



HAL
open science

Syndrome métabolique chez le sujet âgé : relations avec la dysrégulation du système nerveux autonome, l'inflammation et le syndrome d'apnées du sommeil.

Hourfil-Gabin Ntougou Assoumou

► To cite this version:

Hourfil-Gabin Ntougou Assoumou. Syndrome métabolique chez le sujet âgé : relations avec la dysrégulation du système nerveux autonome, l'inflammation et le syndrome d'apnées du sommeil.. Médecine humaine et pathologie. Université Jean Monnet - Saint-Etienne, 2010. Français. NNT : 2010STET006T . tel-00672837

HAL Id: tel-00672837

<https://theses.hal.science/tel-00672837>

Submitted on 22 Feb 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté de Médecine Jacques Lisfranc

THESE de Doctorat

Pour l'obtention du grade de **Docteur d'Université**

**Motricité Humaine et Handicap
Physiologie et physiopathologie de l'Exercice et du Handicap**

Présentée et soutenue publiquement le **12 Octobre 2010**

par

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU

**Syndrome Métabolique chez le sujet âgé : Relations avec
la dysrégulation du Système Nerveux Autonome,
l'Inflammation et le Syndrome d'Apnées du Sommeil.**

Directeur de thèse : Dr. Jean Claude BARTHELEMY

Co-Directeur de thèse : Dr. Frédéric ROCHE

MEMBRES DU JURY

Frédéric ROCHE (co-directeur de thèse) : Maître de conférences, Université Jean Monnet, Saint-Etienne

Jean René LACOUR (rapporteur) : Professeur, Université Jean Monnet, Saint-Etienne

Jean Michel GASPOZ : Professeur, Université de Genève, Suisse

Jean Claude BARTHELEMY (directeur de thèse) : Maître de conférences, Université Jean Monnet, Saint-Etienne

Laurent BEZIN : Maître de conférences, Université Claude Bernard, Lyon 1

Marie Hélène LAFAGE-PROUST : Professeur, Université Jean Monnet, Saint-Etienne

Maurice DEMATTEIS (rapporteur) : Professeur, Université Joseph Fourier, Grenoble

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION GENERALE..... | 15 |
| CHAPITRE I..... | 21 |
| I. SYSTEME NERVEUX AUTONOME (SNA)..... | 22 |
| I.1. Généralités..... | 22 |
| I.2. Rappels Anatomiques..... | 22 |
| I.2.1. Centres d'intégration..... | 22 |
| I.2.2. Centres supérieurs ou cerveau végétatif..... | 23 |
| I.2.3. Connexions de l'hypothalamus..... | 24 |
| I.2.4. Centres inférieurs..... | 24 |
| I.2.5. Afférences..... | 24 |
| I.2.6. Efférences..... | 26 |
| I.3. Actions générales du SNA dans l'organisme..... | 28 |
| I.3.1. Réflexes orthosympathiques empruntant les voies afférentes somatiques..... | 28 |
| I.3.2. Système circulatoire..... | 29 |
| I.3.3. Motricité du tube digestif..... | 30 |
| I.3.4. Fonctions génito-urinaires..... | 31 |
| I.4. Contrôle neurovégétatif de l'activité cardiaque..... | 31 |
| I.5. Principaux réflexes influençant le rythme cardiaque..... | 31 |
| I.5.1. Baroréflexe..... | 32 |
| I.5.2. Chimioréflexes..... | 35 |
| I.5.3. Arythmie sinusale respiratoire..... | 35 |
| CHAPITRE II..... | 37 |
| II. SYNDROME METABOLIQUE (MetS)..... | 38 |
| II.1. Introduction..... | 38 |
| II.2. MetS et risques cardiovasculaires..... | 40 |
| II.2.1. Généralités..... | 40 |
| II.2.2. Définitions..... | 41 |
| II.2.3. La prévalence du MetS..... | 51 |
| II.2.4. Physiopathologie du MetS..... | 57 |
| II.2.4.1. Généralités..... | 57 |
| II.2.4.2. Gain du poids, étape pré-requise avant l'obésité..... | 59 |
| II.2.4.3. L'obésité et le tissu adipeux..... | 60 |
| II.2.4.4. Répartition de la masse grasse..... | 61 |
| II.2.4.5. L'importance du tour de taille..... | 62 |
| II.2.4.6. Rôles de l'insuline..... | 63 |
| II.2.4.7. La résistance à l'insuline..... | 65 |
| II.2.4.8. Intolérance au glucose..... | 68 |
| II.2.4.9. La dyslipidémie athérogène..... | 70 |
| II.2.4.10. Elévation de la pression artérielle..... | 72 |
| II.2.4.11. Risque thrombotique..... | 75 |
| II.2.4.12. Etat-proinflammatoire..... | 76 |
| II.2.5. Combinaisons des risques cardiovasculaires..... | 79 |
| II.2.5.1. Insulino-résistance et inflammation..... | 79 |

| | |
|--|------------|
| II.2.5.2. Etat pro-thrombotique et stress oxydatif..... | 80 |
| II.2.5.3. Les adipocytokines | 80 |
| II.2.6. Recommandations pratiques sur les facteurs de risques du MetS..... | 90 |
| II.2.6.1. Surpoids et obésité | 90 |
| II.2.6.2. L'inactivité physique ou sédentarité..... | 91 |
| II.2.6.3. Les modifications diététiques..... | 92 |
| II.2.6.4. Le Diabète de type 2 | 93 |
| II.2.6.5. La dyslipidémie athérogénique..... | 93 |
| II.2.6.6. L'hypertension | 94 |
| II.2.6.7. La résistance à l'insuline et l'hyperglycémie..... | 95 |
| II.2.6.8. Le statut pro-thrombotique | 96 |
| II.2.6.9. Le statut pro-inflammatoire..... | 96 |
| II.2.7. Nouvelles approches thérapeutiques..... | 97 |
| II.2.7.1. PPAR..... | 97 |
| II.2.7.2. Endocannabinoïdes | 98 |
| II.2.7.3. Inducteurs de HDL..... | 99 |
| II.3. Conclusion sur le MetS | 100 |
| | |
| CHAPITRE III | 102 |
| | |
| III. SYNDROMES D'APNEES DU SOMMEIL (SAOS) | 103 |
| III.1. Introduction..... | 103 |
| III.2. Rappels historiques..... | 104 |
| III.3. Signes cliniques | 104 |
| III.3.1. Manifestations diurnes | 105 |
| III.3.2. Manifestations nocturnes..... | 105 |
| III.3.3. Récapitulatif des symptômes diurnes et nocturnes rencontrés dans le SOAS..... | 107 |
| III.3.4. Hypopnées et apnées | 107 |
| III.4. Prévalence du SAOS | 108 |
| III.5. Polygraphie du sommeil..... | 109 |
| III.6. Analyse des stades du sommeil | 109 |
| III.7. Critères du diagnostic du SAOS..... | 111 |
| III.8. Physiopathologie du SAOS..... | 112 |
| III.8.1. Mécanismes physiologiques des apnées centrales..... | 112 |
| III.8.2. Mécanismes des apnées obstructives et mixtes | 112 |
| III.8.3. Mécanismes de terminaison des apnées..... | 115 |
| III.8.4. Conséquences immédiates liées aux apnées | 115 |
| III.8.5. Conséquences cardiovasculaires du SAOS..... | 116 |
| III.8.5.1. Hémodynamiques | 116 |
| III.8.5.2. Hypertension artérielle..... | 117 |
| III.8.5.3. Coronaropathie..... | 118 |
| III.8.6. Mécanismes potentiels associés aux maladies cardiovasculaires | 119 |
| III.8.6.1. Le processus d'athérosclérose..... | 119 |
| III.8.6.2. Rôle de l'inflammation..... | 119 |
| III.8.6.3. Les chimiokines..... | 122 |
| III.8.6.4. Le stress oxydatif..... | 123 |
| III.9. Traitements potentiels du SAOS | 130 |
| III.9.1. Traitements médicaux hygiéniques..... | 130 |
| III.9.2. Applications nocturnes d'une pression positive continue nasale (nCPAP) | 130 |
| III.9.3. Appareil à pression orale..... | 132 |
| III.9.4. Orthèses d'avancement mandibulaire..... | 132 |

| | |
|--|------------|
| III.9.5. Traitements chirurgicaux | 133 |
| III.10. Conclusion partielle..... | 134 |
| CHAPITRE IV | 135 |
| IV. MATERIEL ET METHODES | 136 |
| IV.1. Caractéristiques de la population | 136 |
| IV.1.1. Antécédents cardiovasculaires..... | 136 |
| IV.1.2. Antécédents médicaux..... | 136 |
| IV.2. Analyses : Données anthropométrique, clinique et métabolique..... | 137 |
| IV.2.1. Données anthropométriques..... | 137 |
| IV.2.2. L'évaluation de la composition corporelle par Dual Energy X-Ray absorptiometry (DEXA)..... | 138 |
| IV.2.3. Bilan Biologiques..... | 140 |
| IV.2.4. Présence du MetS..... | 141 |
| IV.2.5. Mesures tensionnelles (Holter TA)..... | 142 |
| IV.2.6. Mesures cliniques de la pression artérielle..... | 142 |
| IV.2.7. Définition et évaluation de la dépression..... | 142 |
| IV.2.8. Analyses polygraphiques..... | 143 |
| IV.2.9. Mesures de la sensibilité du baroréflexe..... | 144 |
| IV.2.10. Mesures de la fréquence cardiaque (Holter ECG)..... | 146 |
| IV.2.11. Mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque..... | 147 |
| IV.3. Analyses statistiques..... | 151 |
| CHAPITRE V..... | 153 |
| V. RESULTATS | 154 |
| V.1. Article 1..... | 154 |
| Tour de taille, composant du syndrome métabolique le plus associé à la protéine C-réactive (CRP) chez le sujet âgé. L'Etude PROOF | 154 |
| V.2. Article 2..... | 172 |
| L'association entre le syndrome d'apnées du sommeil et le syndrome métabolique chez le sujet âgé. L'Etude PROOF..... | 172 |
| V.3. Article 3..... | 195 |
| La baisse de sensibilité du baroreflexe est associée au syndrome métabolique chez le sujet âgé. L'Etude PROOF..... | 195 |
| V.4. Article 4..... | 213 |
| Le syndrome métabolique et évolution à court et à long-terme de la variabilité de la fréquence cardiaque chez le sujet âgé libre de problèmes cardiovasculaires. L'Etude PROOF | 213 |
| V5. Article 5..... | 240 |
| Les désordres du système nerveux autonome sont préférentiellement associés à un nouvel indicateur de l'obésité, l'Indice de Masse Grasse Corporelle. L'Etude PROOF | 240 |

| | |
|---|------------|
| DISCUSSION et CONCLUSIONS | 265 |
| BILAN DES TRAVAUX | 269 |
| PERSPECTIVES..... | 277 |
| ANNEXES..... | 279 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 281 |

TRAVAUX DE PUBLICATIONS INTERNATIONALES

Article 1

In the elderly, increased waist circumference is the component of metabolic syndrome the most strongly associated with elevated C-Reactive Protein - The PROOF Study

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU*, MSc, Jean Claude BARTHELEMY*, MD, PhD, Virginie DAUPHINOT*, PhD, Sébastien CELLE*, PhD, Vincent PICHOT*, PhD, Martin GARET*, PhD, Michel KOSSOVSKY†, MD, MSc, Jean-Michel GASPOZ† MD, MSc, Frédéric ROCHE*, MD, PhD

*Clinical and Exercise Physiology Laboratory, University Hospital and Jean Monnet University, Saint-Etienne, France.
**Neurology unit D, Research Memory Centre, University hospital of Lyon, France; †Department of Community medicine and primary care, Geneva University Hospitals and Geneva University medical school, Geneva, Switzerland.

(Soumis à la revue Age and Ageing)

Article 2

Association between sleep apnoea and metabolic syndrome criteria in the elderly - The PROOF Study

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU*, MSc; Vincent PICHOT*, PhD; Jean-Michel GASPOZ† MD, MSc; Sébastien CELLE*, PhD; Virginie DAUPHINOT*, PhD; Delphine MAUDOUX*, MSc; Michel KOSSOVSKY†, MD, MSc; Jean-Claude BARTHELEMY*§, MD, PhD; Frédéric ROCHE*§, MD, PhD

§Jean-Claude BARTHELEMY and Frédéric ROCHE are co-senior authors of the present study, *Clinical and Exercise Physiology Laboratory, University Hospital and Jean Monnet University, Saint-Etienne, France, †Department of Community medicine and primary care-, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva University, Geneva, Switzerland.

(Soumis à la revue Sleep Medicine)

Article 3

Attenuation of baroreflex sensitivity is associated with metabolic syndrome in the elderly - The PROOF Study

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU, MSc,¹ Vincent PICHOT, PhD,¹ Frédérique BERTHOLON, PhD,¹ Jean Claude BARTHELEMY, PhD,¹ Sébastien CELLE, PhD,¹ GOSSE Philippe, PhD,² Jean-Michel GASPOZ, MSc,³ Frédéric ROCHE, PhD.¹

¹Clinical and Exercise Physiology Laboratory, University Hospital and Jean Monnet University, Saint-Etienne, France.
²Hypertension Clinics, University Hospitals of Bordeaux, France. , ³Department of Community medicine and primary care, Geneva University Hospitals and Geneva University medical school, Geneva, Switzerland.

Article 4

Metabolic syndrome, short-term and long-term heart rate variability in elderly free of clinical cardiovascular disease - The PROOF study

H.G. NTOUGOU ASSOUMOU*, MSc, V. PICHOT*, PhD; J.C. BARTHELEMY*, MD, PhD; V. DAUPHINOT**, PhD; S. CELLE*, PhD; P. GOSSE*, MSc; M. KOSSOVSKY†, MD, MSc; J.M. GASPOZ† MD, MSc; F. ROCHE*, MD, PhD

*SNA-EPIS Research Unit, Exercise and Clinical Physiology Laboratory, University Hospital and Jean Monnet University, Saint-Etienne, France; ** Neurology unit D, Research Memory Centre, University medical hospital of Lyon, Lyon, France; †Department of Community Medicine and Primary Care, Geneva University Hospitals and Geneva University Medical School, Geneva, Switzerland.

(Accepté pour publication dans la revue Rejuvenation Research)

Article 5

Autonomic nervous system disorders are best associated to a new obesity related indicator, the Body Fat Index - The PROOF Study

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU*, MSc; Vincent PICHOT*, PhD; Jean Claude BARTHELEMY*, MD, PhD, Sébastien CELLE*, PhD, Frédérique BERTHOLON*, PhD; Philippe COLLET**, PhD; PhD; Jean-Michel GASPOZ† MD, MSc; Frédéric ROCHE*, MD, PhD

*Clinical and Exercise Physiology Laboratory, University Hospital and Jean Monnet University, Saint-Etienne, France, PRES of Lyon; **Service de Rhumatologie, Pole NOL, CHU Saint-Etienne; †Department of Community medicine and primary care, Geneva University Hospitals and Geneva University medical school, Geneva, Switzerland

(Soumis à la revue European Heart Journal)

COMMUNICATIONS ORALES

The sympathetic-parasympathetic equilibrium is related to hypertension independently of others metabolic syndrome components - The PROOF Study

Hourfil-Gabin NTOUGOU¹, Frédéric ROCHE.¹, Jean Claude BARTHELEMY.¹, Virginie DAUPHINOT.²
¹Laboratoire de physiologie clinique et de l'exercice, Hôpital Nord, CHU Saint Etienne, 42055 Saint Etienne
²CETAF, 42012, Saint-Étienne
(*Congrès International d'Hypertension, Paris, 2007*)

In the elderly, increased waist circumference is the component of metabolic syndrome the most strongly associated with elevated C-Reactive Protein – The PROOF Study

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU*, MSc, Jean Claude BARTHELEMY*, MD, PhD, Virginie DAUPHINOT*, PhD, Sébastien CELLE*, PhD, Vincent PICHOT*, PhD, Martin GARET*, PhD, Michel KOSSOVSKY†, MD, MSc, Jean-Michel GASPOZ† MD, MSc, Frédéric ROCHE*, MD, PhD

*Clinical and Exercise Physiology Laboratory, University Hospital and Jean Monnet University, Saint-Etienne, France.
**Neurology unit D, Research Memory Centre, University hospital of Lyon, France; †Department of Community medicine and primary care, Geneva University Hospitals and Geneva University medical school, Geneva, Switzerland.
(*Congrès International de physiologie, de Pharmacologie et de Thérapeutique, Marseille, 2009*)

COMMUNICATIONS AFFICHEES

The sympathetic-parasympathetic equilibrium is related to hypertension independently of other individual metabolic syndrome components - The PROOF Study

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU,¹ Frédéric ROCHE,¹ Jean Claude BARTHELEMY,¹ Virginie DAUPHINOT.²
¹Laboratoire de physiologie clinique et de l'exercice, Hôpital Nord, CHU Saint Etienne, 42055 Saint Etienne
²CETAF, 42012, Saint-Étienne
(*Congrès International d'Hypertension, Paris, 2007*)

Hypertension and increased C-Reactive Protein independently of other individual metabolic syndrome components - The PROOF Study

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU,¹ Frédéric ROCHE,¹ Jean Claude BARTHELEMY,¹ Virginie DAUPHINOT.²
¹Laboratoire de physiologie clinique et de l'exercice, Hôpital Nord, CHU Saint Etienne, 42055 Saint Etienne
²CETAF, 42012, Saint-Étienne
(*Journée scientifique organisée par UJM, Saint Etienne, 2009*)

