor, scavenger receptor A and heparan sulfates. *Biochim Biophys Acta* 1583:99-107
- Lagathu C, Bastard JP, Auclair M, Maachi M, Capeau J, Caron M (2003) Chronic interleukin-6 (IL-6) treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte: prevention by rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 311:372-9
- Lairon D, Arnault N, Bertrais S, Planells R, Clero E, Hercberg S, Boutron-Ruault MC (2005) Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr* 82:1185-94
- Lambert JC, Brousseau T, Defosse V, Evans A, Arveiler D, Ruidavets JB, Haas B, Cambou JP, Luc G, Ducimetiere P, Cambien F, Chartier-Harlin MC, Amouyel P (2000) Independent association of an APOE gene promoter polymorphism with increased risk of myocardial infarction and decreased APOE plasma concentrations-the ECTIM study. *Hum Mol Genet* 9:57-61
- Leng Y, Karlsson HK, Zierath JR (2004) Insulin signaling defects in type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 5:111-7
- Lesperance F, Frasure-Smith N, Theroux P, Irwin M (2004) The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry* 161:271-7
- Lewis GF, Rader DJ (2005) New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 96:1221-32
- Lewis GF, Rashid S, Uffelman KD, Lamarche B (2001) Mechanism of HDL lowering in insulin resistant states. *Adv Exp Med Biol* 498:273-7
- Lewis GF, Uffelman K, Naples M, Szeto L, Haidari M, Adeli K (2005) Intestinal lipoprotein overproduction, a newly recognized component of insulin resistance, is ameliorated by the insulin sensitizer rosiglitazone: studies in the fructose-fed Syrian golden hamster. *Endocrinology* 146:247-55
- Lia A, Andersson H, Mekki N, Juhel C, Senft M, Lairon D (1997) Postprandial lipemia in relation to sterol and fat excretion in ileostomy subjects given oat-bran and wheat test meals. *Am J Clin Nutr* 66:357-65
- Libby P (2001) Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104:365-72
- Libby P, Ridker PM, Maseri A (2002) Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105:1135-43
- Liu S, Ajani U, Chae C, Hennekens C, Buring JE, Manson JE (1999) Long-term beta-carotene supplementation and risk of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Jama* 282:1073-5
- Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, Hennekens CH, Manson JE (2000) A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 71:1455-61
- Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B, Pogue J, Yi Q, Zinman B, Bosch J, Dagenais G, Mann JF, Gerstein HC (2002) Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk

- patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care* 25:1919-27
- Loos RJ, Bouchard C (2003) Obesity--is it a genetic disorder? *J Intern Med* 254:401-25
- Lopez-Miranda J, Williams C, Lairon D (2007) Dietary, physiological, genetic and pathological influences on postprandial lipid metabolism. *Br J Nutr* 98:458-73
- Louheranta AM, Turpeinen AK, Schwab US, Vidgren HM, Parviainen MT, Uusitupa MI (1998) A high-stearic acid diet does not impair glucose tolerance and insulin sensitivity in healthy women. *Metabolism* 47:529-34
- Lovejoy JC, Smith SR, Champagne CM, Most MM, Lefevre M, DeLany JP, Denkins YM, Rood JC, Veldhuis J, Bray GA (2002) Effects of diets enriched in saturated (palmitic), monounsaturated (oleic), or trans (elaidic) fatty acids on insulin sensitivity and substrate oxidation in healthy adults. *Diabetes Care* 25:1283-8
- Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, O'Rahilly S, Chatterjee VK, Wareham NJ (2001) Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes* 50:686-9
- Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA (2003) Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 144:2195-200
- Mackness MI, Abbott C, Arrol S, Durrington PN (1993) The role of high-density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J* 294 (Pt 3):829-34
- Mackness MI, Arrol S, Durrington PN (1991) Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 286:152-4
- Maffeis C, Talamini G, Tato L (1998) Influence of diet, physical activity and parents' obesity on children's adiposity: a four-year longitudinal study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22:758-64
- Mamo JC, James AP, Soares MJ, Griffiths DG, Purcell K, Schwenke JL (2005) A low-protein diet exacerbates postprandial chylomicron concentration in moderately dyslipidaemic subjects in comparison to a lean red meat protein-enriched diet. *Eur J Clin Nutr* 59:1142-8
- Manco M, Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Gniuli D, De Gaetano A, Gasbarrini G (2000) Insulin resistance directly correlates with increased saturated fatty acids in skeletal muscle triglycerides. *Metabolism* 49:220-4
- Marchant I, Boissel JP, Kassai B, Bejan T, Massol J, Vidal C, Amsallem E, Naudin F, Galan P, Czernichow S, Nony P, Gueyffier F (2009) SCORE should be preferred to Framingham to predict cardiovascular death in French population. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16:609-15
- Maron DJ, Fair JM, Haskell WL (1991) Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project Investigators and Staff. *Circulation* 84:2020-7
- Marques M, Parra D, Kiely M, Bandarra N, Thorsdottir I, Martinez JA (2008) [Omega-3 fatty acids inclusion as part of an energy restricted diet to improve the effect on blood lipids]. *Med Clin (Barc)* 130:10-2
- Martin AC (2000) Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 3ième édition. Tec. Doc
- Martinez JA, Corbalan MS, Sanchez-Villegas A, Forga L, Marti A, Martinez-Gonzalez MA (2003) Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism. *J Nutr* 133:2549-54
- Mason TM, Goh T, Tchipashvili V, Sandhu H, Gupta N, Lewis GF, Giacca A (1999) Prolonged elevation of plasma free fatty acids desensitizes the insulin secretory response to glucose in vivo in rats. *Diabetes* 48:524-30
- Matarese V, Stone RL, Waggoner DW, Bernlohr DA (1989) Intracellular fatty acid trafficking and the role of cytosolic lipid binding proteins. *Prog Lipid Res* 28:245-72

- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-9
- McCully KS (1993) Chemical pathology of homocysteine. I. Atherogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 23:477-93
- McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF (2004) Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 27:538-46
- McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, Steyn K, Sanderson JE, Hasani M, Volkova E, Kazmi K, Yusuf S (2008) Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 372:224-33
- Meade TW VM, thompson SG, et al. (1986) Epidemiological characteristics of platelet aggregability. *Br Med J*:438-2
- Meagher EA (2003) Treatment of atherosclerosis in the new millennium: is there a role for vitamin E? *Prev Cardiol* 6:85-90
- Mehebik-Mojaat N, Ribiere C, Niang F, Forest C, Jaubert AM (2009) Leptin and insulin induce mutual resistance for nitric oxide synthase III activation in adipocytes. *J Cell Biochem* 108:982-8
- Meigs JB, Ordovas JM, Cupples LA, Singer DE, Nathan DM, Schaefer EJ, Wilson PW (2000) Apolipoprotein E isoform polymorphisms are not associated with insulin resistance: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 23:669-74
- Mekki N, Dubois C, Charbonnier M, Cara L, Senft M, Pauli AM, Portugal H, Gassin AL, Lafont H, Lairon D (1997) Effects of lowering fat and increasing dietary fiber on fasting and postprandial plasma lipids in hypercholesterolemic subjects consuming a mixed Mediterranean-Western diet. *Am J Clin Nutr* 66:1443-51
- Mensink RP, Katan MB (1992) Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 12:911-9
- Merl V, Peters A, Oltmanns KM, Kern W, Born J, Fehm HL, Schultes B (2005) Serum adiponectin concentrations during a 72-hour fast in over- and normal-weight humans. *Int J Obes (Lond)* 29:998-1001
- Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Jr., Slavin J, Sellers TA, Folsom AR (2000) Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 71:921-30
- Mittleman MA MM, Sherwood JB et al. (1995) Triggering of acute myocardial infarction onset by episodes of anger. Determinants of myocardial infarction onset Study Investigators. *Circulation* 92:1720-5
- Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z (1985) Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 75:809-17
- Montonen J, Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A (2004) Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:362-6
- Morbois-Trabut L, Chabrolle C, Garrigue MA, Lasfargues G, Lecomte P (2006) Apolipoprotein E genotype and plasma lipid levels in Caucasian diabetic patients. *Diabetes Metab* 32:270-5
- Moreno-Aliaga MJ, Lorente-Cebrian S, Martinez JA (2010) Regulation of adipokine secretion by n-3 fatty acids. *Proc Nutr Soc* 69:324-32
- Moreno JA, Lopez-Miranda J, Marin C, Gomez P, Perez-Martinez P, Fuentes F, Fernandez de la Puebla RA, Paniagua JA, Ordovas JM, Perez-Jimenez F (2003) The influence of the apolipoprotein E gene promoter (-219G/ T) polymorphism on postprandial lipoprotein metabolism in young normolipemic males. *J Lipid Res* 44:2059-64

- Moreno JA, Perez-Jimenez F, Marin C, Perez-Martinez P, Moreno R, Gomez P, Jimenez-Gomez Y, Paniagua JA, Lairon D, Lopez-Miranda J (2005) The apolipoprotein E gene promoter (-219G/T) polymorphism determines insulin sensitivity in response to dietary fat in healthy young adults. *J Nutr* 135:2535-40
- Myklebost O, Rogne S (1988) A physical map of the apolipoprotein gene cluster on human chromosome 19. *Hum Genet* 78:244-7
- Nagaya T, Nakaya K, Takahashi A, Yoshida I, Okamoto Y (1994) Relationships between serum saturated fatty acids and serum total cholesterol and HDL-cholesterol in humans. *Ann Clin Biochem* 31 (Pt 3):240-4
- Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, Breslow JL, Ross R (1994) ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler Thromb* 14:133-40
- NCEP (2001) Evaluation executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) *Jama* 285:2486-97
- Neel JV (1999) Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? 1962. *Bull World Health Organ* 77:694-703; discussion 692-3
- Neschen S, Morino K, Dong J, Wang-Fischer Y, Cline GW, Romanelli AJ, Rossbacher JC, Moore IK, Regittnig W, Munoz DS, Kim JH, Shulman GI (2007) n-3 Fatty acids preserve insulin sensitivity in vivo in a peroxisome proliferator-activated receptor- α -dependent manner. *Diabetes* 56:1034-41
- Niang F, Benelli C, Ribiere C, Collinet M, Mehebik-Mojaat N, Penot G, Forest C, Jaubert AM (2010) Leptin Induces Nitric Oxide-Mediated Inhibition of Lipolysis and Glyceroneogenesis in Rat White Adipose Tissue. *J Nutr*
- Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, Echwald SM, Drivsholm T, Glumer C, Thorsteinsson B, Borch-Johnsen K, Hansen T, Pedersen O (2003) The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 52:573-7
- Niskanen L, Turpeinen A, Penttila I, Uusitupa MI (1998) Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. *Diabetes Care* 21:1861-9
- Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, Feingold KR (1995) Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology* 136:2143-9
- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A (2007) Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Jama* 298:299-308
- Ochoa MC, Marti A, Azcona C, Chueca M, Oyarzabal M, Pelach R, Patino A, Moreno-Aliaga MJ, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA (2004) Gene-gene interaction between PPAR gamma 2 and ADR beta 3 increases obesity risk in children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28 Suppl 3:S37-41
- Okuno A, Tamemoto H, Tobe K, Ueki K, Mori Y, Iwamoto K, Umesono K, Akanuma Y, Fujiwara T, Horikoshi H, Yazaki Y, Kadowaki T (1998) Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 101:1354-61
- Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, Trabetti E, Girelli D, Pizzolo F, Friso S, Pignatti PF, Corrocher R (2007) ApoE epsilon2/epsilon3/epsilon4 polymorphism, ApoC-III/ApoE ratio and metabolic syndrome. *Clin Exp Med* 7:164-72
- OMS (1999) 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 17:151-83