In the elderly, increased waist circumference is the component of metabolic syndrome the most strongly associated with elevated C-Reactive Protein - The PROOF Study

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU,¹ Frédéric ROCHE,¹ Jean Claude BARTHELEMY,¹ Virginie DAUPHINOT.²
¹Laboratoire de physiologie clinique et de l'exercice, Hôpital Nord, CHU Saint Etienne, 42055 Saint Etienne
²CETAF, 42012, Saint-Étienne
(*Journée scientifique organisée par UJM, Saint Etienne, 2009*)

LISTE DES ABREVIATIONS

AGLs : Acides gras libres

AACE/ACE : Association centrale américaine d'endocrinologistes / Collège américain d'endocrinologie

ADP : Adénosine diphosphate

AHA/NHLBI : Association américaine de cardiologie / Institut national du cœur, du poumon et du sang (USA)

AMP : Adénine mono-phosphate

ANTADIR : Association nationale pour le traitement à domicile de l'insuffisance rénale chronique

Apo-A : Apo-lipoprotéine A

Apo-B : Apo-lipoprotéine B

ATP : Adénosine triphosphate

ATP : Adénosine triphosphate

BFI : Index de masse grasse corporelle

BiPap : Pression d'air continue à deux niveaux

CETP : Protéine de transfert des esters de cholestérol

CRESGE : Centre de recherches économiques sociologiques et de gestion

CRP : Protéine C-réactive

DXA : Absorptiométrie bi-photonique (Dual energy-X ray absorptiometry)

EEG : Electroencéphalogramme

EGIR : Groupe européen de l'étude de l'insulino résistance

EIM : Epaisseur de l'intima media

EMG : Electromyogramme

EOG : Electrooculogramme

GLUT4 : Transporteur-4 insuline sensible de glucose

H₂O₂ : Dioxyde d'hydrogène ou eau oxygénée

HClO : Acide hypochlorique

HDL : Lipoprotéine à forte densité

HF : Haute fréquence

HI : Hypoxie intermittente

HIC : hypoxie intermittente chronique
HTA : Hypertension artérielle
IAH : Index d'apnées hypopnées
ICAM-1 : Molécules-1 d'adhésion intercellulaire
IDF : Fédération internationale de diabète
IFG : Insuffisance au glucose
IgG : Immunoglobine G
IGT : Intolérance au glucose
IL-1 : Interleukine-1
IL-6 : Interleukine-6
IMC / BMI : Index de masse corporelle
IOTF : International obesity task-force
IRAS / DESIR : Etude d'athérosclérose et d'insulino résistance
IRS : Sensibilité à l'insulino résistance
JUNC7 : Septième rapport du comité national de prévention (Seventh report of joint national committee of prevention)
LDL : Lipoprotéine à faible densité
LF : Basse fréquence
LT-CD : Lymphocytes T - Cellules dendritiques
MCP-1 : Protéines-1 chémottractant de monocytes
MCV/CVD : Maladies cardiovasculaires
MetS : Syndrome métabolique
MIP-1 α : Protéine-1 α de macrophage inflammatoire
MRI : Imagerie par résonance magnétique
NADH : Nicotinamide adénine di-nucléotide
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide diphosphate
NASH : Stéatose hépatique non alcoolique
NCEP-ATPIII : Programme d'éducation du cholestérol national – Essai III de traitements adultes
NF-kappaB : Facteur nucléaire kappa-B
NHANES-III : *National Health and Nutrition Examination Survey*
NO : Monoxyde d'azote
nPPC : Pression positive continue nasale
NREM : Mouvements non rapides des yeux

OH : Oxyde d'hydrogène ou hydroxyde
ONOO⁻ : Peroxynitrite
PaCO₂ : Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone
PAI-A : Inhibiteur-A de l'activateur de plasminogène
PaO₂ : Pression partielle artérielle en oxygène
P-I-3 : Phosphatidyl-Inositol triphosphate
PMA : Phorbol myristate acetate
pNN50 : Pourcentage des intervalles RR normaux de plus de 50 ms
PPAR : Récepteurs activés par les inducteurs de la prolifération des peroxysomes
PROOF Study : L'étude de l'indicateur de pronostique des événements cardio et cérébrovasculaire
QCT : Tomographie quantitative (Quantitative tomography computer)
RANTES : Activation normale et sur-régulée des cellules T exprimées et sécrétées
REM : Mouvements rapides des yeux
RLs : Radicaux libres
RMSSD : Racine carrée de la somme des carrés de la différence des intervalles RR successifs
ROS : Espèces réactives à l'oxygène
SaO₂ : Saturation en dioxygène
SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SDANN : Déviation standard de la moyenne des intervalles RR normaux de 5 minutes
SDNN : Déviation standard normale des intervalles RR
SDNNIDX : Racine carrée de la somme des carrés de la différence des intervalles RR successifs à 5 minutes
SNC : Système nerveux central
SNS : Système nerveux sympathique
SNV / SNA : Système nerveux végétatif / système nerveux autonome
SOCS : Suppresseurs de cytokines de signalisation
SOD : Super-oxyde dismutase
(9)THC : Tétrahydrocannabinol
TGs : Triglycérides
TNF- α : Facteur de nécrose tumoral alpha
TTS : Temps total de sommeil
ULF : Ultra basse fréquence
VAS : Voies aériennes supérieures

VCAM-1 : Molécules-1 vasculaires d'adhésion cellulaire

VFC/ HRV : Variabilité de la fréquence cardiaque

VLDL : Lipoprotéine de très faible densité

VLF : Très basse fréquence

WHO/OMS : Organisation mondiale de la santé

WOSCOPS : West of scotland coronary prevention study

REMERCIEMENTS

A tous mes aînés, au Gabon !

A toute ma famille élargie !

A la mémoire de mes défunts parents !

A mes amis et collègues, de près ou de loin !

A mes responsables !

A ma tendre épouse, *Lorine NTOUGOU* et à ma belle Famille !

A ceux qui sont dans l'ombre de l'oubli !

Respectivement, je tiens du fond du cœur à remercier,

Toute ma famille, pour son soutien moral permanent et pour ses encouragements,

De façon particulière ma défunte tante, récemment décédée, pour l'Education à toute épreuve qu'elle a su m'inculquer, que j'appelle « EDUCATION TOUT TERRAIN ». Une pensée spéciale pour mes défunts parents biologiques que j'ai connus brièvement, surtout mon père car je n'ai point connu celle qui m'a mis au monde,

Chaleureusement tous mes amis et collègues, de près ou de loin pour les conseils pratiques dont j'ai pu bénéficier, en particulier Marc CHARLES, Sébastien CELLE, Virginie DAUPHINOT, Emilie ACHOUR, et Vincent PICHOT.

Mes responsables, Dr. Jean Claude BARTHELEMEY, Dr. Frédéric ROCHE, Pr. Jean Michel GASPOZ et Frédérique BERTHOLON, pour tout le soutien et toute l'implication dont ils ont fait preuve à mon égard et pour le temps nécessaire qu'ils ont bien voulu me consacrer. Ils se sont dépensés sans compter pour l'accomplissement de ce travail de Thèse.

Mon épouse et sa famille, pour tout le soutien et la patience qu'ils m'ont témoignés et pour tous les encouragements utiles qu'ils m'ont apportés au quotidien.

A tous ceux que j'ai omis de mentionner, de près ou de loin, une pensée pour vous, merci !!!

Dieu Merci !

INTRODUCTION GENERALE

Depuis plus de 50 ans, nos sociétés sont confrontées à une augmentation importante des *maladies chroniques. Les maladies cardiovasculaires (MCV), plus spécialement, représentent aujourd'hui l'une des principales causes de mortalité. Cela résulte, en partie d'une augmentation importante de la prévalence de différents facteurs de risque associés à ces maladies (obésité, insulino-résistance, dyslipidémie, suractivité sympathique, hypertension artérielle...), chez l'adulte comme l'adolescent.¹⁻⁵ Cette situation reflète le contexte actuel qui est caractérisé par une surconsommation alimentaire et un style de vie sédentaire.⁶ L'augmentation concomitante de la prévalence du diabète de type 2 constitue un risque majeur pour la santé, tant dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement.⁷ Puisque ces deux conditions augmentent considérablement le risque de MCV, la diminution progressive de la morbi-mortalité qui avait été observée au cours des vingt dernières années pourrait bien avoir disparu d'ici quelques années.⁸ Les MCV représentent la première cause de mortalité à l'échelle mondiale. Afin de réduire l'incidence de ces maladies et de diminuer les dépenses de soins de santé consenties, il apparaît impératif d'orienter les efforts en santé publique vers la prévention. Cette dernière sera d'autant plus efficace que les pathologies concernées sont suffisamment bien caractérisées, et que ceci concerne de toute évidence l'organe ou les organes cibles et les fonctions associées. Aucun système biologique, du plus simple au plus complexe, n'est exempt de dysfonctionnement. Les facteurs de risque de MCV pré-cités rendent incontestablement compte de l'intégrité fonctionnelle du système nerveux autonome (SNA). En effet les fonctions associées au risque cardiovasculaire encore appelées fonctions primaires (digestion, rythme respiratoire, sécrétion hormonale, transpiration, thermorégulation, etc...) sont régulées par le SNA, système très conservateur du règne animal à l'échelle du temps.

L'activité du SNA fluctue en permanence en réponse aux effets modulateurs des activités réflexes et centrales (baroreflexe, température, luminosité, état psychologique, etc...). Il s'établit ainsi en permanence un équilibre entre l'activité des systèmes sympathique et parasympathique, deux systèmes constitutifs du SNA. La notion de balance sympathico-vagale rend compte de leur équilibre relatif.

*Maladies très progressives, parmi lesquelles les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le diabète de type 2, l'ostéoporose et certains cancers.

L'équilibre sympathico-vagal engendre des variations du rythme cardiaque caractérisées par les indices temporels et spectraux.⁹⁻¹² Ces indices sont ainsi un reflet de l'activité La variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) qui en résulte représente la variation de l'intervalle de temps R-R de l'électrocardiogramme. L'analyse temporelle définit plusieurs mesures de la VFC à partir d'outils statistiques. On utilise en particulier la méthode graphique dite du « poincaré plot ». Elle consiste à tracer chaque intervalle R-R en fonction du précédent et permet d'obtenir un nuage de point caractérisant la VFC. Les indices temporels les plus couramment utilisés sont la déviation standard des intervalles R-R normalisés (SDNN) et la racine carrée de la somme des carrés de la différence entre intervalles successifs (rMSSD). Le SDNN représente la variabilité globale et le rMSSD est un témoin de l'activité parasympathique. Les indices spectraux obtenus par l'analyse spectrale de FOURIER des intervalles R-R identifient principalement la bande de fréquence lente (LF: 0,04-0,15 Hz) reflet de l'activité sympathique, la bande de fréquence rapide (HF: 0,15-0,50 Hz) témoin de l'activité parasympathique et la bande de fréquence très lente (VLF: 0,01-0,04 Hz) ; ULF : semblant refléter des mécanismes régulateurs humoraux, thermiques et autres, encore mal élucidés. Deux rapports normalisés sont également calculés, $LF / (LF+HF)$ et le $HF / (HF+LF)$ qui caractérisent la balance sympathico-vagale avec respectivement sa part sympathique et parasympathique.

La VFC représente un facteur pronostic dans l'insuffisance cardiaque et les maladies coronariennes, la mortalité étant d'autant plus importante que les indices caractérisant la variabilité cardiaque sont diminués.¹³⁻¹⁵ Une diminution de tous les indices de variabilité cardiaque, excepté celle des rapports normalisés, est corrélée avec l'apparition d'accidents cardiovasculaires.¹⁵ Le risque de mortalité est de 5,3 fois plus important avec un SDNN inférieur à 50 ms par rapport à un SDNN supérieur à 100 ms.¹⁶ Suite à un infarctus du myocarde, une réduction des indices de la VFC témoigne d'une augmentation des risques d'ischémie myocardique et d'arythmie fatale.^{16,17} Par conséquent, les patients présentant des LF normalisés faibles ont un risque de mortalité significativement plus élevé.¹⁸ Mais les mécanismes impliqués dans la survenue de ces accidents cardiovasculaires sont variables et parfois méconnus, ce qui fait que les résultats varient parfois, selon les études et les pathologies analysées. Ainsi, diverses études ont relativisé le lien entre cette baisse de la VFC et les accidents cardiovasculaires.^{14,19}

L'évaluation de l'activité du SNA peut être réalisée par divers autres moyens d'investigation. Ainsi les mesures de la vasomotricité,²⁰⁻²³ pupillométrie^{24,25} ainsi que diverses fonctions hormonales et digestives²⁶⁻²⁸ permettent d'appréhender les variations de la balance

sympathico-vagale. Les mesures de l'activité cardiaque constituent un moyen simple et non invasif d'investigation. Ainsi, l'analyse de la fréquence cardiaque combinée aux divers indices caractérisant la variabilité cardiaque permet d'évaluer l'activité du SNA.

Par ailleurs, il a été montré que les personnes souffrant du diabète de type 2, particulièrement, présentent un dysfonctionnement du SNA et ceci augmenterait le risque de mortalité.²⁹ Une étude prospective, *Atherosclerosis Risk in Communities* a montré chez des adultes, que le dysfonctionnement autonome, évalué par mesure de la variabilité cardiaque, augmentait de façon indépendante le risque de développer le diabète de type 2.³⁰ A ce titre, ces vingt dernières années ont été marquées par l'apparition d'un concept appelé syndrome métabolique (MetS). Cette condition est caractérisée par une constellation de facteurs de risque de MCV et de diabète de type 2 incluant l'obésité abdominale, des concentrations plasmatiques élevées de triglycérides (TGs), l'hypertension artérielle et une hyperglycémie. D'autres anomalies peuvent également être présentes, notamment un état pro-inflammatoire ou encore un état pro-thrombotique, la dysfonction endothéliale, la microalbuminurie, la stéatose hépatique non alcoolique ou un excès de stress oxydatif.^{31,32} Associé à un risque accru de diabète de type 2 et de MCV, et parfois au syndrome d'apnées du sommeil, le MetS est désormais considéré comme l'un des plus importants problèmes de santé publique de notre époque.

Tout comme le MetS, le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) constitue également un problème de santé publique majeur. En effet, depuis quelques années, il est bien établi que ce syndrome détermine une augmentation du risque cardiovasculaire. De nombreuses études ont également montré une association indépendante du SAOS avec plusieurs des composants du MetS, en particulier la résistance à l'insuline et les anomalies du métabolisme lipidique. Cette association est un facteur d'aggravation du risque cardiovasculaire. Les modifications métaboliques sont probablement d'origine multiple, l'activation sympathique, la fragmentation du sommeil et l'hypoxie intermittente pouvant intervenir de façon variable. Les facteurs génétiques qui influencent l'obésité, les réponses vasculaires et le SAOS sont multiples et interfèrent probablement de façon complexe. Plusieurs études ont montré une augmentation de la résistance à l'insuline et une intolérance au glucose au cours du SAOS. D'autres études n'ont pas établi cette relation du fait de l'impact de l'obésité. En population générale, sur des effectifs importants, les apnées obstructives apparaissent cependant comme un facteur de risque indépendant pour la résistance à l'insuline après ajustement pour l'âge, le sexe, et l'index de masse corporelle

(IMC), et le risque de diabète est accru au cours du SAOS, également indépendamment de ces différents facteurs confondants, le risque relatif s'établissant aux alentours de 2.

Il s'avère que ce MetS et les apnées obstructives, peuvent constituer des outils simples et efficaces pour identifier et traiter les individus à risque de développer le diabète de type 2 et les MCV. Leur apparition est reliée à plusieurs facteurs. Certains d'entre eux sont non modifiables, tels que les gènes et l'âge, alors que d'autres sont modifiables, tels que le style de vie, caractérisé par une alimentation riche en énergie et une diminution du temps consacré à l'activité physique. L'étendue de ces syndromes pourrait donc être réduite par des interventions visant à une amélioration des habitudes alimentaires et d'activité physique. A cet égard, les recommandations actuelles s'accordent pour positionner l'amélioration des habitudes de vie au cœur des stratégies préventives visant la prise en charge du MetS par exemple.^{4,33} Toutefois, jusqu'à maintenant, il n'existe pas de consensus précis quant aux meilleures recommandations nutritionnelles. L'approche actuellement privilégiée est d'ordre général et consiste à favoriser une alimentation saine visant une perte de poids et le maintien du poids normal à long-terme.^{32,33}

Dans ce contexte, la principale orientation de ce travail de thèse est l'évaluation du dysfonctionnement du SNA en présence du MetS chez des sujets vieillissants.

La suite de ce document énumère les points principaux de nos travaux de façon progressive et suivie. Après la première partie des rappels bibliographiques, vient la partie des principaux résultats avant d'indiquer quelques limites de cette étude et développer les perspectives.

D'abord nous nous proposons de comprendre le degré d'implication de la protéine c-réactive (CRP), marqueur pro-inflammatoire dans la caractérisation du MetS chez l'adulte. Pour ce faire, nous analyserons préférentiellement les différents composants du MetS pour discriminer lesquels d'entre eux sont plus liés au niveau de CRP. On sait au préalable que la survenue du MetS s'accompagne entre autre d'un état inflammatoire et prothrombotique croissants au sein de populations très hétérogènes.

Ensuite, nous évaluerons les interactions entre le SAOS et le MetS par l'utilisation des indexes d'apnées hypopnées (IAH) et de l'index de désaturation de l'oxyhémoglobine (ODI). Le but étant d'établir la force de l'association des deux indexes au MetS.

Dans une étape ultérieure, la sensibilité du baroreflexe spontané, assez représentative de l'activité du SNA sera évaluée dans le contexte du MetS. Cette expertise considère d'abord

le MetS comme une entité globale et ensuite en fonction des ses principaux composants. L'analyse de la sévérité du MetS sera mise en évidence par rapport à la sensibilité du baroreflexe.

Ensuite, nous évaluerons la VFC en fonction de la présence et de la sévérité du MetS selon une double analyse fréquentielle puis temporelle.

Enfin, les relations entre la baisse de la VFC et le gain de poids, essentiellement de la masse grasse, seront analysées. L'accent sera mis sur l'impact potentiel de la répartition de la masse grasse sur l'équilibre autonome.

Ces travaux de thèse s'inscrivent dans le cadre de recherches menées au sein du laboratoire de physiologie clinique et de l'exercice. Une étude spécifique est mesurée et l'analyse des données réalisées ici est pratiquée à partir d'un échantillon de 1011 sujets de la population générale, inclus dans l'étude en 2001, alors qu'ils avaient tous 65 ans à cette date. Cette étude est dénommée PROOF (Prognostic indicator of cardiovascular and cerebrovascular events).

CHAPITRE I

SYSTEME NERVEUX AUTONOME

I. SYSTEME NERVEUX AUTONOME (SNA)

I.1. Généralités

Le fonctionnement du système nerveux végétatif est indépendant de la volonté. Il règle et coordonne le fonctionnement des organes, bien qu'il ne soit pas à l'origine de ce fonctionnement. Il ne fait que de l'adapter aux besoins de l'organisme.

Ce système complexe comprend des commandes centrales diffuses dans le cerveau et des sous-systèmes relativement spécialisés dont tous les sous ensembles agissent de manière complémentaire et / ou antagoniste dans un état d'équilibre dynamique.

La plupart des organes possèdent un système nerveux intrinsèque ou intrapariétal, qui commande leur activité motrice ou sécrétoire et un système extrinsèque, qui peut moduler cette activité propre de l'organe par stimulation ou par freinage.

Anatomiquement et fonctionnellement, le système nerveux végétatif est constitué de deux parties à action opposée : le système nerveux orthosympathique et le système nerveux parasympathique.

Dans le présent chapitre, nous nous limiterons à la description anatomique succincte du SNA et certaines de ses principales fonctions.

I.2. Rappels Anatomiques

I.2.1. Centres d'intégration

La majeure partie des centres d'intégration du SNA se situe dans l'hypothalamus. Il existe de nombreuses connexions avec le tronc cérébral, la moelle épinière et les structures corticales et sous-corticales.

En général, les centres médullaires sont des centres de relais, mais ils peuvent également générer des réponses complexes sans intégration par les centres sus-jacents.

Les centres d'intégration sont situés au niveau du grand lobe limbique, constitué d'un anneau cortical qui entoure les commissures inter-hémisphériques. Le grand lobe limbique est divisé en système limbique au sens strict et en structures connexes :

- Le grand lobe limbique de Broca (corps calleux et T₅), l'hippocampe, l'amygdale, la région septale, les voies et centres olfactifs.

- Les noyaux postéro-latéraux de l'hypothalamus gouvernent l'activité orthosympathique alors que les noyaux médians et certains noyaux antérieurs contrôlent le parasymphatique.

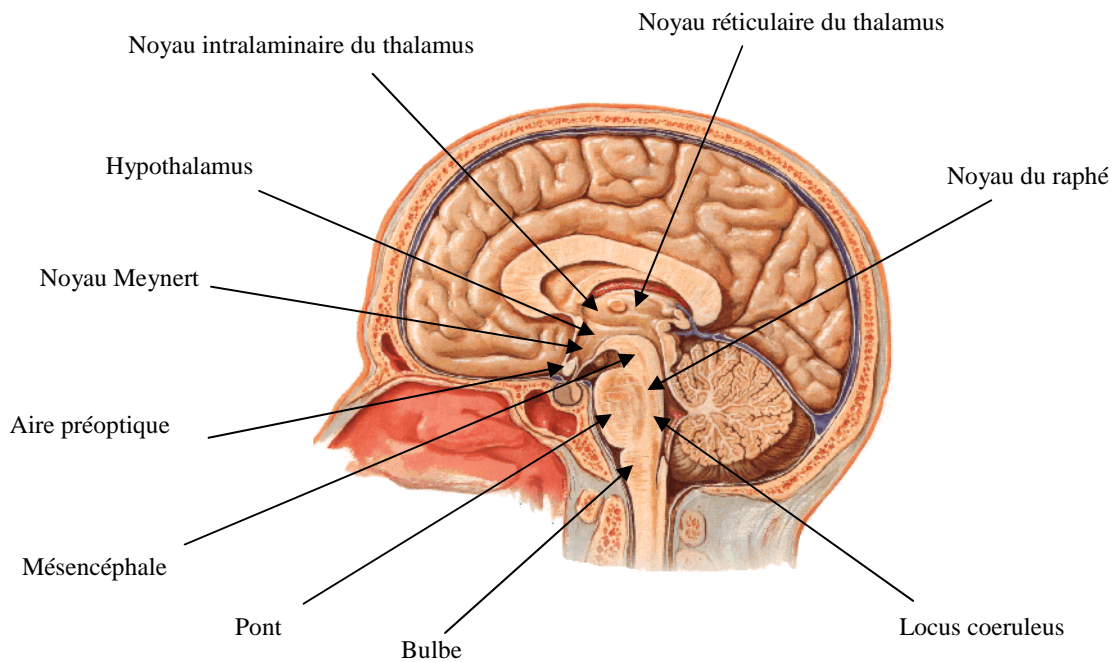


FIGURE I. 1. Schéma de localisation neuro-anatomique des principaux noyaux impliqués dans le contrôle du SNA.

I.2.2. Centres supérieurs ou cerveau végétatif

Ils sont situés à la base du cerveau, dans le diencephale. Ces centres forment une région extrêmement réduite au niveau du plancher du 3^{ème} ventricule, en dessous du thalamus : hypothalamus.

I.2.3. Connexions de l'hypothalamus

L'hypothalamus est relié :

- aux centres supérieurs du cortex cérébral
- aux voies de la sensibilité végétative
- aux voies de la motricité végétative, par l'intermédiaire des centres inférieurs
- aux glandes exocrines par l'intermédiaire de l'hypophyse, à laquelle l'hypothalamus

est rattaché par la tige pituitaire.

I.2.4. Centres inférieurs

Les centres orthosympathiques sont situés dans la moelle dorsolombaire. Les centres parasympathiques sont groupés aux deux extrémités de la moelle : au niveau du plancher du 4^{ème} ventricule et dans la moelle sacrée.

Les centres inférieurs sont soumis à l'activité des centres supérieurs

I.2.5. Afférences

Les récepteurs sont situés dans la paroi des organes. Ils enregistrent l'état fonctionnel de ces organes ou la composition du milieu intérieur.

Le neurone sensitif est situé dans le ganglion sensitif d'un nerf rachidien ou dans le ganglion sensitif d'un nerf crânien. Il est relié au récepteur périphérique par des dendrites et au centre nerveux du tronc cérébral ou de la moelle épinière par un axone.

Hormis quelques fibres qui cheminent dans les IX et X^{ème} paires crâniennes, la plupart des afférences du SNA sont les voies sensibles somatiques, rendant leur systématisation difficile d'un point de vue anatomique. Ces afférences transmettent les messages sensitifs des nocicepteurs viscéraux, des chimiorécepteurs et des mécanorécepteurs.

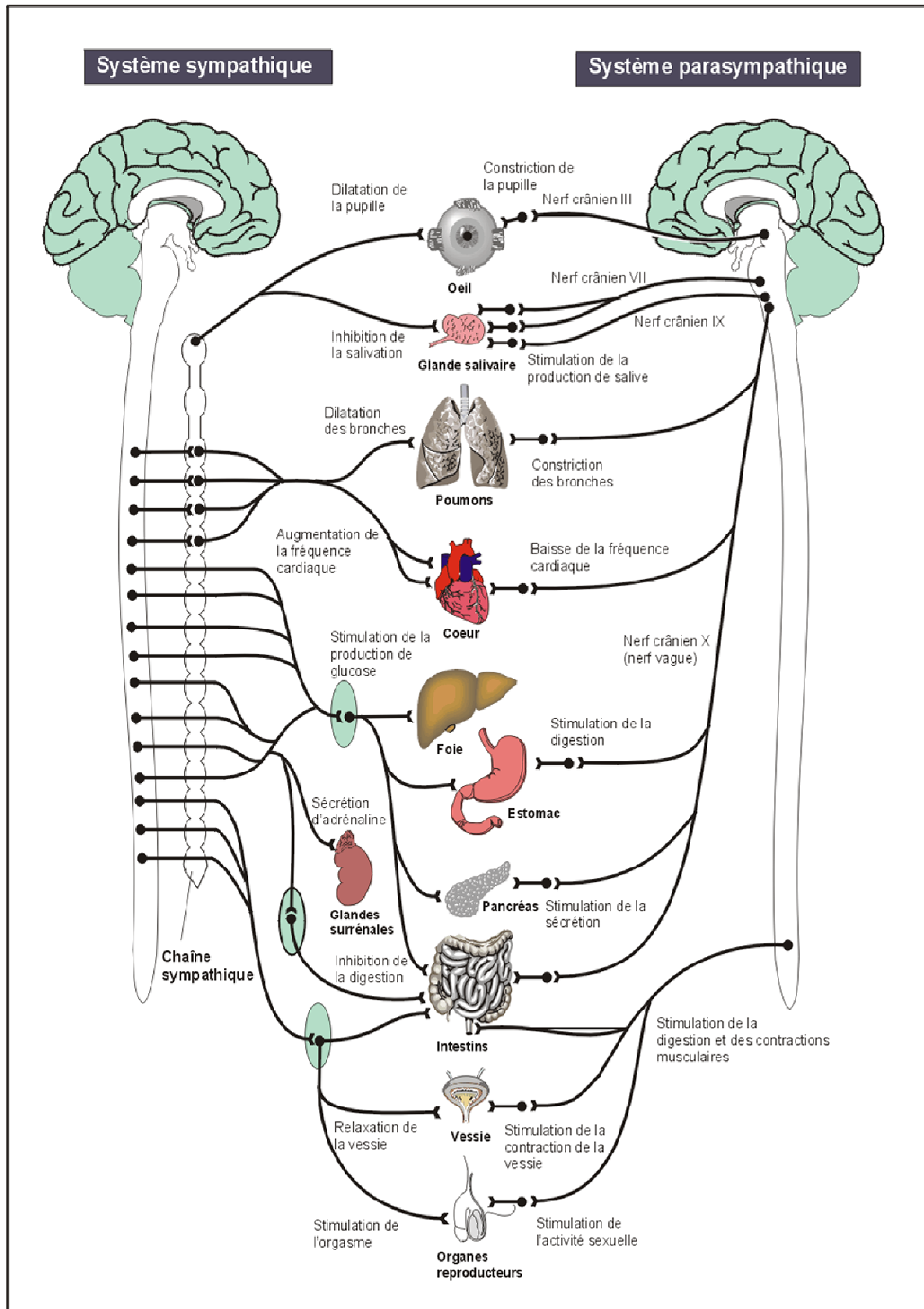


FIGURE I.2.

Organisation du SNA périphérique

.....Système orthosympathique.....Système parasympathique.....

I.2.6. Efférences

La liaison entre le système nerveux central (SNC) et l'organe se fait toujours par deux neurones, l'un pré-synaptique, myélinisé l'autre post-synaptique, amyélinisé, connectés par une synapse cholinergique nicotinique.

Selon leur origine centrale, les neurones constituent soit le système nerveux orthosympathique, soit le système nerveux parasymphathique. D'une manière générale, le neuromédiateur du deuxième neurone du système orthosympathique est la noradrénaline, alors que celui du système parasymphathique est l'acétylcholine. De plus, la longueur du premier neurone est grande pour les deux systèmes ; en revanche la longueur du deuxième neurone parasymphathique est courte alors que celle de l'orthosympathique est longue. L'ensemble des synapses entre le premier et le deuxième neurone du système orthosympathique forme un épaissement anatomique appelé ganglion.

- Système orthosympathique

Les corps cellulaires du premier neurone du système orthosympathique se trouvent dans la zone intermédiaire de la moelle dorsale et lombaire. Ils rejoignent les ganglions orthosympathiques proximaux par des axones courts. Ces ganglions forment une chaîne ganglionnaire latéro-vertébrale pour les fibres à destinée somatique, et une chaîne discontinue pré-vertébrale pour les fibres à destinée viscérale.

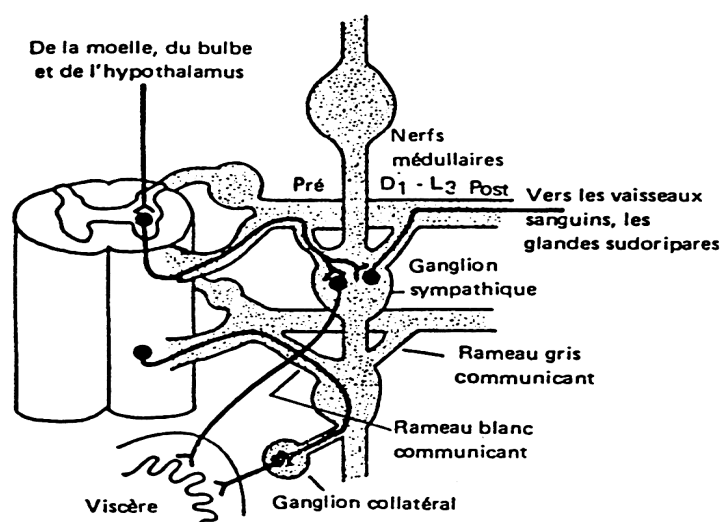


FIGURE I.3. Système orthosympathique

Le contingent à destinée somatique innerve les glandes sudoripares, les muscles érecteurs des poils, les vaisseaux cutanés et musculaires. Il emprunte le trajet des nerfs somatiques, ne s'en détachant que pour faire relais dans le ganglion intermédiaire, par les rameaux communicants blancs, et y retournent par les rameaux communicants gris. Cette innervation respecte ainsi globalement la distribution anatomique médullaire ou métamérisation segmentaire.

Le contingent viscéral a une destinée cardiaque, médiastinale, digestive, uro-génitale et glandulaire. Il suit les rameaux communicants blancs, traverse la chaîne caténaire et fait relais dans les ganglions pré-vertébraux situés entre la moelle épinière et l'organe effecteur. Il se divise en quatre nerfs splanchniques (grand, petit, lombaire et sacré) distingués entre eux par leur relais ganglionnaire. La systématisation métamérique est difficile à établir et imprécise.

- Système parasympathique

Les corps cellulaires du système parasympathique sont situés dans les noyaux péri-épendymaires du tronc cérébral, constituant la colonne viscéro-motrice du plancher du IVème ventricule, et, plus bas, dans un centre constituant la colonne ventrale du parasympathique sacré. Les axones pré-ganglionnaires parasympathiques sont longs. Ils font relais dans les ganglions distaux, situés très près ou à l'intérieur même de l'organe effecteur.

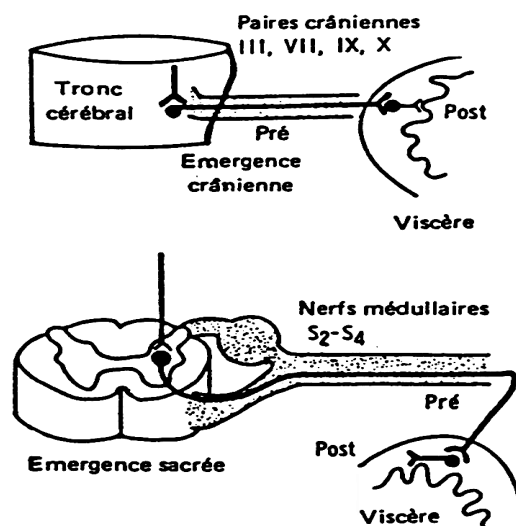


FIGURE I.4. Système parasympathique

Le nerf vague (Xème paire crânienne) constitue la principale composante crânienne ; elle innerve les viscères du territoire cervico-thoraco-abdominal. Les contingents nerveux parasympathiques des paires crâniennes III innervent les muscles intrinsèques pupillaires, ceux des paires VII la glande salivaire sous maxillaire, et ceux des paires IX la glande parotide.

Enfin, les fibres parasympathiques sacrées forment le nerf pelvien et innervent les organes génitaux, vésico-urinaires et colo-rectaux.

- Interactions des deux systèmes du SNA

Les fibres parasympathiques sont rejointes par les fibres ganglionnaires orthosympathiques et forment des plexus vasculo-nerveux-viscéraux. De ce fait, la plupart des organes reçoit une double innervation des systèmes orthosympathique et parasympathique.

Les deux systèmes peuvent agir de manière isolée, antagoniste ou bien complémentaire. L'action du SNA sur un organe dépendra donc de la résultante des différentes actions de ces deux systèmes.

I.3. Actions générales du SNA dans l'organisme

L'activité réflexe est le mode habituel de fonctionnement du SNA. Elle peut être composée de systèmes locaux comme réflexes orthosympathiques, ou bien s'intégrer dans les régulations complexes d'une grande fonction de l'organisme telle que la circulation, la respiration, la digestion et les fonctions génito-urinaires.

I.3.1. Réflexes orthosympathiques empruntant les voies afférentes somatiques

Ces réflexes concernent la pilomotricité, la sudation et la vasomotricité. Le réflexe pilomoteur est dû à la stimulation des fibres orthosympathiques suivant les nerfs périphériques. Les stimuli extrêmes peuvent être le froid ou la pression. D'autres modes de stimulation comme un bruit désagréable ou encore un choc émotionnel peuvent aussi éliciter la pilomotricité.