- OMS (2002) Organisation mondiale de la santé. Rapport sur la santé dans le monde 2002. Réduire les risques pour promouvoir une vie saine. Genève.
- OMS (2003) Obésité: Prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Serie des Rapports Techniques n° 894, Genève (Suisse)
- OMS (2007) Le défi de l'obésité dans la région européenne.
- Oparil S, Haber E (1974) The renin-angiotensin system (first of two parts). *N Engl J Med* 291:389-401
- Oppert JM (2004) Sédentarité, inactivité physique et obésité. In Médecine-Science. Flammarion, editor, Médecine de l'obésité:46-51
- Ordovas JM, Corella D, Cupples LA, Demissie S, Kelleher A, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ, Tucker K (2002) Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 75:38-46
- Ordovas JM, Cupples LA, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, Lahoz C, Coltell O, Wilson PW, Schaefer EJ (2000) Association of cholesteryl ester transfer protein-TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1323-9
- Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y (1999) Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100:2473-6
- Owen OE, Reichard GA, Jr., Patel MS, Boden G (1979) Energy metabolism in feasting and fasting. *Adv Exp Med Biol* 111:169-88
- Pan DA, Lillioja S, Milner MR, Kriketos AD, Baur LA, Bogardus C, Storlien LH (1995) Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action. *J Clin Invest* 96:2802-8
- Paolisso G, Gambardella A, Amato L, Tortoriello R, D'Amore A, Varricchio M, D'Onofrio F (1995) Opposite effects of short- and long-term fatty acid infusion on insulin secretion in healthy subjects. *Diabetologia* 38:1295-9
- Park Y, Harris WS (2003) Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res* 44:455-63
- Parker DR, Weiss ST, Troisi R, Cassano PA, Vokonas PS, Landsberg L (1993) Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations: the Normative Aging Study *Am J Clin Nutr*, pp 129-36 vol 58)
- Parks EJ, Krauss RM, Christiansen MP, Neese RA, Hellerstein MK (1999) Effects of a low-fat, high-carbohydrate diet on VLDL-triglyceride assembly, production, and clearance. *J Clin Invest* 104:1087-96
- Parra D, Bandarra NM, Kiely M, Thorsdottir I, Martinez JA (2007) Impact of fish intake on oxidative stress when included into a moderate energy-restricted program to treat obesity. *Eur J Nutr* 46:460-7
- Parra D, Ramel A, Bandarra N, Kiely M, Martinez JA, Thorsdottir I (2008) A diet rich in long chain omega-3 fatty acids modulates satiety in overweight and obese volunteers during weight loss. *Appetite* 51:676-80
- Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, et al. (1995) Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama* 273:402-7
- Perez-Martinez P, Perez-Jimenez F, Ordovas JM, Bellido C, Moreno JA, Gomez P, Marin C, Fernandez de la Puebla RA, Paniagua JA, Lopez-Miranda J (2007a) The APOB -516C/T

- polymorphism has no effect on lipid and apolipoprotein response following changes in dietary fat intake in a healthy population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17:224-9
- Perez-Martinez P, Perez-Jimenez F, Ordovas JM, Moreno JA, Moreno R, Fuentes F, Ruano J, Gomez P, Marin C, Lopez-Miranda J (2007b) The APOB -516C/T polymorphism is associated with differences in insulin sensitivity in healthy males during the consumption of diets with different fat content. *Br J Nutr* 97:622-7
- Perry JR, Frayling TM (2008) New gene variants alter type 2 diabetes risk predominantly through reduced beta-cell function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11:371-7
- Peterfy M, Ben-Zeev O, Mao HZ, Weissglas-Volkov D, Aouizerat BE, Pullinger CR, Frost PH, Kane JP, Malloy MJ, Reue K, Pajukanta P, Doolittle MH (2007) Mutations in LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. *Nat Genet* 39:1483-7
- Pietinen P, Rimm EB, Korhonen P, Hartman AM, Willett WC, Albanes D, Virtamo J (1996) Intake of dietary fiber and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Circulation* 94:2720-7
- Piot C, Fontbonne A, Sultan A, Rasamisoa M, Mariano-Goulart D, Davy JM, Monnier L, Avignon A (2003) Inflammatory parameters are independent predictors of severe epicardial coronary stenosis in asymptomatic diabetic patients with silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 26:545-6
- Plump AS, Smith JD, Hayek T, Aalto-Setälä K, Walsh A, Verstuyft JG, Rubin EM, Breslow JL (1992) Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell* 71:343-53
- Pownall HJ, Ballantyne CM, Kimball KT, Simpson SL, Yeshurun D, Gotto AM, Jr. (1999) Effect of moderate alcohol consumption on hypertriglyceridemia: a study in the fasting state. *Arch Intern Med* 159:981-7
- Pratley RE (1998) Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons learned from the Pima Indians. *Proc Nutr Soc* 57:175-81
- Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, Saxena R, Soranzo N, et al. (2009) Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet* 41:77-81
- Pryor WA (2000) Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radic Biol Med* 28:141-64
- Puchau B, Zulet MA, de Echavarri AG, Hermsdorff HH, Martinez JA (2010) Dietary total antioxidant capacity is negatively associated with some metabolic syndrome features in healthy young adults. *Nutrition* 26:534-41
- Radziuk J (2000) Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4426-33
- Rajala MW, Qi Y, Patel HR, Takahashi N, Banerjee R, Pajvani UB, Sinha MK, Gingerich RL, Scherer PE, Ahima RS (2004) Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 53:1671-9
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA (1963) The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1:785-9
- Randle PJ, Kerbey AL, Espinal J (1988) Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: role of lipid fuels and hormones. *Diabetes Metab Rev* 4:623-38
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C (2006) The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 14:529-644
- Rantala M, Rantala TT, Savolainen MJ, Friedlander Y, Kesaniemi YA (2000) Apolipoprotein B gene polymorphisms and serum lipids: meta-analysis of the role of genetic variation in responsiveness to diet. *Am J Clin Nutr* 71:713-24

- Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, Lewis GF (2003) Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem* 36:421-9
- Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, Bleker OP (1998) Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 351:173-7
- Reaven G (2002) Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 106:286-8
- Reaven GM (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-607
- Reaven GM, Chen YD, Jeppesen J, Maheux P, Krauss RM (1993) Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 92:141-6
- Reddick RL, Zhang SH, Maeda N (1994) Atherosclerosis in mice lacking apo E. Evaluation of lesional development and progression. *Arterioscler Thromb* 14:141-7
- Redgrave TG, Snibson DA (1977) Clearance of chylomicron triacylglycerol and cholesteryl ester from the plasma of streptozotocin-induced diabetic and hypercholesterolemic hypothyroid rats. *Metabolism* 26:493-503
- Redgrave TG, Vakakis N (1976) Hepatic vitamin A fat-storage cells and the metabolism of chylomicron cholesterol. *Aust J Exp Biol Med Sci* 54:519-25
- Reiser S, Bohn E, Hallfrisch J, Michaelis OEt, Keeney M, Prather ES (1981) Serum insulin and glucose in hyperinsulinemic subjects fed three different levels of sucrose. *Am J Clin Nutr* 34:2348-58
- Reiser S, Handler HB, Gardner LB, Hallfrisch JG, Michaelis OEt, Prather ES (1979) Isocaloric exchange of dietary starch and sucrose in humans. II. Effect on fasting blood insulin, glucose, and glucagon and on insulin and glucose response to a sucrose load. *Am J Clin Nutr* 32:2206-16
- Richey Sharrett A, Coady SA, Folsom AR, Couper DJ, Heiss G (2004) Smoking and diabetes differ in their associations with subclinical atherosclerosis and coronary heart disease-the ARIC Study. *Atherosclerosis* 172:143-9
- Ridker PM (2003) Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107:363-9
- Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM (2004) Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 109:2818-25
- Rimm EB (1996) Alcohol consumption and coronary heart disease: good habits may be more important than just good wine. *Am J Epidemiol* 143:1094-8; discussion 1099
- Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC (1996) Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *Jama* 275:447-51
- Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Stampfer MJ (1991) Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 338:464-8
- Rivers JT, White HD, Cross DB, Williams BF, Norris RM (1990) Reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction followed by conservative management: incidence and effect of smoking. *J Am Coll Cardiol* 16:340-8
- Roche HM (1999) Dietary carbohydrates and triacylglycerol metabolism. *Proc Nutr Soc* 58:201-7
- Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI (1996) Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 97:2859-65

- Rosenblat M, Coleman R, Aviram M (2002) Increased macrophage glutathione content reduces cell-mediated oxidation of LDL and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 163:17-28
- Ross R (1999) Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115-26
- Ross R, Janssen I (2001) Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc* 33:S521-7; discussion S528-9
- Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH (1996) Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *Bmj* 313:779-84
- Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ (2006) Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 48:1527-37
- Sady SP, Thompson PD, Cullinane EM, Kantor MA, Domagala E, Herbert PN (1986) Prolonged exercise augments plasma triglyceride clearance. *Jama* 256:2552-5
- Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC (2001) Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 73:1019-26
- Sandhu MS, Weedon MN, Fawcett KA, Wasson J, Debenham SL, Daly A, Lango H, Frayling TM, Neumann RJ, Sherva R, Blech I, Pharoah PD, Palmer CN, Kimber C, Tavendale R, Morris AD, McCarthy MI, Walker M, Hitman G, Glaser B, Permutt MA, Hattersley AT, Wareham NJ, Barroso I (2007) Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 39:951-3
- Sarkkinen E, Schwab U, Niskanen L, Hannuksela M, Savolainen M, Kervinen K, Kesaniemi A, Uusitupa MI (1996) The effects of monounsaturated-fat enriched diet and polyunsaturated-fat enriched diet on lipid and glucose metabolism in subjects with impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Nutr* 50:592-8
- Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J (2003) Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 108:414-9
- Scherthaner GH, Scherthaner G (2005) Insulin resistance and inflammation in the early phase of type 2 diabetes: potential for therapeutic intervention. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 240:30-40
- Scholl JM, Benacerraf A, Ducimetiere P, Chabas D, Brau J, Chapelle J, Thery JL (1986) Comparison of risk factors in vasospastic angina without significant fixed coronary narrowing to significant fixed coronary narrowing and no vasospastic angina. *Am J Cardiol* 57:199-202
- Scuteri A, Najjar SS, Muller D, Andres R, Morrell CH, Zonderman AB, Lakatta EG (2005) apoE4 allele and the natural history of cardiovascular risk factors. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289:E322-7
- Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, Najjar S, Nagaraja R, Orru M, Usala G, Dei M, Lai S, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Ehret GB, Fink AA, Weder AB, Cooper RS, Galan P, Chakravarti A, Schlessinger D, Cao A, Lakatta E, Abecasis GR (2007) Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 3:e115
- Semenkovich CF, Heinecke JW (1997) The mystery of diabetes and atherosclerosis: time for a new plot. *Diabetes* 46:327-34
- Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Sane DC, Finkel MS, Krishnan RR, Atar D, Lekht V, O'Connor CM (2003) Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: evidence from recent clinical trials. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14:563-7