L'excitation d'un nerf cutané s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion sudorale, alors que sa section aboutit à un tarissement de la sueur. Des influences centrales

d'origine hypothalamique vont accroître ou diminuer la sécrétion sudorale en fonction de la température centrale, participant ainsi à la thermorégulation de l'organisme.

Le rôle des réflexes autonomes vasomoteurs intervient dans les régulations de la pression artérielle et la distribution du sang dans les organes. Il est intéressant de noter que leur organisation comporte un arc réflexe transverse, c'est à dire que le refroidissement d'une seule main, par exemple, va entraîner des changements vasomoteurs dans les deux mains.

I.3.2. Système circulatoire

Le système circulatoire doit assurer l'apport en sang dans les différentes régions du corps selon la demande du moment. Les ajustements circulatoires sont effectués par des mécanismes de régulation centraux et locaux.

- Mécanismes de régulation locale

Leur rôle est de maintenir le débit sanguin en dépit des variations de pression de perfusion. Ils agissent sur le tonus vasomoteur des vaisseaux à haute résistance, des artérioles et sur les sphincters pré-capillaires des régions tissulaires actives.

- Mécanismes de régulation centrale

La noradrénaline et l'adrénaline sont libérées au niveau des terminaisons nerveuses orthosympathiques au voisinage immédiat des muscles lisses vasculaires et par la médullosurrénale. Libérés dans le sang, ces agents entraînent une vasoconstriction au niveau des récepteurs α et β artériels et veineux, selon l'organe considéré.

Des facteurs n'appartenant pas strictement au SNA, comme l'angiotensine II ou la vasopressine interviennent également dans ces mécanismes de régulation.

- Innervation des vaisseaux sanguins et du cœur

Tous les vaisseaux de l'organisme sont innervés par les fibres orthosympathiques au niveau des fibres musculaires lisses. Leur stimulation produit un effet vasoconstricteur essentiellement de type α , dans les territoires cutanés et splanchniques et un effet vasodilatateur de type β au niveau coronaire, pulmonaire et rénal.

En plus de leur contingent de fibres adrénrgiques constrictrices, les vaisseaux des muscles striés squelettiques sont innervés par des fibres orthosympathiques vasodilatatrices cholinergiques.

Au niveau du cœur, les nerfs orthosympathiques accélèrent le rythme cardiaque et renforcent l'énergie de contraction de ventricules ; en revanche, les fibres cholinergiques vagales entraînent un ralentissement du rythme cardiaque.

- Centres cardiorégulateurs et vasomoteurs

On distingue le centre cardio-inhibiteur correspondant au noyau moteur dorsal du X, et le centre cardio-accélérateur qui ne semble pas avoir de site propre.

Le centre vasomoteur bulbaire est formé de substance réticulée et s'étend depuis l'obex jusqu'au plancher du IVème ventricule. Les voies efférentes de ces régions vasomotrices antagonistes descendent le long de la moelle épinière et s'articulent au niveau des neurones pré-ganglionnaires.

- Récepteurs vasculaires et réflexes cardiovasculaires

Les récepteurs vasculaires sont sensibles à l'étirement et aux modifications chimiques du sang.

Ces récepteurs s'intègrent dans les boucles réflexes de régulation cardiovasculaire comme le baroreflexe.

I.3.3. Motricité du tube digestif

Les fibres musculaires de la paroi du tube digestif sont essentiellement des fibres musculaires lisses. Seuls la partie supérieure de l'œsophage et le sphincter anal externe sont de type strié. Cette musculature digestive possède une organisation neuromusculaire intrinsèque comprenant des éléments nerveux sensitifs et moteurs excitateurs et inhibiteurs et un organe effecteur et, la cellule musculaire lisse fonctionne de manière purement autonome. La mise en jeu de ces fibres musculaires est responsable des phénomènes moteurs assurant la propulsion du bol alimentaire.

I.3.4. Fonctions génito-urinaires

La coordination et l'équilibre des deux fonctions de la vessie, remplissage et vidange ainsi que l'érection sont contrôlés, en partie, par les systèmes nerveux végétatif et somatique.

I.4. Contrôle neurovégétatif de l'activité cardiaque

La fréquence cardiaque dépend de la dépolarisation intrinsèque du tissu nodal encore appelé pacemaker cardiaque par les activités des efférences orthosympathiques et parasympathiques qui innervent le cœur. On compte trois foyers de dépolarisation : au niveau du nœud sino-atrial, du nœud atrio-ventriculaire et du tissu de Purkinje. Le rythme de dépolarisation du nœud sino-atrial étant le plus rapide des trois, c'est lui qui va imposer la fréquence cardiaque. Il sera remplacé par les autres, moins rapides, en cas de défaillance du précédent.

En l'absence d'influence neuro-hormonale, la fréquence cardiaque intrinsèque est d'environ 100 à 120 battements par minute. Chez un individu, la fréquence cardiaque mesurée est le résultat des deux actions antagonistes imposées par le parasympathique d'une part et l'orthosympathique d'autre part. La fréquence cardiaque est donc un témoin de l'équilibre sympathico-vagal.

Au repos, le tonus parasympathique est dominant. La fréquence cardiaque est alors de 50 à 80 battements par minute selon l'individu. Durant les situations de contrainte, et en particulier pendant l'exercice, l'orthosympathique prend le relais et peut imposer une fréquence cardiaque trois ou quatre fois plus élevée que le rythme de repos.

I.5. Principaux réflexes influençant le rythme cardiaque

Différents mécanismes de régulation activent ou inhibent les effets parasympathique et orthosympathique cardiaques.

| Réflexes entraînant une bradycardie | Réflexes entraînant une tachycardie |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| - Baroréflexes | - Réflexes atriaux |
| - Chimioréflexe carotidien | - Chimioréflexes aortiques |
| - Chimioréflexe coronarien | - Réflexes musculaires |
| - Hyper-inflation pulmonaire | - Distention pulmonaire |

I.5.1. Baroréflexe

Toute modification de la pression artérielle met en jeu l'arc réflexe des barorécepteurs qui agit sur le cœur et les vaisseaux de sorte que le débit cardiaque et la résistance systémique totale sont modifiés afin de ramener la pression artérielle vers sa valeur normale. Comme tout arc réflexe, celui des barorécepteurs comprend des récepteurs, une voie afférente, des centres intégrateurs, une voie efférente et des effecteurs.

Les principaux récepteurs mis en jeu dans le contrôle en temps réel de la pression artérielle moyenne sont des barorécepteurs à hautes pressions, carotidiens et aortiques. Ils occupent une position stratégique pour surveiller la pression dans les artères irriguant le cerveau dans le cas des barorécepteurs carotidiens et dans le gros tronc artériel d'où naissent les principales artères qui alimentent le reste de l'organisme dans le cas des barorécepteurs aortiques.

Les barorécepteurs fournissent continuellement des informations sur la pression artérielle c'est à dire qu'ils donnent naissance en permanence à des potentiels d'action en fonction de la pression artérielle du moment. Quand celle-ci augmente, la fréquence des potentiels d'action augmente dans les nerfs afférents. Inversement, la fréquence des potentiels d'action diminue quand la pression artérielle baisse.

Le centre d'intégration où arrivent les potentiels d'action afférents est le centre cardiovasculaire situé dans le tronc cérébral au dessus du bulbe rachidien. La voie efférente appartient au SNA. Le centre cardiovasculaire ajuste l'activité respective du sympathique et du parasympathique destinée aux effecteurs, le cœur et les vaisseaux.

Examinons ce qui se passe dans l'arc réflexe des barorécepteurs pour s'opposer à la baisse ou à l'augmentation de la pression artérielle. Si, pour une raison quelconque la pression artérielle dépasse sa valeur normale, la fréquence de décharge dans les nerfs afférents des barorécepteurs aortiques et carotidiens augmente. Recevant l'information selon laquelle la fréquence de décharge est excessive, le centre cardiovasculaire répond en réduisant l'activité

du sympathique et en augmentant celle du parasympathique destinée à l'appareil cardiovasculaire. Ces signaux efférents causent le ralentissement du cœur, la diminution du volume systolique et la vasodilatation artériolaire. L'ensemble de ces effets tend à réduire le débit cardiaque et la résistance vasculaire systémique et à ramener la pression artérielle à sa valeur normale.

Inversement, en cas de baisse de pression, l'activité des barorécepteurs diminue, ce qui implique que le centre cardiovasculaire augmente l'activité du sympathique et réduit celle du parasympathique. Ceci entraîne l'augmentation de la fréquence cardiaque et du volume systolique ainsi que la vasoconstriction artériolaire et veineuse ; d'où l'augmentation de la résistance vasculaire systémique totale et du débit cardiaque ce qui tend à faire remonter la pression artérielle. Il existe deux vitesses de réglage des barorécepteurs : une rapide, de l'ordre de quelques minutes et une lente, de l'ordre de quelques mois. Malgré ces dispositifs de contrôle, il arrive que la pression artérielle ne soit pas maintenue au niveau normal.

En dépit de cette boucle de régulation, la pression artérielle augmente au cours de l'exercice physique pendant lequel le débit cardiaque augmente d'autant plus que l'exercice est intense et, ceci, malgré la vasodilatation dans les masses musculaires actives et le muscle cardiaque. Tout se passe donc comme si le réflexe des barorécepteurs était réglé à un niveau supérieur au cours de l'exercice. Il s'agit bien d'une augmentation normale de la pression artérielle ; l'absence de montée de la pression artérielle au cours de l'exercice physique est de mauvais augures et traduit l'altération de la fonction contractile du ventricule gauche.

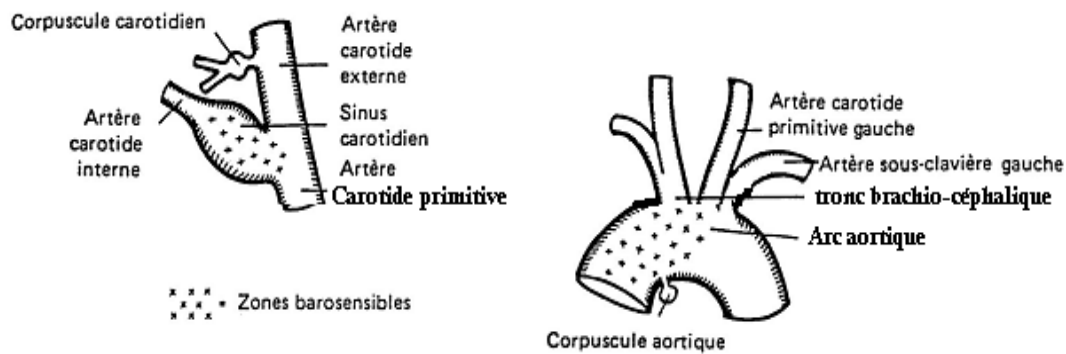


FIGURE I.5. Les barorécepteurs à hautes pressions

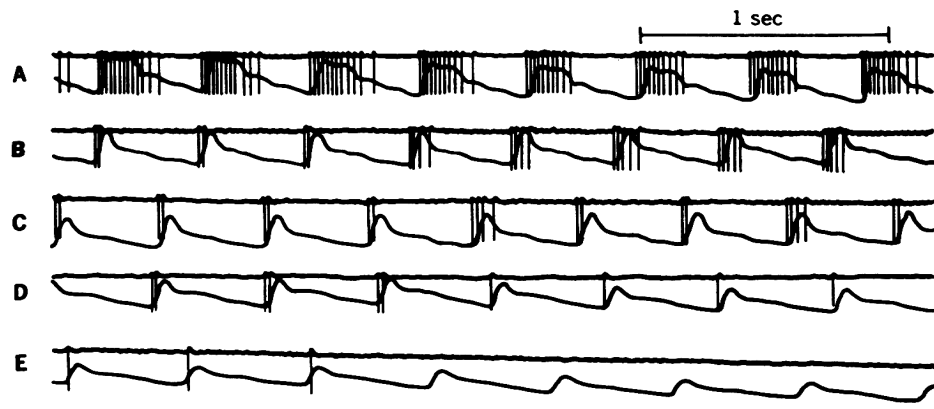


FIGURE I.6. Décharges d'une fibre du nerf gauche aortique selon le niveau de pression artérielle. Pression moyenne 125 (A), 80 (B), 62 (C), 55 (D), et 42 mm Hg (E)

On distingue également le baroréflexe à basse pression dont les récepteurs sont concentrés à la jonction des veines caves supérieure et inférieure et des veines pulmonaires avec les oreillettes.

Ces récepteurs sont stimulés essentiellement par l'étirement dû à l'augmentation de volume dans les oreillettes. Leur rôle est d'augmenter la fréquence cardiaque en réponse à une augmentation du retour veineux, c'est le réflexe de Bainbridge.

Ceci se fait par l'augmentation des décharges orthosympathiques, la réponse est lente, environ 30 secondes, et maintenue.

Globalement, le rôle des récepteurs auriculaires est de maintenir un volume ventriculaire afin d'optimiser la fonction ventriculaire.

I.5.2. Chimioréflexes

Les chimioréflexes périphériques sont situés dans les carotides et l'aorte. L'activité de leurs afférences est sensible à l'hypoxie artérielle, l'hypercapnie et l'acidose sanguine. La stimulation des chimioréflexes due à la baisse de pO_2 est responsable du phénomène appelé « Onde de Meyer ». Le résultat de cette stimulation est une augmentation de la pression artérielle qui contrebalance transitoirement le stimulus issu des chimiorécepteurs ; la tension artérielle rechute, initiant un nouveau cycle.

Les effets de ces réflexes chimiques se traduisent aussi par une augmentation de la profondeur et de la fréquence respiratoire qui modifient indirectement la fréquence cardiaque.

On distingue aussi le chimioréflexe coronarien qui a essentiellement un effet bradycardisant et hypotenseur, système de Bezold-Jarish, par l'action du parasympathique. Il est sollicité lors de pathologies comme l'ischémie et l'infarctus du myocarde.

Certains des chimiorécepteurs mis en jeu par ce réflexe peuvent aussi affecter le système orthosympathique.

I.5.3. Arythmie sinusale respiratoire

La fréquence cardiaque augmente à l'inspiration et diminue à l'expiration. Lorsque la fréquence respiratoire augmente, l'amplitude des oscillations de la fréquence cardiaque diminue et, inversement, lorsque le volume courant ou la capacité vitale augmente, l'amplitude des oscillations de la fréquence cardiaque augmente. Les mécanismes liant la variabilité de la fréquence cardiaque à la respiration sont :

- l'influence directe des neurones médullaires respiratoires sur les neurones cardiomoteurs.
- L'influence indirecte de la pression sur la fréquence cardiaque par les mouvements respiratoires via les barorécepteurs artériels, les récepteurs atriaux sensibles à l'élongation. Le remplissage du cœur est en effet dépendant des pressions intra-thoraciques, mais il a été aussi montré que les variations de la fréquence cardiaque pouvaient avoir un retentissement sur la pression artérielle.

L'arythmie sinusale respiratoire est essentiellement centrale. En effet, celle-ci disparaît lors de l'anesthésie profonde, mais en dehors de ce cas-ci, elle est maintenue quelque soit la

pression artérielle et les mouvements respiratoires. Ses variations d'amplitudes sont admises comme un bon indice du niveau d'activité des efférences vagales vers le cœur.

CHAPITRE II
SYNDROME METABOLIQUE

II. SYNDROME METABOLIQUE (MetS)

II.1. Introduction

Le MetS, asymptomatique, associe des anomalies morphologiques, physiologiques et biochimiques qui évoluent en fonction du temps, prédisposant le sujet à l'athérosclérose et à ses complications cardiovasculaires. Décrit dans la première partie du XX^e siècle, sa définition et sa sémantique ont évolué en fonction des connaissances, avec d'une part une caractérisation précise du «Syndrome X» par *Reaven, en 1988,³⁴ qui pointe l'insulinorésistance comme l'anomalie physiopathologique la plus souvent associée à d'autres facteurs de risques comme l'hyperglycémie, ou l'intolérance au glucose, la dyslipidémie, et l'hypertension artérielle, et d'autre part, l'apparition récente de plusieurs définitions du MetS, en raison de l'augmentation de la prévalence de l'obésité. Cette prévalence a augmenté de manière importante au cours de ces dernières décennies chez l'adulte et l'adolescent. Parallèlement à cette évolution, le diabète de type 2 et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, comme l'hypertension artérielle ou les dyslipidémies, sont de plus en plus fréquents et sont une réelle préoccupation de santé publique, touchant même de plus en plus souvent les adolescents.^{35,36}

Dans une étude européenne récente,³⁷ le diabète de type 2 concernait 8,5 % des hommes et 6,3 % des femmes âgés de 40 à 65 ans en Grande-Bretagne au début des années 1990 ; 5,4 % des hommes et 4,3 % des femmes de 35 à 64 ans en 1995 en Espagne et 4,4 % des hommes et 2,5 % en France en 1994.

En Europe, 20 % des hommes et 6 % des femmes de moins de 40 ans, présentaient une pression artérielle élevée, 25 % des hommes et 8 % des femmes des niveaux de triglycérides élevés associés à un niveau de HDL-cholestérol bas.³⁷

* GM. Reaven, professeur de médecine à l'université de Stanford (Californie). Endocrinologue de renom, il a reçu de nombreuses distinctions scientifiques et a occupé le poste de directeur du département d'endocrinologie et métabolisme de l'université de Stanford.

Ces données expliquent en grande partie qu'en dépit des progrès thérapeutiques réalisés, les MCV restent l'une des principales causes de mortalité dans les pays dits industrialisés. Elles ont été responsables de 46,8 % des décès en 2000 et un chiffre similaire est attendu pour 2020.³⁸

Des associations entre, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et plusieurs anomalies lipidiques ont été identifiées il y a plus de 50 ans. Dans les années 1950, Jean Vague, le premier, rattachait ces anomalies à la localisation de l'obésité abdominale. Ces associations ont ensuite été confirmées par de nombreuses études épidémiologiques.³⁹ L'insulino-résistance a été associée à la plupart des anomalies métaboliques,⁴⁰ conduisant à proposer le concept de syndrome d'insulino-résistance. Plus tard, l'obésité, et plus particulièrement de l'obésité abdominale, a été introduite dans la définition de ce syndrome, qui a alors été dénommé MetS ou pluri-métabolique. Ce syndrome pourrait jouer un rôle important, en tant que maillon entre l'obésité, le diabète de type 2 et les MCV.

II.2. MetS et risques cardiovasculaires

II.2.1. Généralités

D'autres anomalies métaboliques et cliniques ont depuis été trouvées associées au MetS, comme la stéatose hépatique non alcoolique (NASH), la microalbuminurie, un état pro-thrombotique ou encore un état-inflammatoire.⁴¹

Il est maintenant bien établi que ce regroupement de différentes anomalies métaboliques et cliniques se caractérise par un risque plus important de développer un diabète de type 2 et par un risque de morbi-mortalité cardiovasculaire accru,⁴² qui en font une préoccupation importante de santé publique. Le MetS a récemment été reconnu par les experts comme facteur de risque cardiovasculaire indépendant, à côté du low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) et des facteurs de risque cardiovasculaires classiques. Les anomalies métaboliques et cliniques principales ou associées au MetS sont les suivantes :⁴

Anomalies principales

- Résistance à l'insuline, intolérance au glucose et hyperinsulinémie, diabète de type 2
- Dyslipidémie :
 - Diminution du HDL-cholestérol (HDL-c)
 - Augmentation de lipoprotéines de faible densité (LDL)
 - Augmentation du rapport apo B / apo A
 - Hyperlipidémie postprandiale
- Obésité abdominale

Anomalies apparentées ou associées

- Stéatose hépatique non alcoolique (NASH)
- Hyperuricémie
- Microalbuminurie
- Etat pro-thrombotique (défaut de la fibrinolyse : augmentation de PAI-1 plasmatique)
- Etat pro-inflammatoire (augmentation du fibrinogène et de la CRP plasmatique)
 - Stress oxydatif
 - Dysfonction endothéliale
 - Augmentation de la viscosité plasmatique

II.2.2. Définitions

II.2.2.1. Chez l'adulte

II.2.2.1.1. World Health Organization (WHO/OMS)

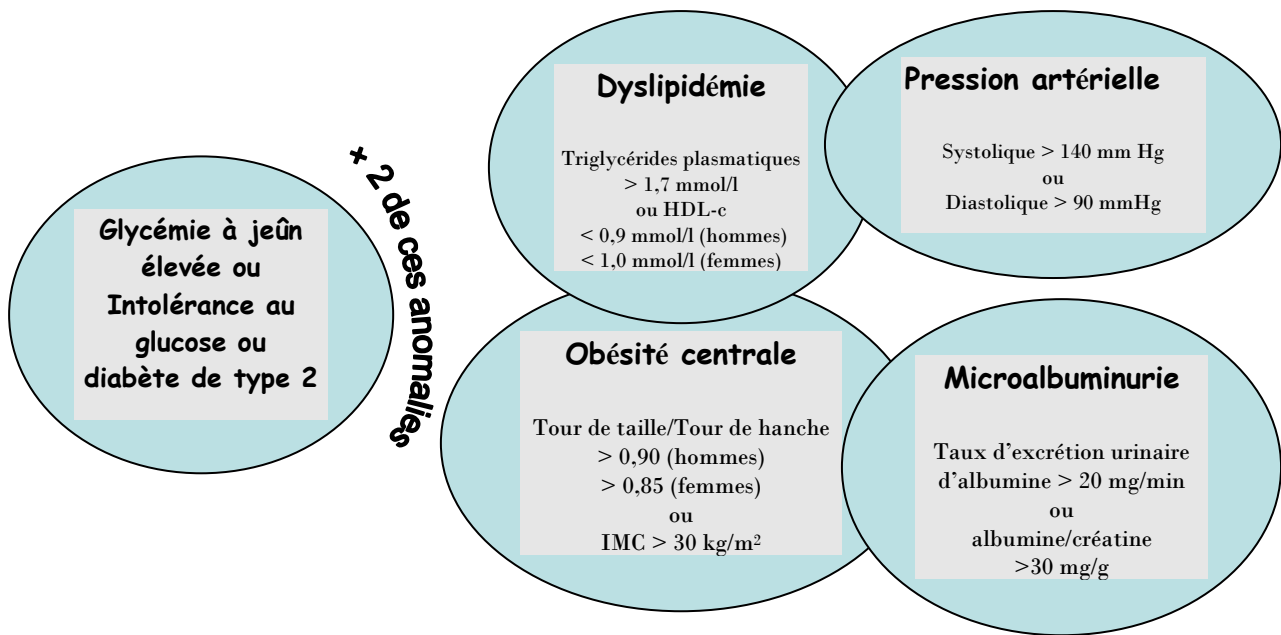


FIGURE II. 1. Définition du syndrome métabolique, selon l'OMS (WHO, 1999)

La définition clinique du MetS a été proposée en 1998 pour la première fois par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS/WHO). Cette définition est premièrement basée sur la présence de la résistance à l'insuline, soit par le diagnostic d'une insuffisance à la tolérance au glucose, d'une intolérance totale au glucose, voir du diabète de type 2 et ensuite deux des quatre facteurs de risque représentés à droite ci-dessus.

II.2.2.1.2. European Group for the study of insulin Resistance (EGIR)

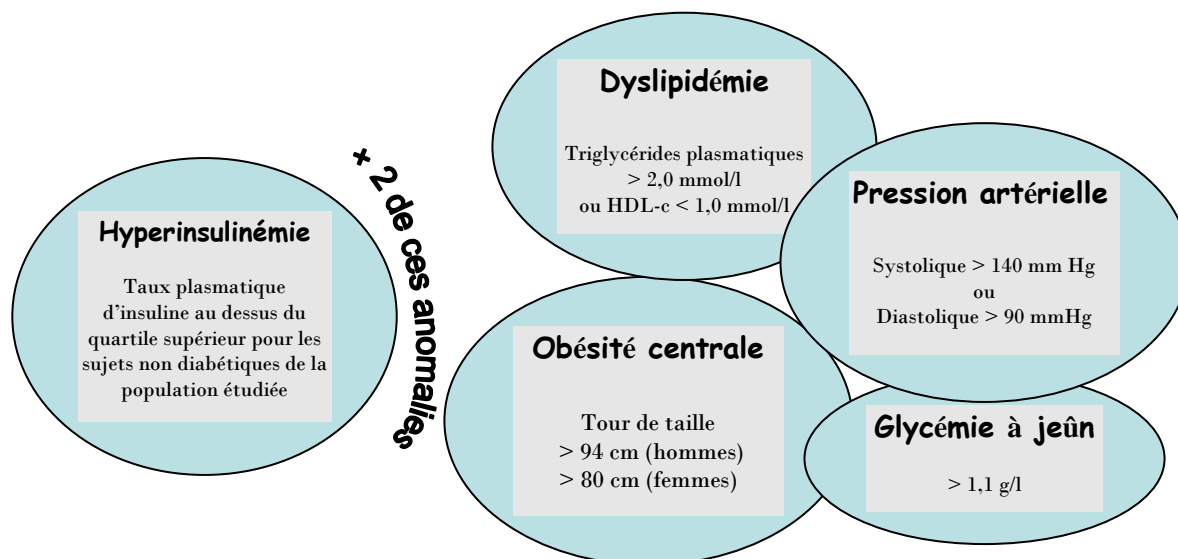


FIGURE II.2. Définition du syndrome métabolique, selon l'EGIR⁴³

A partir de la définition du MetS proposée par WHO, *EGIR a suggéré quelques légères modifications, dans un effort de la rendre plus accessible à l'égard des investigateurs praticiens épidémiologistes et cliniques.

Ils ont en premier suggéré que le MetS se nomme désormais syndrome d'insulinorésistance (IRS) et que le diagnostique du diabète de type 2 pourrait être exclu puisque la résistance à l'insuline est considérée comme un facteur de risque du diabète de type 2.

*EGIR, est un groupe fondé il y a plus de 10 ans, dont les membres sont issus de domaines d'activités variés (épidémiologie, endocrinologie, recherche fondamentale, santé publique) et dont l'axe de travail est la résistance à l'insuline. L'EGIR est à l'origine du projet RISC (Relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease) qui a démarré en 2002.

EGIR considère l'insulinorésistance comme étant au cœur du syndrome, son diagnostic nécessite donc la présence de la résistance à l'insuline avec deux des quatre facteurs de risque représentés ci dessus.

Cependant, les différences notables entre ces deux définitions sont,

- une grande insistance sur l'obésité abdominale plutôt que de l'adiposité globale comme définie par l'IMC,
- l'omission de la microalbuminurie parce qu'il y a un débat sur l'existence d'un lien d'association entre la microalbuminurie et les concentrations d'insuline plasmatiques,
- la prise en compte du traitement de dyslipidémie ou d'hypertension comme des anomalies correspondantes.⁴³

Néanmoins, parce que la définition de EGIR est basée sur l'évidence des anomalies d'homéostasie insuline-glucose, le plus haut risque porte sur le développement du diabète de type 2 plus que sur celui de MCV.

II.2.2.1.3. National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)

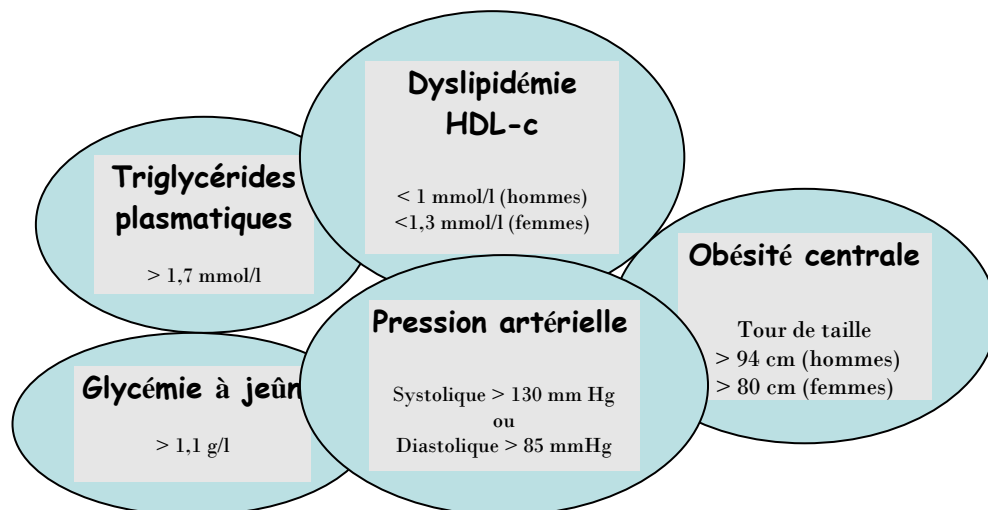


FIGURE II.3. Définition du syndrome métabolique, selon NCEP ⁴

En 2001, les experts du *NCEP ont proposé une nouvelle définition du MetS. Cette définition est basée sur la présence d'au moins trois ou plus des cinq caractéristiques mentionnées ci-dessus.

La définition du NCEP diffère de celles du WHO et de EGIR,⁴³ elle ne nécessite pas la préexistence d'une insulino-résistance ou d'une intolérance au glucose pour le diagnostic.

La spécificité de cette définition concerne la focalisation sur les MCV plutôt que sur le diabète de type 2. Les seuils d'hypertension, caractéristiques de dyslipidémie et de l'obésité centrale sont de même légèrement différents.

En 2003, *American Diabetes Association* a diminué les valeurs seuils de glycémie à 5,6 mmol/l.⁴⁴ Plus tard, il a été proposé que la définition du NCEP du MetS soit modifiée en ce sens.⁴⁵

* Le NCEP a été créé en 1985 avec pour objectif de réduire les maladies coronariennes aux Etats-Unis, par une baisse du taux de cholestérol.

II.2.2.1.4. American Association of Central Endocrinologists and the American College Endocrinology (AACE/ACE)

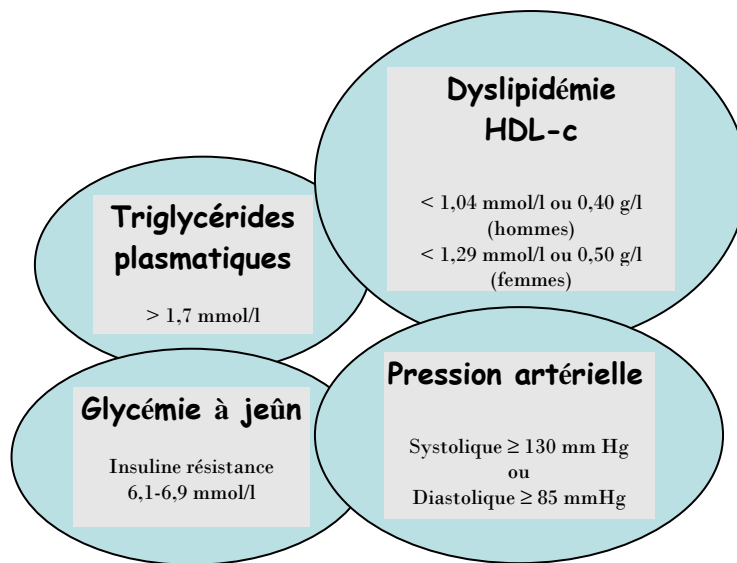


FIGURE II.4. Définition du syndrome métabolique, selon AACE/ACE⁴⁶

En 2003, AACE/ACE a présenté sa position officielle sur le MetS,⁴⁶ qui se réfère à l'IRS, comme EGIR. AACE/ACE cible la pression artérielle et le critère lipidique de la définition du NCEP du MetS. Il est important d'insister sur le fait que l'obésité n'est pas considérée comme une des clés des anomalies de l'état de l'insulinorésistance. AACE/ACE suggère que l'obésité soit une variable physiologique qui cause une dysrégulation du glucose médiée par l'insuline disponible et non une conséquence du rapport insulinorésistance-hyperinsulinémie.⁴⁶ En opposition avec les définitions du MetS précédemment proposées, aucun score numérique arbitraire n'est suggéré pour le diagnostic de l'IRS qui équivaut au jugement des praticiens de santé, ce qui constitue une limitation majeure pour son utilisation dans le cadre clinique. Par ailleurs, AACE/ACE fournit la liste des facteurs de risque tels MCV, ethnicité non caucasienne, style de vie sédentaire, $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$, une histoire familiale concernant le diabète de type 2 et une polykystose ovarienne au delà de 40 ans, qui augmentent la probabilité d'avoir une IRS.

Il a été suggéré que les cliniciens pourraient considérer ces facteurs de risque avec les quatre anomalies,

1 – niveaux de TG élevé,

2 – niveaux de HDL-c bas,

3 – une augmentation de la pression artérielle,

4 – une élévation du glucose à jeûn ou après 2 heures pour déterminer le profil du risque des ces patients.

Ils ont suggéré qu'à la fois la magnitude et le nombre de facteurs de risque pourraient rendre les individus plus susceptibles d'être affectés par l'IRS.⁴⁶

Ainsi, d'après AACE/ACE, l'insulinorésistance serait la cause basale des anomalies associées au MetS.

II.2.2.1.5. International Diabète Federation (IDF)

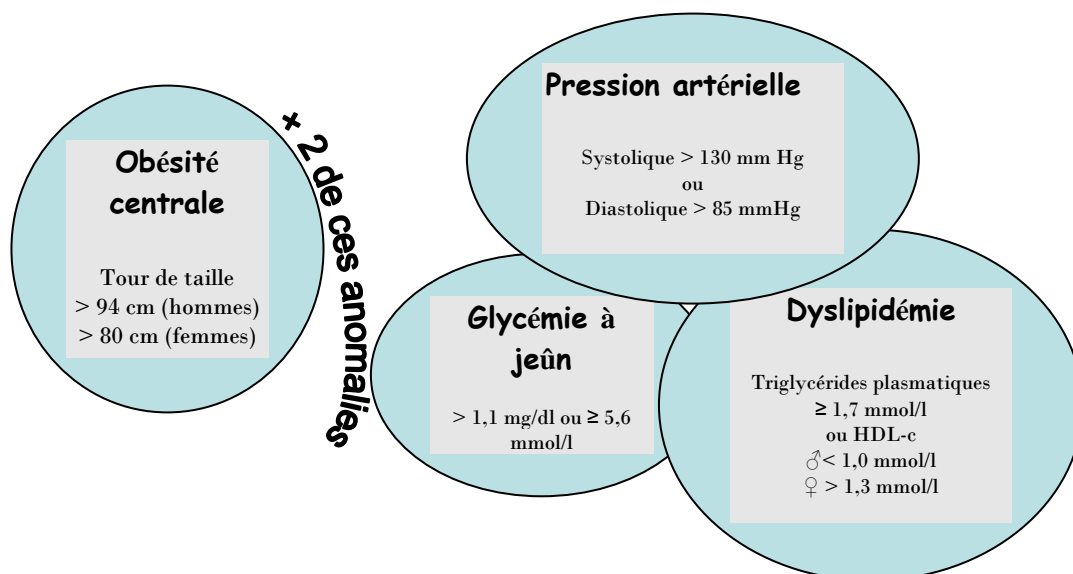


FIGURE II. 5. Définition du syndrome métabolique, selon l'IDF³¹

IDF a proposé une nouvelle définition du MetS en 2005, parce qu'une définition unique à l'échelle mondiale qui pourrait unifier toutes celles préexistantes était nécessaire.³¹ Les définitions proposées par WHO et EGIR, nécessitent une insulinorésistance comme première composante. A l'inverse, selon IDF, l'obésité centrale évaluée par les mesures du tour de taille, est jugée obligatoire pour le diagnostic du MetS. Une autre spécificité de la

définition proposée par IDF est d'utiliser des seuils de spécificité ethnique pour le tour de taille. Les critères de pression artérielle et de lipides proposés par NCEP sont maintenus et les traitements d'anomalies lipidiques, d'hypertension, ou du diabète de type 2, sont considérés comme critères diagnostiques. En outre, le niveau du diagnostic pour l'insuffisance du glucose à jeûn est ajusté à 5,6 mmol/l pour suivre les dernières recommandations de IDF.⁴⁴ Si la glycémie à jeûn est située entre 5,6-6,9 mmol/l, le test oral de la tolérance du glucose est recommandé, bien que non nécessaire pour le diagnostic du MetS.