- Sesti G, Federici M, Hribal ML, Lauro D, Sbraccia P, Lauro R (2001) Defects of the insulin receptor substrate (IRS) system in human metabolic disorders. *Faseb J* 15:2099-111
- Sherwood A, Hinderliter AL, Watkins LL, Waugh RA, Blumenthal JA (2005) Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. *J Am Coll Cardiol* 46:656-9
- Shimano H, Yamada N, Katsuki M, Yamamoto K, Gotoda T, Harada K, Shimada M, Yazaki Y (1992) Plasma lipoprotein metabolism in transgenic mice overexpressing apolipoprotein E. Accelerated clearance of lipoproteins containing apolipoprotein B. *J Clin Invest* 90:2084-91
- Shoulders CC, Jones EL, Naoumova RP (2004) Genetics of familial combined hyperlipidemia and risk of coronary heart disease. *Hum Mol Genet* 13 Spec No 1:R149-60
- Siler SQ, Neese RA, Parks EJ, Hellerstein MK (1998) VLDL-triglyceride production after alcohol ingestion, studied using [2-¹³C] glycerol. *J Lipid Res* 39:2319-28
- Simon C (2000) Activité physique, bilan énergétique et profil métabolique. *Cah Nutr Diét* 35:311-315
- Singhal A, Jamieson N, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A, Sattar N (2005) Adiponectin predicts insulin resistance but not endothelial function in young, healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4615-21
- Smith AG, Muscat GE (2005) Skeletal muscle and nuclear hormone receptors: implications for cardiovascular and metabolic disease. *Int J Biochem Cell Biol* 37:2047-63
- Sniderman AD (2004) Applying apoB to the diagnosis and therapy of the atherogenic dyslipoproteinemias: a clinical diagnostic algorithm. *Curr Opin Lipidol* 15:433-8
- Soni KG, Lehner R, Metalnikov P, O'Donnell P, Semache M, Gao W, Ashman K, Pshezhetsky AV, Mitchell GA (2004) Carboxylesterase 3 (EC 3.1.1.1) is a major adipocyte lipase. *J Biol Chem* 279:40683-9
- Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH (2004) A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 12:180-6
- Sorli JV, Corella D, Frances F, Ramirez JB, Gonzalez JJ, Guillen M, Portoles O (2006) The effect of the APOE polymorphism on HDL-C concentrations depends on the cholesterol ester transfer protein gene variation in a Southern European population. *Clin Chim Acta* 366:196-203
- Sparks JD, Sparks CE (1994) Insulin regulation of triacylglycerol-rich lipoprotein synthesis and secretion. *Biochim Biophys Acta* 1215:9-32
- Sposito AC, Gonbert S, Turpin G, Chapman MJ, Thillet J (2004) Common promoter C516T polymorphism in the ApoB gene is an independent predictor of carotid atherosclerotic disease in subjects presenting a broad range of plasma cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:2192-5
- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH (1988) A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 319:267-73
- Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD (1994) Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 94:1172-9
- Steinmetz A, Utermann G (1985) Activation of lecithin: cholesterol acyltransferase by human apolipoprotein A-IV. *J Biol Chem* 260:2258-64
- Stiefel P, Montilla C, Muniz-Grijalvo O, Garcia-Lozano R, Alonso A, Miranda ML, Pamies E, Villar J (2001) Apolipoprotein E gene polymorphism is related to metabolic abnormalities, but does not influence erythrocyte membrane lipid composition or sodium-lithium countertransport activity in essential hypertension. *Metabolism* 50:157-60
- Storlien L, Oakes ND, Kelley DE (2004) Metabolic flexibility. *Proc Nutr Soc* 63:363-8

- Strik JJ, Denollet J, Lousberg R, Honig A (2003) Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 42:1801-7
- Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE (1990) The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 322:1483-7
- Sultan F, Cardona-Sanclemente LE, Lagrange D, Lutton C, Griglio S (1990) Lipoprotein lipase and hepatic lipase activities in a hypercholesterolaemic (RICO) strain of rat. Effect of dietary cholesterol. *Biochem J* 266:349-53
- Summers LK, Fielding BA, Bradshaw HA, Ilic V, Beysen C, Clark ML, Moore NR, Frayn KN (2002) Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia* 45:369-77
- Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A, Lewis GF, Adeli K (2000a) Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *J Biol Chem* 275:8416-25
- Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Van Iderstine SC, Le-Tien H, Fantus IG, Lewis GF, Adeli K (2002) Hepatic very low density lipoprotein-ApoB overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in a fructose-fed hamster model of insulin resistance. *J Biol Chem* 277:793-803
- Taghibiglou C, Rudy D, Van Iderstine SC, Aiton A, Cavallo D, Cheung R, Adeli K (2000b) Intracellular mechanisms regulating apoB-containing lipoprotein assembly and secretion in primary hamster hepatocytes. *J Lipid Res* 41:499-513
- Takata Y, Osawa H, Kurata M, Kurokawa M, Yamauchi J, Ochi M, Nishida W, Okura T, Higaki J, Makino H (2008) Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 51:534-9
- Tall AR (1990) Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest* 86:379-84
- Talmud PJ, Humphries SE (2004) Gene: environment interactions and coronary heart disease risk. *World Rev Nutr Diet* 93:29-40
- Taner CB, Severson SR, Best PJ, Lerman A, Miller VM (2001) Treatment with endothelin-receptor antagonists increases NOS activity in hypercholesterolemia. *J Appl Physiol* 90:816-20
- Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR (2006) Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:85-96
- Tarugi P, Aversa M, Di Leo E, Cefalu AB, Noto D, Magnolo L, Cattin L, Bertolini S, Calandra S (2007) Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis* 195:e19-27
- Taskinen MR (1987) Lipoprotein lipase in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 3:551-70
- Taskinen MR (1995) Insulin resistance and lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 6:153-60
- Teran-Garcia M, Bouchard C (2007) Genetics of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab* 32:89-114
- Tholin S, Rasmussen F, Tynelius P, Karlsson J (2005) Genetic and environmental influences on eating behavior: the Swedish Young Male Twins Study. *Am J Clin Nutr* 81:564-9
- Thomas TR, Horner KE, Langdon MM, Zhang JQ, Krul ES, Sun GY, Cox RH (2001) Effect of exercise and medium-chain fatty acids on postprandial lipemia. *J Appl Physiol* 90:1239-46
- Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC (2006) Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 21:30-8

- Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, Erqou S, Saleheen D, Dullaart RP, Keavney B, Ye Z, Danesh J (2008) Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *Jama* 299:2777-88
- Thomsen C, Storm H, Holst JJ, Hermansen K (2003) Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide 1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 77:605-11
- Thuren T, Weisgraber KH, Sisson P, Waite M (1992) Role of apolipoprotein E in hepatic lipase catalyzed hydrolysis of phospholipid in high-density lipoproteins. *Biochemistry* 31:2332-8
- Tooke JE, Hannemann MM (2000) Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 247:425-31
- Tordjman J, Khazen W, Antoine B, Chauvet G, Quette J, Fouque F, Beale EG, Benelli C, Forest C (2003) Regulation of glyceroneogenesis and phosphoenolpyruvate carboxykinase by fatty acids, retinoic acids and thiazolidinediones: potential relevance to type 2 diabetes. *Biochimie* 85:1213-8
- Trayhurn P, Beattie JH (2001) Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 60:329-39
- Tregouet DA, Barbaux S, Escolano S, Tahri N, Golmard JL, Tiret L, Cambien F (2002) Specific haplotypes of the P-selectin gene are associated with myocardial infarction. *Hum Mol Genet* 11:2015-23
- Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P (2003) Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 52:2882-7
- Tsujita Y, Nakamura Y, Zhang Q, Tamaki S, Nozaki A, Amamoto K, Kadowaki T, Kita Y, Okamura T, Horie M, Ueshima H (2007) The association between high-density lipoprotein cholesterol level and cholesteryl ester transfer protein TaqIB gene polymorphism is influenced by alcohol drinking in a population-based sample. *Atherosclerosis* 191:199-205
- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR (1998) Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *Bmj* 316:823-8
- Twisk JW, Kemper HC, Van Mechelen W, Post GB (2001) Clustering of risk factors for coronary heart disease. the longitudinal relationship with lifestyle. *Ann Epidemiol* 11:157-65
- Uauy R, Diaz E (2005) Consequences of food energy excess and positive energy balance. *Public Health Nutr* 8:1077-99
- Ueno T, Takahashi Y, Matsumoto T, Tsunemi A, Watanabe H, Tahira K, Fukuda N, Soma M, Matsumoto K (2007) Postprandial plasma lipid levels are influenced by the interaction of functional polymorphisms in the microsomal triglyceride transfer protein and beta3 adrenergic receptor genes. *Med Sci Monit* 13:BR112-8
- Upston JM, Witting PK, Brown AJ, Stocker R, Keaney JF, Jr. (2001) Effect of vitamin E on aortic lipid oxidation and intimal proliferation after arterial injury in cholesterol-fed rabbits. *Free Radic Biol Med* 31:1245-53
- Utermann G (1987) Apolipoprotein E polymorphism in health and disease. *Am Heart J* 113:433-40
- Vague J (1956) The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 4:20-34
- Vague P (2001) Syndrome polymétabolique. In *Médecine-Sciences. . Flammarion, Editor, Traité de Nutrition clinique de l'adulte*:52-58
- Valdez R, Howard BV, Stern MP, Haffner SM (1995) Apolipoprotein E polymorphism and insulin levels in a biethnic population. *Diabetes Care* 18:992-1000

- van 't Hooft FM, Jormsjo S, Lundahl B, Tornvall P, Eriksson P, Hamsten A (1999) A functional polymorphism in the apolipoprotein B promoter that influences the level of plasma low density lipoprotein. *J Lipid Res* 40:1686-94
- van Beek AP, de Ruijter-Heijstek FC, Erkelens DW, de Bruin TW (1999) Menopause is associated with reduced protection from postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2737-41
- van Bockxmeer FM, Mamotte CD (1992) Apolipoprotein epsilon 4 homozygosity in young men with coronary heart disease. *Lancet* 340:879-80
- van den Elzen P, Garg S, Leon L, Brigl M, Leadbetter EA, Gumperz JE, Dascher CC, Cheng TY, Sacks FM, Illarionov PA, Besra GS, Kent SC, Moody DB, Brenner MB (2005) Apolipoprotein-mediated pathways of lipid antigen presentation. *Nature* 437:906-10
- van den Maagdenberg AM, Hofker MH, Krimpenfort PJ, de Bruijn I, van Vlijmen B, van der Boom H, Havekes LM, Frants RR (1993) Transgenic mice carrying the apolipoprotein E3-Leiden gene exhibit hyperlipoproteinemia. *J Biol Chem* 268:10540-5
- van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El-Harchaoui K, Stroes ES, Sandhu MS, Wareham NJ, Jukema JW, Luben R, Zwinderman AH, Kastelein JJ, Khaw KT (2007) Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med* 146:640-8
- van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, van den Brink RH, van den Berg MP (2004) Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 66:814-22
- Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J (1993) Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 13:1110-8
- Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nalsen C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH (2001) Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia* 44:312-9
- Vidal H, Auboeuf D, De Vos P, Staels B, Riou JP, Auwerx J, Laville M (1996) The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *J Clin Invest* 98:251-5
- Viitanen L, Pihlajamaki J, Miettinen R, Karkkainen P, Vauhkonen I, Halonen P, Kareinen A, Lehto S, Laakso M (2001) Apolipoprotein E gene promoter (-219G/T) polymorphism is associated with premature coronary heart disease. *J Mol Med* 79:732-7
- Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, Bernard MC, Verger P, Helal O, Portugal H, Planells R, Grolier P, Amiot-Carlin MJ, Vague P, Lairon D (2005) The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr* 82:964-71
- Vine DF, Takechi R, Russell JC, Proctor SD (2007) Impaired postprandial apolipoprotein-B48 metabolism in the obese, insulin-resistant JCR:LA-cp rat: increased atherogenicity for the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 190:282-90
- Vokonas PS, Cupples LA (1988) Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham study. *J hypertens* 6(Suppl 1):S3-9
- Wagner A, Simon C, Ducimetiere P, Montaye M, Bongard V, Yarnell J, Bingham A, Hedelin G, Amouyel P, Ferrieres J, Evans A, Arveiler D (2001) Leisure-time physical activity and regular walking or cycling to work are associated with adiposity and 5 y weight gain in middle-aged men: the PRIME Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:940-8