Toutefois la portion significative d'augmentation du risque de MCV associé avec le MetS peut être relié à la présence des caractéristiques fondamentales (exemple, HDL-c bas, élévation de triglycérides (TGs), intolérance au glucose, hypertension et obésité centrale). Il est maintenant bien établi que le MetS s'accompagne de plusieurs autres traits pro-athérogéniques métaboliques incluant l'augmentation du nombre de particules de LDL-c, d'une insuffisance de l'activité de fibrinolyse, d'un état pro-inflammatoire caractérisé par l'élévation du niveau plasmatique de la protéine C-réactive et d'autres cytokines inflammatoires, d'un état pro-oxydatif, d'un dysfonctionnement endothélial et d'une hyperlipidémie postprandiale.^{47,48} Chacun de ces traits prédit également l'augmentation du risque de MCV, souvent indépendamment du noyau des caractéristiques du MetS. IDF a levé le voile sur certains critères moins traditionnels susceptibles d'être utilisés dans les travaux futurs pour aider à la caractérisation ultérieure du MetS en termes d'étiologie et de son association avec le risque de MCV ou du diabète de type 2. On a insisté sur la définition mondiale de IDF qui est la seule à attacher de l'importance à l'obésité centrale, facteur de risque à la fois pour les MCV et du risque de diabète de type 2.^{49,50}

II.2.2.1.6. American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute statement on the diagnostic and management of the MetS (AHA/NHLBI)

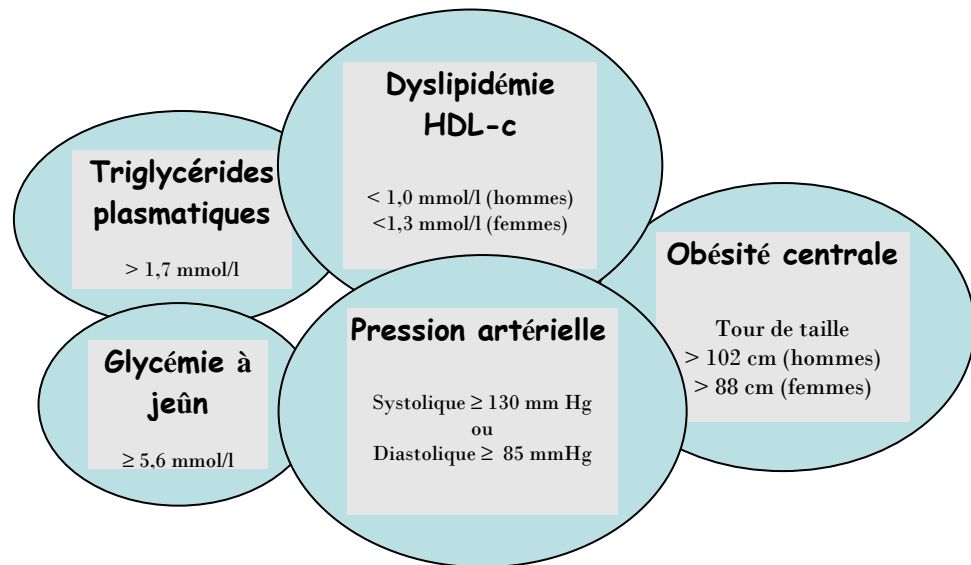


FIGURE II.6. Définition du syndrome métabolique, selon AHA/NHLBI³²

Quelques mois après que IDF ait présenté sa nouvelle définition d'ethnicité spécifique du MetS, AHA/NHLBI a publié une déclaration scientifique conjointe afférente au diagnostic et au management du MetS.³² AHA/NHLBI a dans l'ensemble soutenu les critères de diagnostic proposés par NCEP avec seulement quelques modifications, qui la rendent similaire à la définition selon IDF. Les traitements des anomalies lipidiques, hypertension ou du glucose sanguin élevé sont considérés comme les critères du diagnostic pour AHA/NHLBI. De plus, bien que la définition de AHA/NHLBI du MetS ne soit pas basée sur l'ethnicité spécifique pour les valeurs seuils du tour de taille, les groupes d'études suggèrent que la diminution de ces seuils tienne compte de la susceptibilité génétique.³² La définition selon AHA/NHLBI du MetS est orientée plus spécifiquement vers la prévention des MCV, puisque formellement ils n'ont exigé aucun marqueur de perturbation du glucose et de l'homéostasie de l'insuline. Cependant, il est reconnu que certaines combinaisons des caractéristiques du MetS (comme augmentation du tour de taille et du glucose à jeûn) peuvent être nécessaires pour l'identification des individus à haut risque de développement du diabète de type 2.

II.2.2.2. Chez l'enfant

L'existence d'un regroupement d'anomalies métaboliques pouvant représenter une forme débutante du MetS a également été identifiée chez les enfants et les adolescents dans différentes études.^{41,51-56} Les premières études ont utilisé leurs propres critères, le plus souvent basés sur la distribution de différents paramètres tels que la résistance à l'insuline ou l'hyperinsulinémie, une hyperglycémie à jeûn, une pression artérielle élevée, une dyslipidémie et une obésité globale ou abdominale. Les définitions disponibles chez l'enfant et l'adolescent sont de ce fait extrêmement diverses, à la fois par les paramètres pris en compte et par les seuils retenus. Au regard des conséquences potentielles de ce syndrome chez l'enfant et la nécessité de mieux connaître ses déterminants et ses conséquences, l'intérêt d'une définition unique permettant la comparaison des différentes études évidentes est considérable. Récemment, *Cruz et Coran*⁴² ont proposé une définition qui intègre les mêmes paramètres que la définition du NCEP chez l'adulte (glycémie à jeûn, pression artérielle, triglycérides plasmatiques, HDL-c et tour de taille). Ces auteurs proposent d'utiliser des seuils prenant en compte la disponibilité de ces paramètres dans la population d'enfants de même âge et de même sexe.

L'utilisation des courbes américaines établies par National Health and Nutrition Examination* (NHANES III) permet de retenir le diagnostic du MetS, pour des enfants de 12 ans par exemple, en présence de trois des critères suivants :

- Glycémie à jeûn > 1 g/l,
- Pression artérielle diastolique > 77 mm Hg pour les garçons, > 76 mm Hg pour les filles,
- Triglycérides plasmatiques > 135 mg/dl pour les garçons, > 170 mg/dl pour les filles,
- HDL-c < 35 mg/dl pour les garçons, < 36 mg/dl pour les filles,
- Tour de taille > 84,5 cm pour les garçons, > 81,9 cm pour les filles.

Il faut toutefois rappeler qu'aucun consensus international ou européen n'a été établi jusqu'à présent pour la définition du MetS chez l'enfant et l'adolescent.

* L'étude National Health and Nutrition Examination III a débuté en 1988. Plus de 30 000 personnes de tous les âges ont initialement été incluses, l'objectif étant de collecter des données relatives à l'état de santé, représentatives sur le plan national. Divers aspects ont été abordés, dont l'obésité, le diabète et les apports nutritionnels.

II.2.3. La prévalence du MetS

II.2.3.1. Généralités

Les caractéristiques du MetS s'observent chez certains enfants et adolescents, mais la prévalence du MetS augmente avec l'âge. La plus forte prévalence est observée chez des personnes âgées, bien que la fréquence augmente rapidement chez des personnes d'âge moyen en parallèle et de façon légèrement retardée par rapport au développement de l'obésité. Aux Etats-Unis, approximativement un tiers de personnes en surpoids ou obèses manifeste le MetS suivant les critères de diagnostic établis par le NCEP-ATP III.⁵⁷ Plusieurs groupes ethniques, surtout hispaniques et sud asiatiques y sont particulièrement exposés. Les hommes noirs présentent une faible fréquence de ce syndrome par rapport aux hommes blancs, vraisemblablement à cause de la faible prévalence de dyslipidémie athérogénique ; en revanche les hommes noirs sont très exposés à l'hypertension et au diabète de type 2.

II.2.3.2. Chez l'adulte

II.2.3.2.1. Dans le monde

La raison principale qui justifie la standardisation des définitions du MetS est son utilisation dans les recherches épidémiologique et clinique. En effet, ayant une définition unique qui pourrait s'appliquer à chaque population du monde, il pourrait donc être extrêmement utile de comparer

- 1 - la prévalence du MetS,
- 2 - le risque de développement de MCV et du diabète de type 2 chez des individus atteints du MetS,
- 3 - les causes de base du MetS incluant l'obésité, les facteurs environnementaux et génétiques tels l'activité physique et l'alimentation.

A ce jour, les études ont essayé d'évaluer la prévalence du MetS dans plusieurs régions du monde en utilisant chacune des définitions établies ou des versions modifiées basées sur les seuils arbitraires. Des confusions et des résultats contradictoires, surviennent même à l'intérieur des mêmes groupes ethniques.⁵⁸ Dans les travaux menés par *Cameron et collègues*⁵⁹ sur la prévalence du MetS dans les populations mondiales, il a été trouvé que l'addition des différentes définitions détermine une prévalence élevée des composantes

individuelles du MetS, qui peuvent également différer au sein d'une même population. Ainsi, ils ont comparé deux études indiennes,^{60,61} qui ont utilisé les critères du NCEP pour la dyslipidémie, l'hypertension et de l'élévation du glucose plasmatique, mais ont utilisé des critères différents de l'obésité pour estimer la prévalence du MetS. Bien que la prévalence de l'obésité des deux études soit respectivement, de 31 et 33 %, des différences notables sont observées pour l'hypertriglycémie (46 % vs. 30 %). Même si plusieurs groupes de travail ont essayé d'estimer la prévalence du MetS dans les différentes régions du globe, il demeure difficile de déduire des visions claires de la situation.

II.2.3.2.2. En Europe

Les données issues de huit études européennes, menées entre 1981 et 1997, chez des sujets non-diabétiques âgés de 40 à 55 ans, indiquent que le MetS, défini selon les critères de l'EGIR, concerne en moyenne 9 % des hommes et 7 % des femmes.³⁷ L'étude DESIR, menée chez des sujets français âgés de 30 à 65 ans, en 1996, a montré une prévalence du MetS, défini selon les critères du NCEP, de 17 % chez des hommes et de 10 % chez des femmes, soit 2,5 et 3 fois moins qu'aux Etats-Unis, pour les hommes et les femmes respectivement. Au sein de l'Europe, il existe cependant une grande disparité de celle-ci, l'Angleterre, l'Irlande et la Suède présentant les valeurs les plus élevées.⁵⁹

La comparaison des niveaux de prévalence selon les pays à un moment donné dans les différentes études est rendue difficile par la diversité de différentes définitions utilisées. Les écarts peuvent être importants selon la définition retenue. La définition de l'OMS aboutit globalement à des valeurs plus élevées. Ainsi, dans la même étude française DESIR, précédemment mentionnée, la prévalence s'élève à 23,5 % chez les hommes et 9,6 % chez les femmes selon l'OMS à 16,4 % chez les hommes et 10,0 % chez les femmes selon l'EGIR.³⁷ Quelle que soit la définition utilisée pour l'évaluation de la prévalence du syndrome métabolique, les chiffres obtenus soulignent la prévalence élevée du MetS chez l'adulte dans tous les pays industrialisés mais également dans les pays « en voie de développement ».

II.2.3.2.3. Aux Etats-Unis

La prévalence du MetS chez des adultes aux Etats-Unis selon la définition du NCEP fut estimée pour la première fois en 2002 parmi les participants du *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III (1988-1994).⁵⁷ Dans cet échantillon représentatif de la population américaine adulte, il a été trouvé que la prévalence du MetS est de l'ordre de 23,7 % et 21,8 % suivant qu'elle est ou non ajustée à l'âge. De surcroît, la prévalence ajustée à l'âge est similaire chez les hommes et chez les femmes, soit 24,4 % et 23,4 % respectivement, tandis que les prévalences du MetS chez les femmes afro- et latino-américaines sont de 57 % et 26 % respectivement, plus élevés que chez leurs compatriotes masculins. Un autre fait est que la prévalence du MetS apparaît augmenter avec l'âge : il est de 6,7 % chez les jeunes adultes de 20 à 29 ans contre 43,5 % chez les individus âgés de 60 à 69 ans.⁵⁷

Deux ans après, un rapport comparant les données issues du NHANES III (1988-1994) par rapport aux données du NHANES III (1999-2000) a révélé une augmentation de la prévalence du MetS chez les adultes.^{57,62} En utilisant la définition du NCEP, les auteurs ont trouvé que la prévalence suivant qu'elle est ajustée ou non à l'âge a augmenté de 12,1 % et 15,7 % respectivement. Le plus intéressant est que la prévalence ajustée à l'âge chez les femmes augmente de 23,5 % contre 2,2 % chez les hommes. Une analyse comparative a été réalisée en utilisant la définition du NCEP, dans laquelle la valeur seuil du glucose à jeûn passe de $\geq 6,1$ mmol/l à $\geq 5,6$ mmol/l.⁴⁵ Cette analyse a montré que bien que la prévalence totale du MetS augmente avec l'utilisation d'une définition révisée, il est estimé que l'augmentation de la prévalence du syndrome à partir du NHANES III (1988-1994) jusqu'au NHANES III (1999-2000) est similaire lorsqu'elle est observée avec la définition d'origine du MetS.⁶²

L'augmentation de la prévalence du MetS chez les américains adolescents a été largement documentée.⁶³ Brièvement, en utilisant une version modifiée de la définition du NCEP, les analyses comparatives des données de 1988-1994 et 1999-2000 du NHANES III ont révélé une augmentation de la prévalence de 9,2 % à 12,7 % chez les américains adolescents âgés de 12 à 19 ans. Il a été proposé que cette augmentation de 40 % puisse être

largement attribuée à l'augmentation du BMI aussi qu'à celle de l'obésité centrale, qui augmente de 25 % à 30 %.⁶³

La comparaison de la prévalence du MetS par l'utilisation des différentes définitions a été réalisée chez les américains adultes. *Ford et Giles*⁶⁴ ont trouvé que pour les individus concernés par NHANES III (1988-1994), la définition du NCEP estimait la prévalence à 23,9 % alors que selon l'OMS elle est de 25,1 %. Bien que la prévalence globale soit comparable dans les deux définitions, les différences de prévalence du MetS ont une amplitude variable en fonction du sous-groupe de la population étudiée. Par exemple, la prévalence du MetS chez les afro américains est de l'ordre de 21,9 % suivant la définition du NCEP et de 28 % selon l'OMS. Une autre étude a analysé la prévalence du MetS chez des sujets du NHANES III (1999-2000) selon les critères de l'IDF,⁶⁵ la prévalence non ajustée à l'âge du MetS est alors estimée à 39,0 %, alors qu'elle est de 34,5 % suivant les critères du NCEP, basés sur la valeur seuil du glucose à jeûn $\geq 5,6$ mmol/l. On pourrait insister sur le fait que les définitions NCEP et IDF montrent un fort chevauchement, avec un diagnostic concordant pour approximativement 93 % des individus examinés.⁶⁵ Finalement, une étude menée au sein d'une population masculine blanche de classe moyenne a estimé une prévalence à 19,7 %, 27 % et 30 % respectivement, suivant le NCEP original, ou du NCEP révisé basé sur la valeur seuil du glucose à jeûn 5,6 mmol/l ou suivant la définition de l'IDF.⁶⁶

II.2.3.3. Chez l'enfant et l'adolescent

L'absence de définition claire et l'extrême diversité des critères retenus pour un MetS chez l'enfant rendent encore plus difficile que chez l'adulte toute comparaison des valeurs observées.

La proportion de sujets concernés par le MetS dans la population générale varie de 7,2 % à 15,2 % selon les études.^{52,54,55,67} Elle peut atteindre une valeur de 38,7 % chez les sujets modérément obèses voire de 49,7 % chez les sujets sévèrement obèses.^{68,69} La prévalence du MetS s'élève alors de 4,2 % chez les adolescents de poids normal âgés de 12 à 19 ans et à 28,7% chez ceux en surpoids.⁷⁰

Quelle que soit la définition utilisée, ces résultats indiquent qu'une proportion élevée d'enfants et d'adolescents présente déjà une conjonction d'anomalies métaboliques, leur

conférant un risque cardiovasculaire élevé. Ces chiffres sont très probablement à rattacher, en partie au moins, à l'augmentation récente, chez l'enfant encore plus que chez l'adulte, de l'obésité.

II.2.3.3.1. En Europe

Alors que l'obésité concernait 4 % des sujets de 6 à 14 ans en 1963, la proportion atteignait 11 % en 1994.⁷¹ Ainsi plus de 14 millions d'enfants sont probablement en surpoids en Europe et parmi eux 3 millions d'obèses.

Une très grande disparité existe cependant. Le gradient nord-sud, observé pour le risque cardiovasculaire et en partie pour l'obésité chez l'adulte, n'est plus retrouvé pour l'obésité chez l'enfant.

- Si la prévalence est de 10 à 20 % dans les pays du nord de l'Europe, il existe toutefois une certaine diversité. La Grande-Bretagne présente des niveaux particulièrement élevés puisqu'une étude menée en 1999, chez des enfants de 11 ans, indique une prévalence du surpoids, selon les courbes de référence nationales, de 32 % chez les filles et de 27 % chez des garçons.⁷² Au Danemark, en revanche, en 1997-1998, « seuls » 18,2 % des filles et 10,4 % des garçons de 13 ans présentaient un surpoids.⁷³

- Dans le sud de l'Europe, les taux d'obésité atteignant 20 à 35 %.⁷³⁻⁷⁶

- En Grèce, 18,9 % des filles et 28,7 % des garçons de 13 ans présentaient un surpoids en 1997-1998.⁷³ De même en Espagne, la prévalence de l'obésité est particulièrement élevée: dans la région d'Aragon par exemple, elle est ainsi passée de 25 % chez les filles et 21 % chez les garçons de 6 à 7 ans en 1985 à 36 % des filles et 34 % des garçons 10 ans plus tard

- En France, des taux de 13,6 % chez des filles et de 11,4 % chez les garçons de 13 ans ont été rapportés en 1995, selon les références internationales.⁷³ Dans une étude menée en 2000, le surpoids touchait environ 18,1 % d'enfants.

II.2.3.3.2 Aux Etats-Unis

L'étude NHANES III, menées entre 1988 et 1994, indique que 29,1 % des garçons et 31,2 % des filles âgées de 12 à 14 ans présentent un surpoids selon les références internationales.⁷⁷

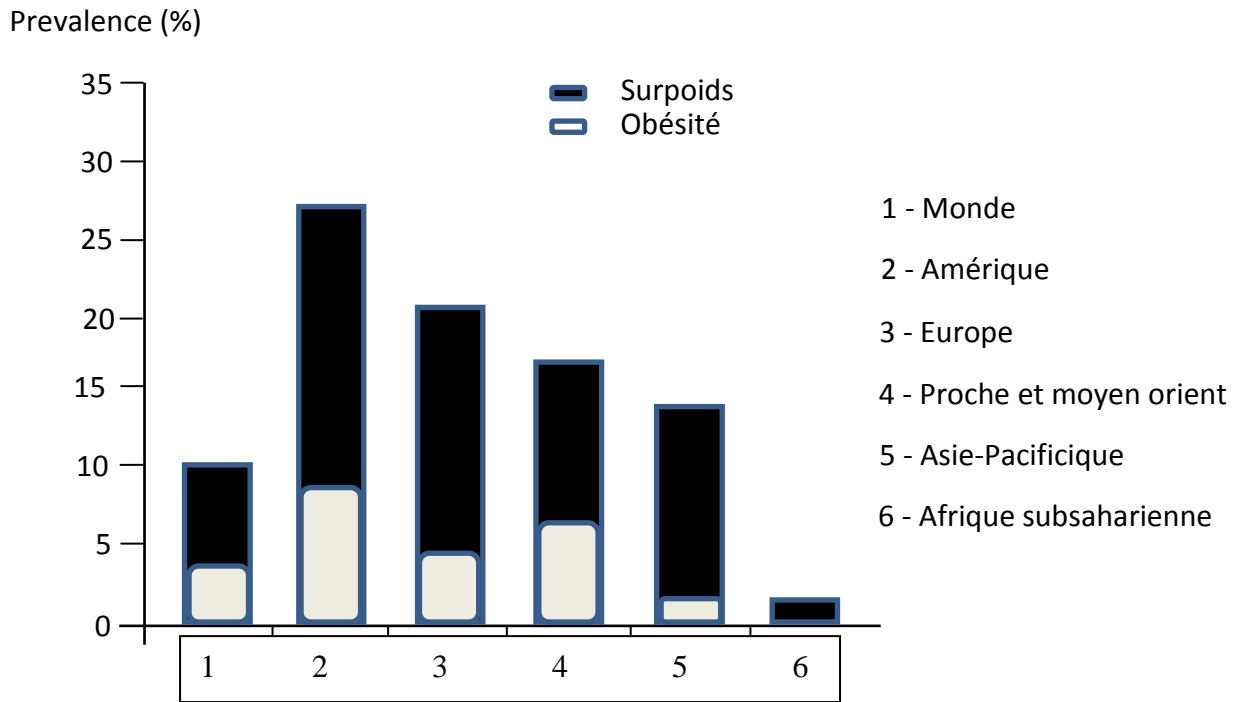


FIGURE II.8. La prévalence du surpoids et de l'obésité parmi les jeunes écoliers âgés de 5 à 17 ans à l'échelle mondiale. Le surpoids et l'obésité définis par les critères de l'IOTF (International Obesity Task-Force).⁷⁸

II.2.4. Physiopathologie du MetS

II.2.4.1. Généralités

Dans les années 1980, l'association de la résistance à l'insuline avec différentes composantes du MetS a conduit à lui attribuer un rôle de pivot. Cette association était étayée par la mise en évidence de mécanismes physiopathologiques pouvant sous-tendre ces relations. Dès cette époque, le rôle déterminant de l'obésité et plus particulièrement de l'obésité abdominale était cependant soulevé. Au delà de son implication dans le déterminisme de la résistance à l'insuline, l'obésité pourrait intervenir plus directement pour favoriser certaines composantes du MetS.^{42,69,79-83}

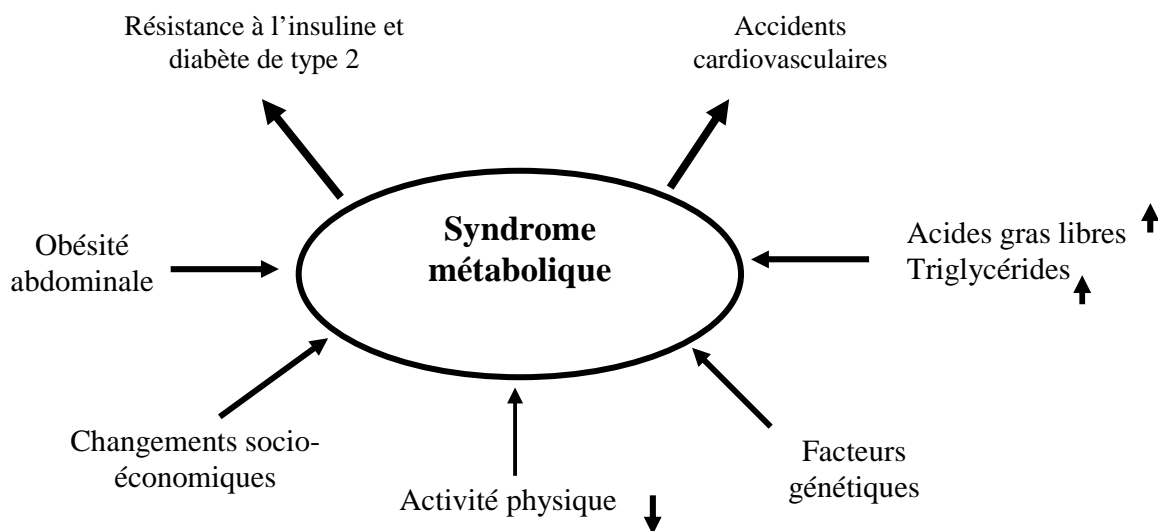


FIGURE II.9. Diagramme des différents facteurs intrinsèques et extrinsèques impliqués dans la caractérisation du MetS élaboré par Lakka HM et al.⁸⁴

Différentes études, menées à l'aide d'analyses factorielles, dans lesquelles plusieurs composantes du MetS ont été prises en compte, ont tenté de préciser l'élément central sans pouvoir trancher,^{59,79,80} y compris chez l'enfant.⁸⁵

Il apparaît aujourd'hui qu'en fait la résistance à l'insuline et l'obésité interagissent probablement et jouent toutes les deux un rôle déterminant dans la genèse du MetS chez l'adulte et chez l'adolescent.⁵⁸ La présence prédominante de l'une ou l'autre contribue probablement à expliquer, avec d'autres facteurs tels que les facteurs génétiques, la très grande hétérogénéité phénotypique de ce syndrome.

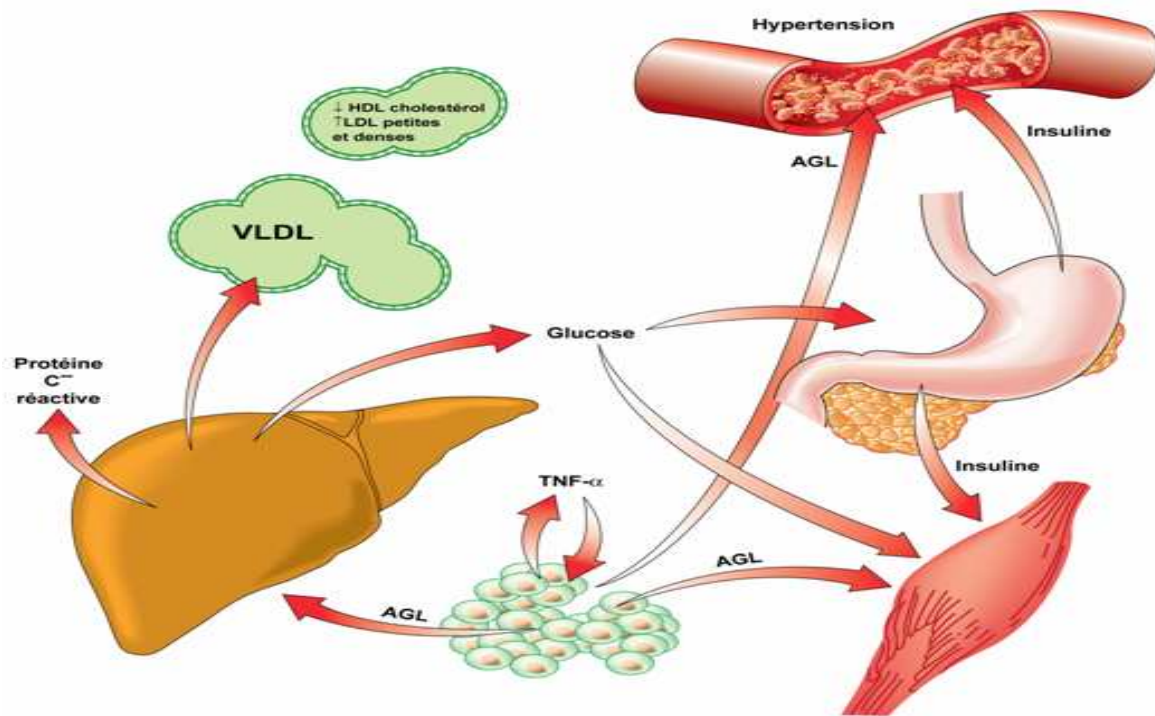


FIGURE II.10. Physiopathologie du MetS. La lipolyse des tissus adipeux est moins inhibée, le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) augmente avec l'élévation de la masse adipeuse, les acides gras libres (AGL) augmentent dans la circulation, vont au foie et font augmenter les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et inhibent la sensibilité à l'insuline du muscle, le foie produit donc du glucose et ces deux phénomènes conjugués augmentent la sécrétion d'insuline par le pancréas. La sécrétion de protéine C-réactive par le foie augmente, le cholestérol de haute densité (HDL-c) diminue et la concentration de petites lipoprotéines de faible densité augmente (LDL petites et denses).

La base génétique du MetS suscite de plus en plus d'intérêt. Dans de rares cas, les sujets ont un MetS sévère à cause des désordres monogéniques tels les désordres adipocytaires induits par des mutations génétiques. Les polymorphismes génétiques ont été associés au MetS, mais leurs contributions dans la population générale restent à déterminer.

Une part de l'augmentation du MetS a été attribuée aux thérapeutiques multiples communément utilisées, principalement parce que certaines d'entre elles, corticostéroïdes, antidépresseurs, antipsychotiques, et anti-histamines, peuvent produire un gain de masse pondérale, laquelle prédispose à deux des caractéristiques du MetS : l'obésité et l'intolérance au glucose. Les inhibiteurs de protéases utilisés dans le traitement du VIH induisent souvent un MetS secondaire à la lipodystrophie et la résistance à l'insuline.

II.2.4.2. Gain du poids, étape pré-requise avant l'obésité

Les changements corporels précoces observés depuis longtemps chez les jeunes adultes sont explorés à l'aide de la masse grasse corporelle qui prend en compte les différences individuelles de taille et de masse maigre qui sont difficiles à mesurer. En plus, un changement sur le poids est relativement facile à interpréter de façon simplifiée dans de nombreuses populations. La majorité des individus n'est pas en surpoids en fin de croissance puis, à partir de 20 ans, un excès de masse grasse corporelle s'accumule pendant plusieurs années. A l'exception des culturistes, un gain de poids est très souvent associé à la graisse. L'absence du gain de poids, particulièrement chez les personnes adultes âgées d'une cinquantaine d'années, n'indique cependant pas que la graisse n'est pas en augmentation. Au dessus de cet âge, la masse musculaire est, à degrés variables, remplacée par la graisse, plus encore au niveau de l'abdomen. Ce phénomène peut se manifester par l'augmentation du tour de taille. L'augmentation du risque de diabète de type 2, même pour un gain de poids modeste, est substantiel,⁸⁶ ce résultat est indépendant de l'historique familial du diabète. La probabilité de constater des anomalies hémodynamiques et métaboliques chez des jeunes adultes a considérablement augmenté avec la forte croissance de la masse pondérale durant ces 30 dernières années.⁸⁷ Cette étude conforte le support de précédentes observations de la littérature qui ont identifié les effets néfastes du gain de poids chez des jeunes adultes et des adultes d'âge moyen.

Finalement, le tour de taille est d'une faible valeur prédictive de maladies coronaires chez les hommes de moins de 65 ans mais est fortement prédictive pour les hommes âgés de plus de 65 ans,⁸⁸ ce qui suggère que la masse pondérale est importante à tous âges mais que les moyens optimaux d'évaluation du risque de la masse grasse changent avec l'âge.

II.2.4.3. L'obésité et le tissu adipeux

L'obésité caractérise un état de gain excessif de masse grasse associé à un statut physiologique potentiellement associé à un déséquilibre métabolique. Elle est définie par un index de masse corporelle (BMI) supérieur à 30 kg/m². Cet index se calcule par le rapport entre le poids et le carré de la taille de l'individu.

Jusqu'à tout récemment, le tissu adipeux était considéré comme un organe passif dont le rôle était essentiellement de permettre le stockage et la mobilisation des matières grasses lors de périodes de surplus et leur mobilisation en cas de carences énergétiques. Au cours des dernières années, l'accroissement des connaissances et de la compréhension de la physiopathologie de l'obésité ont contribué à l'identification d'autres fonctions du tissu adipeux, dont celle entre autres de sécréter de nombreuses molécules, lui conférant ainsi un statut d'organe endocrinien.⁸⁹ Ainsi, il est maintenant démontré qu'en plus de libérer des acides gras, le tissu adipeux sécrète également des éléments du système rénine-angiotensine, de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et des protéines regroupées sous le nom d'adipokines ou d'adipocytokines.⁸⁹

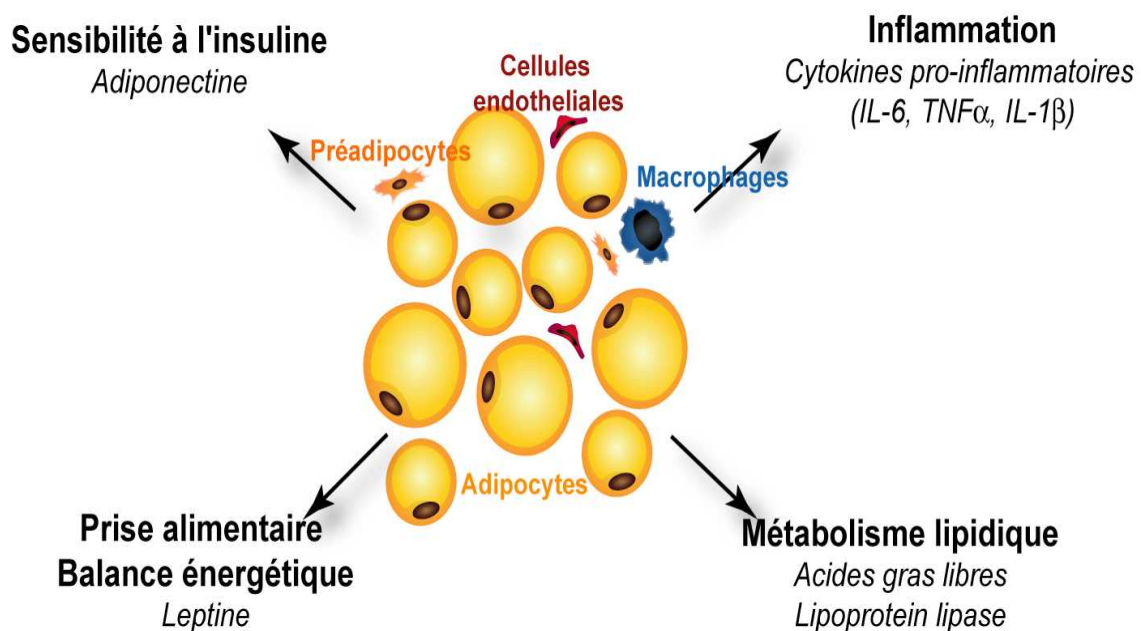


FIGURE II.11. Le tissu adipeux et les différents mécanismes, endocrine et métabolique

Il est bien reconnu que l'obésité augmente le risque de diabète de type 2 et de MCV.^{90,91} Toutefois, l'obésité constitue une condition hétérogène. En effet les individus obèses ne sont pas tous égaux face au risque de maladies, celui-ci variant, entre autre, selon la localisation de l'accumulation préférentielle du tissu adipeux. L'obésité abdominale viscérale ou androïde, caractérisée par la présence d'une quantité élevée du tissu adipeux au niveau abdominal, aggrave considérablement le profil métabolique,⁹² comparativement à l'obésité gynoïde plutôt caractérisée par une accumulation de tissus adipeux dans la région glutéo-fémorale. Cette situation pourrait s'expliquer par le fait que le tissu adipeux viscéral constitue un site d'activité lipolytique particulièrement intense.⁵⁵ La présence d'obésité viscérale va de pair avec des concentrations plasmatiques accrues d'acides gras libres et de glycérol, lesquels sont drainés par le système porte hépatique.⁹³ Au niveau du foie, cette hyperlipolyse contribue à ralentir le catabolisme de l'insuline et à favoriser l'hyperinsulinémie, en plus de fournir une abondance de substrats nécessaires à la synthèse de triglycérides et de lipoprotéines de très faible densité (VLDL). Au niveau du muscle, ce surplus d'acides gras libres contribue à inhiber la captation et l'oxydation de glucose ce qui entraîne une hyperglycémie.⁹⁴ Le pancréas doit alors produire une quantité plus élevée d'insuline pour maintenir une glycémie normale, mais avec le temps, celle-ci peut devenir insuffisante ou moins efficace.