- Wagner A, Simon C, Evans A, Ferrieres J, Montaye M, Ducimetiere P, Arveiler D (2002) Physical activity and coronary event incidence in Northern Ireland and France: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 105:2247-52
- Wardle J, Guthrie C, Sanderson S, Birch L, Plomin R (2001) Food and activity preferences in children of lean and obese parents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:971-7
- Waterland RA, Garza C (1999) Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 69:179-97
- Waters D, Lesperance J, Gladstone P, Boccuzzi SJ, Cook T, Hudgin R, Krip G, Higginson L (1996) Effects of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis. A Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) Substudy. CCAIT Study Group. *Circulation* 94:614-21
- Weinberg RB, Cook VR, Beckstead JA, Martin DD, Gallagher JW, Shelness GS, Ryan RO (2003) Structure and interfacial properties of human apolipoprotein A-V. *J Biol Chem* 278:34438-44
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1796-808
- Welch AA, Lund E, Amiano P, Dorronsoro M, Brustad M, Kumle M, Rodriguez M, Lasheras C, Janzon L, Jansson J, Luben R, Spencer EA, Overvad K, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Linseisen J, Klipstein-Grobusch K, Benetou V, Zavitsanos X, Tumino R, Galasso R, Bueno-De-Mesquita HB, Ocke MC, Charrondiere UR, Slimani N (2002) Variability of fish consumption within the 10 European countries participating in the European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr* 5:1273-85
- Wenger NK, Speroff L, Packard B (1993) Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 329:247-56
- Westphal S, Orth M, Ambrosch A, Osmundsen K, Luley C (2000) Postprandial chylomicrons and VLDLs in severe hypertriacylglycerolemia are lowered more effectively than are chylomicron remnants after treatment with n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 71:914-20
- Westphal S, Taneva E, Kastner S, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger S, Kropf S, Dierkes J, Luley C (2006) Endothelial dysfunction induced by postprandial lipemia is neutralized by addition of proteins to the fatty meal. *Atherosclerosis* 185:313-9
- Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH (1997) Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 337:869-73
- Whitfield AJ, Barrett PH, van Bockxmeer FM, Burnett JR (2004) Lipid disorders and mutations in the APOB gene. *Clin Chem* 50:1725-32
- Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G (1984) Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 311:501-5
- Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, Heath SC, Timpson NJ, Najjar SS, Stringham HM, Strait J, Duren WL, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Albai G, Swift AJ, Morken MA, Narisu N, Bennett D, Parish S, Shen H, Galan P, Meneton P, Hercberg S, Zelenika D, Chen WM, Li Y, Scott LJ, Scheet PA, Sundvall J, Watanabe RM, Nagaraja R, Ebrahim S, Lawlor DA, Ben-Shlomo Y, Davey-Smith G, Shuldiner AR, Collins R, Bergman RN, Uda M, Tuomilehto J, Cao A, Collins FS, Lakatta E, Lathrop GM, Boehnke M, Schlessinger D, Mohlke KL, Abecasis GR (2008) Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet* 40:161-9
- Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, et al. (2009) Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet* 41:25-34
- Williams CM, Moore F, Morgan L, Wright J (1992) Effects of n-3 fatty acids on postprandial triacylglycerol and hormone concentrations in normal subjects. *Br J Nutr* 68:655-66

- Williams CM, Ordovas JM, Lairon D, Hesketh J, Lietz G, Gibney M, van Ommen B (2008) The challenges for molecular nutrition research 1: linking genotype to healthy nutrition. *Genes Nutr* 3:41-9
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837-47
- Wilson PW, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ (1994) Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. The Framingham Offspring Study. *Jama* 272:1666-71
- Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM (1996) Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:1250-5
- Wisniewski T, Castano EM, Golabek A, Vogel T, Frangione B (1994) Acceleration of Alzheimer's fibril formation by apolipoprotein E in vitro. *Am J Pathol* 145:1030-5
- Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Hu FB, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC (1999) Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *Jama* 281:1998-2004
- Wong SH, Nestel PJ, Trimble RP, Storer GB, Illman RJ, Topping DL (1984) The adaptive effects of dietary fish and safflower oil on lipid and lipoprotein metabolism in perfused rat liver. *Biochim Biophys Acta* 792:103-9
- Yaney GC, Corkey BE (2003) Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 46:1297-312
- Yang J, Kalhan SC, Hanson RW (2009) What is the metabolic role of phosphoenolpyruvate carboxykinase? *J Biol Chem* 284:27025-9
- Yoshida M, McKeown NM, Rogers G, Meigs JB, Saltzman E, D'Agostino R, Jacques PF (2007) Surrogate markers of insulin resistance are associated with consumption of sugar-sweetened drinks and fruit juice in middle and older-aged adults. *J Nutr* 137:2121-7
- Young SG (1990) Recent progress in understanding apolipoprotein B. *Circulation* 82:1574-94
- Youngren JF (2007) Regulation of insulin receptor function. *Cell Mol Life Sci* 64:873-91
- Yu YH, Ginsberg HN (2005) Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res* 96:1042-52
- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V (2000) Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148:209-14
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:937-52
- Zammit VA, Waterman IJ, Topping D, McKay G (2001) Insulin stimulation of hepatic triacylglycerol secretion and the etiology of insulin resistance. *J Nutr* 131:2074-7
- Zampelas A, Peel AS, Gould BJ, Wright J, Williams CM (1994) Polyunsaturated fatty acids of the n-6 and n-3 series: effects on postprandial lipid and apolipoprotein levels in healthy men. *Eur J Clin Nutr* 48:842-8
- Zannis VI, Kan HY, Kritis A, Zanni E, Kardassis D (2001) Transcriptional regulation of the human apolipoprotein genes. *Front Biosci* 6:D456-504
- Zhang JQ, Smith B, Langdon MM, Messimer HL, Sun GY, Cox RH, James-Kracke M, Thomas TR (2002) Changes in LPLa and reverse cholesterol transport variables during 24-h postexercise period. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E267-74
- Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, Maeda N (1992) Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E. *Science* 258:468-71
- Zhang Z, Sniderman AD, Kalant D, Vu H, Monge JC, Tao Y, Cianflone K (1993) The role of amino acids in ApoB100 synthesis and catabolism in human HepG2 cells. *J Biol Chem* 268:26920-6

- Ziegler O, Quilliot D, Guerci B, Drouin P (2001) [Macronutrients, fat mass, fatty acid flux and insulin sensitivity]. *Diabetes Metab* 27:261-70
- Zilversmit DB (1973) A proposal linking atherogenesis to the interaction of endothelial lipoprotein lipase with triglyceride-rich lipoproteins. *Circ Res* 33:633-8
- Zintzaras E, Kitsios G, Stefanidis I (2006) Endothelial NO synthase gene polymorphisms and hypertension: a meta-analysis. *Hypertension* 48:700-10
- Zulet MA, Puchau B, Hermsdorff HH, Navarro C, Martinez JA (2008) Vitamin A intake is inversely related with adiposity in healthy young adults. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 54:347-52

RÉSUMÉ

Les marqueurs de risque cardio-vasculaire peuvent être améliorés par des recommandations nutritionnelles à l'échelle d'une population, mais la réponse à ces régimes varie entre les individus, variabilité partiellement due aux polymorphismes génétiques. Les objectifs de ce travail étaient d'étudier l'association entre la réponse à un régime suivi pendant 3 mois et certains polymorphismes des gènes de l'apolipoprotéine B (-516C/T) et de l'apolipoprotéine E (epsilon et -219G/T).

Le régime alimentaire (diminution des lipides totaux et remplacement des acides gras saturés par des acides gras mono- et poly-insaturés) a été suivi par 69 hommes et 100 femmes (âge moyen 51 ± 10 ans) dont le risque cardio-vasculaire était modéré (Score de Framingham $5,93 \pm 3,17$).

Dans ce travail, nous montrons que, après 3 mois de régime, les marqueurs de risque cardio-vasculaire ont été améliorés dans la population totale, mais que la réponse au régime variait en fonction du polymorphisme -516C/T d'ApoB des sujets étudiés. En effet, les sujets homozygotes pour l'allèle T ne modifiaient pas les taux plasmatiques de cholestérol et de glucose ainsi que les paramètres postprandiaux, déjà bas à l'inclusion.

De son côté, les 2 polymorphismes de l'ApoE ne modulaient pas la réponse au régime mais étaient associés à l'insulinorésistance des sujets dès l'inclusion. En effet, les sujets porteurs de l'allèle epsilon 4 et de l'allèle -219T présentaient une insulïnémie à jeun 70 % plus élevée que les sujets homozygotes pour l'allèle epsilon 3 et pour l'allèle T.

Ce travail montre que le terrain génétique pourrait expliquer en partie la variabilité de réponse aux régimes recommandés.

ABSTRACT

Cardiovascular risk markers have been obviously improved at the population level by the widespread use of public dietary guidelines. Nevertheless a large variability, questionably linked to genetic polymorphism, is observed between individual responses. The aim of this study was to evaluate the influence of a polymorphism at the apolipoprotein B locus (-516C/T) and 2 polymorphisms at the apolipoprotein E locus (epsilon and -219G/T) on cardiovascular risk markers in response to a dietary intervention targeted at reducing total fat intake together with a partial replacement of saturated FA by mono/polyunsaturated FA.

69 men and 100 women (mean age 51 ± 10 y), displaying at baseline a moderate cardiovascular risk (Framingham score $5,93 \pm 3,17$), followed this diet for 3 months and improved biological markers for cardiovascular risk. But individual responses to the diet differed according to genotype concerning ApoB-516C/T polymorphism. While most individuals greatly improved biological risk markers, homozygous subjects for the T allele did not modify cholesterol, glucose and post-prandial parameters, parameters that were already low at the inclusion.

Concerning the ApoE locus, we showed that both polymorphisms did not modify the response to the diet, but were associated with insulin resistance measured at the inclusion. Indeed, subjects carrying both the epsilon 4 and the -219T allele, displayed a 70% higher insulinemia than subjects homozygous for the epsilon 3 and for the -219T allele.

In conclusion, this work shows that the genetic background may at least in part account for the individual variability that is observed in the response to a diet.