II.2.4.4. Répartition de la masse grasse

La localisation abdominale des graisses pourrait favoriser un afflux plus important des acides gras libres directement au niveau du foie. Une étude, chez les Rats modérément obèses a montré que l'ablation spécifique de la graisse abdominale s'accompagnait d'une amélioration de la résistance à l'insuline.¹⁰⁵

L'obésité viscérale serait aussi impliquée dans l'étiologie de l'hypertension par plusieurs mécanismes. Entre autres, une réponse vasoconstrictive accrue en réponse à l'angiotensine II a été observée chez des hommes obèses normotendus.¹⁰⁶ Ceci pourrait être expliqué par la stimulation du système nerveux sympathique, qui inhibe la vasorelaxation induite par l'oxyde nitrite (NO) et favorise la dysfonction endothéliale.¹⁰⁷

Cependant, il faut se souvenir que beaucoup de personnes présentant le MetS sont effectivement obèses mais quelques fois non. A contrario, tous les individus obèses ne présentent pas le MetS, pour plusieurs raisons :

- tous les individus obèses ne présentent pas de résistance à l'insuline. En effet plus de 25 % des personnes obèses restent relativement sensibles à l'insuline ;¹⁰⁸
- la localisation de la masse grasse, comme au niveau du muscle et du foie, peut être de valeur identique ou plus importante encore que la quantité de masse grasse globale.

Les divergences sont probablement dues au fait que la distribution régionale de la masse grasse, qui ne peut pas être déterminée par le seul IMC, est plus déterminante que la masse grasse totale.¹⁰⁹⁻¹¹⁹ La localisation centrale de la masse grasse, particulièrement les dépôts intra-abdominaux ou viscéraux, est fortement associée à des complications cardiovasculaires, l'association est plus faible, pour un excès de tissu adipeux glutéofémoral.¹⁰⁹

Il est bien connu que les simples composants qui caractérisent le MetS sont associés avec l'adiposité viscérale. Certains rapports ont montré qu'une large quantité de la graisse viscérale peut représenter le facteur de risque cardiovasculaire au sein même des valeurs normales de l'IMC.¹²⁰

II.2.4.5. L'importance du tour de taille

Les recommandations concernant le ratio tour de taille / tour de hanche apparaissent dans la littérature scientifique depuis les années 1980 et, aussi dans les guides américains de régimes. Le tour de taille et le ratio tour de taille tour de hanche sont similairement corrélés avec les facteurs de risque de maladies coronaires tels que, l'hypertension, l'hyperglycémie ou une hyperlipidémie. Aucune méthode n'a été significativement meilleure dans la prédiction de risque de maladie. Cependant, les modifications de tour de taille reflètent mieux les changements de facteurs de risque de MCV.¹²¹ Ainsi, à cause de sa grande simplicité, le tour de taille peut être le paramètre le plus utilisé en pratique clinique.

Les experts de surpoids et de l'obésité chez des adultes ont suggéré qu'un risque élevé existe si le tour de taille est supérieur à 102 cm chez les hommes et 88 cm chez des femmes.

Cependant, avec le tour de taille plus petit que ces valeurs seuils, le risque relatif de développement des facteurs de risques associés à l'obésité peut être augmenté,⁸⁸ suggérant ainsi que ces limites ne sont pas strictement sensibles au degré important de l'obésité abdominale. L'étude menée par Hans et coll. a montré que le tour de taille situé dans l'intervalle 94-102 cm chez les hommes et 80-88 cm chez des femmes est associé à une augmentation de la probabilité d'avoir un ou plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires.¹²²

Si nous acceptons que le diagnostic de l'obésité viscérale soit plus important que l'obésité globale, l'utilisation des valeurs seuils de l'IMC généralement proposés semblent présenter une utilité limitée. Il est probablement plus avantageux de considérer à la fois l'IMC et le tour de taille, celui-ci permettant de diagnostiquer l'obésité viscérale quand le tour de taille est de 102 cm chez les hommes et 88 cm chez les femmes.

Il y a plusieurs méthodes valides pour l'évaluation de la distribution de la masse grasse régionale et particulièrement la masse grasse viscérale. Cependant, elles sont avant tout utilisées pour les recherches et ne sont pas utilisées en routine clinique. Les méthodes les plus utilisées pour l'évaluation de la distribution de la masse grasse sont les circonférences corporelles, plus communément le ratio tour de taille / tour hanche.

II.2.4.6. Rôles de l'insuline

L'insuline joue d'abord un rôle anabolique majeur, dans la mise en réserve et l'utilisation des substrats énergétiques, qu'ils soient glucidiques ou lipidiques : entrée du glucose, synthèse de glycogène et lipogenèse, inhibition de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse et de la lipolyse.

Elle exerce également des fonctions pléiotropes sur le métabolisme protéique (augmentation de la synthèse et inhibition de la protéolyse), la croissance et le développement cellulaire, ainsi que le contrôle de l'apoptose.¹²³ L'ensemble de ces effets résulte de la liaison de l'hormone à un récepteur spécifique présent à la surface de toutes les cellules de l'organisme, mais exprimé surtout dans ses trois tissus cibles, le foie, le muscle et le tissu adipeux.

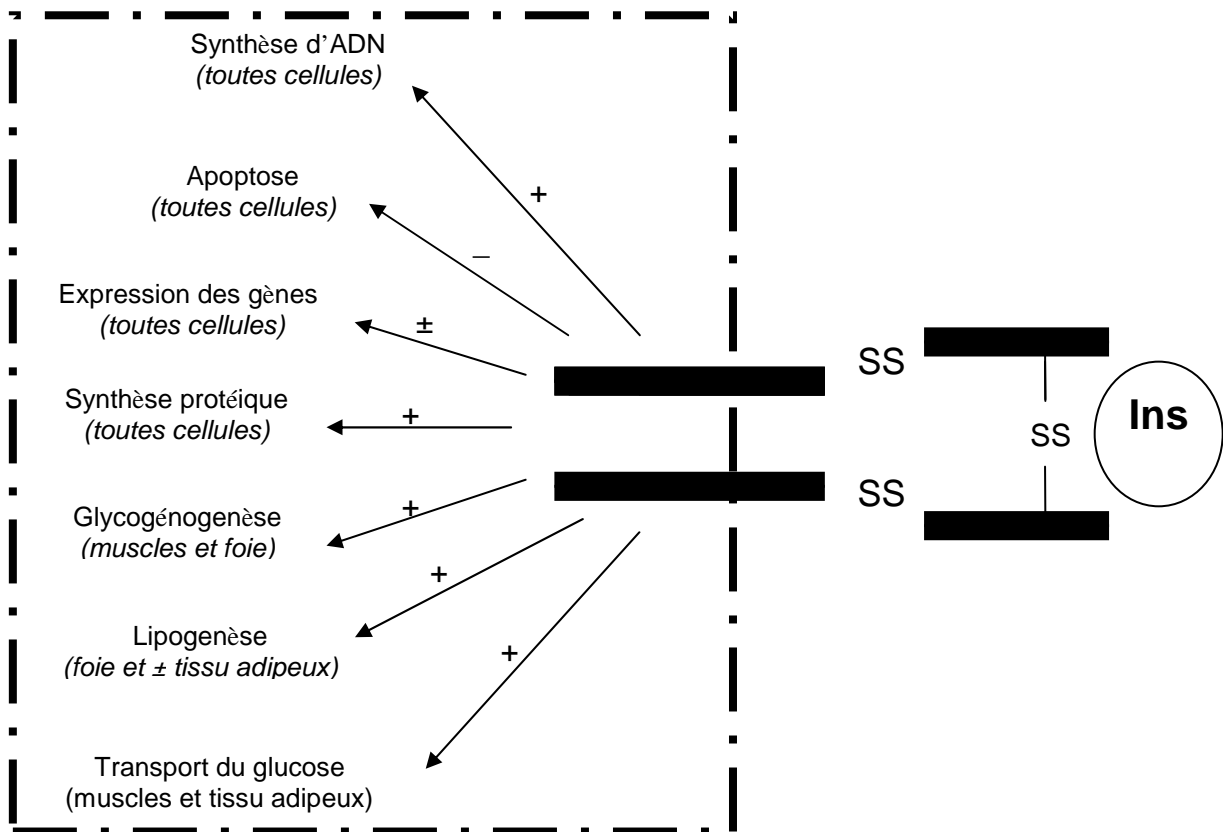


FIGURE II.12. Effets pléiotropes de l'insuline. En se fixant sur son récepteur, l'insuline exerce ses effets dans de nombreux tissus, ses trois principales cibles sont, le foie, le tissu adipeux et le muscle. SS : liaison sulfure. D'après Capeau J, et coll,¹²⁴

II.2.4.7. La résistance à l'insuline

La résistance à l'insuline décrit l'incapacité de régulation du glucose par l'insuline, avec baisse de l'utilisation tissulaire, inhibition de la lipolyse, et de la gluconéogenèse. Elle résulte souvent d'une hyperinsulinémie (cf : résistance du tissu musculaire), entraîne des conséquences différentes selon le tissu dans lequel elle est présente. En ce qui a trait au métabolisme glucidique, la résistance à l'insuline est associée avec des anomalies du transport transmembranaire de glucose au muscle squelettique.^{125,126} Au niveau du foie, elle se manifeste par l'augmentation de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse.^{127,128} La résistance à l'insuline de ces tissus engendre une hyperglycémie et une hyperinsulinémie compensatoire.

A l'instar de l'obésité viscérale, la résistance à l'insuline influence aussi le métabolisme lipidique. En temps normal, l'insuline inhibe la lipolyse du tissu adipeux.¹²⁹ Au contraire, en état de résistance à l'insuline, la concentration plasmatique d'acides gras libres peut être augmentée en raison d'une lipolyse accélérée.^{129,130}

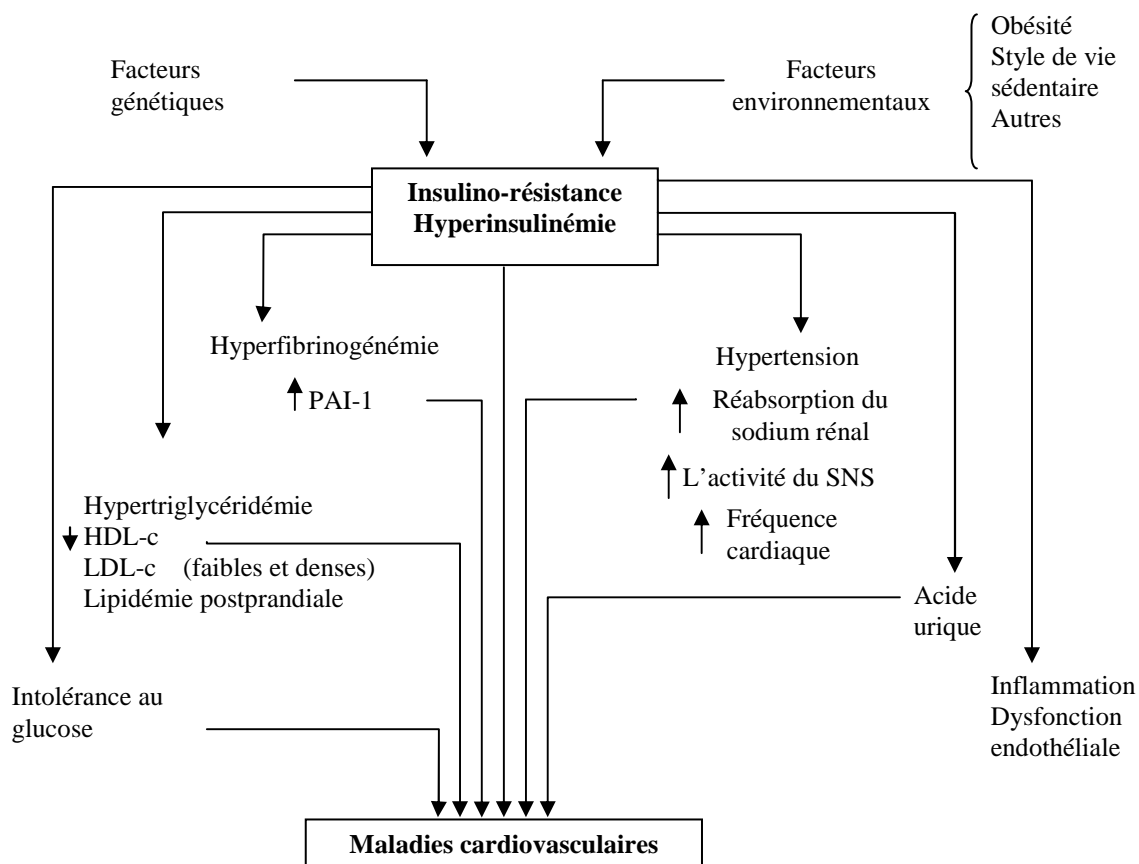


FIGURE II.13. Mécanismes physiopathologiques de l’insulino-résistance ou d’hyperinsulinémie sous forme de « parapluie » qui aboutissent au développement des morbidités cardiovasculaires. L’insulino-résistance est principalement influencée par les facteurs génétiques et environnementaux. HDL-c : cholesterol high-density lipoprotein; LDL-c : cholesterol low-density lipoprotein ; PAI-1 : plasminogen-activator inhibitor-1 ; SNS : sympathetic nervous system. D’après Zavaroni et collègues, 1992.¹³¹

Le premier, *Randle*¹³² a proposé dès 1963, l’existence d’un « cycle glucose-acides gras ». Ce modèle souligne l’existence d’une compétition au niveau cellulaire des différents substrats, glucose d’une part, acides gras d’autre part ; qui explique l’étroite dépendance des métabolismes des deux principaux substrats énergétiques du système oxydatif. L’augmentation des acides gras libres plasmatiques s’accompagne d’une diminution de l’utilisation cellulaire du glucose. Il faut noter qu’à l’inverse, l’élévation des concentrations de glucose exerce un effet inhibiteur sur l’oxydation des acides gras libres. Les effets inhibiteurs des substrats lipidiques (acides gras et corps cétoniques) sur la disponibilité et l’oxydation du glucose sont bien établis par de nombreuses études réalisées *in vitro* et *in vivo*. En revanche, les mécanismes par lesquels les acides gras inhibent le transport et l’oxydation du glucose,

induisant ainsi une insulino-résistance, sont moins clairs. *Randle* a suggéré que l'augmentation de l'oxydation lipidique, liée à un afflux plus important d'acides gras libres, était à l'origine d'une augmentation de l'acétyl-coA et du NADH-oxydases intramitochondrial conduisant à une inhibition de la phosphofructokinase et de l'hexokinase II, et de façon ultime à une diminution de la captation de glucose, qui explique que le métabolisme non oxydatif du glucose soit également diminué.

Si l'effet des acides gras libres sur le métabolisme musculaire du glucose n'est pas remis en cause, d'autres mécanismes expliquant l'effet des acides gras libres sur le transport du glucose ont depuis été évoqués. L'augmentation de la concentration intracellulaire en acides gras pourrait activer les cascades sérine kinase induisant une diminution de la forme phosphorylée de l'IRS-1 (insulin receptor substrat-1) et donc de l'activité de la PI₃-kinase (phosphatidylinositol-3 kinase) puis de la cascade de réactions initiée par l'insuline.^{133,134}

Les acides gras libres pourraient également inhiber directement la transcription, l'incorporation dans les membranes cellulaires et l'expression du GLUT4, principal transporteur du glucose.

Des études ont également montré que l'hyperinsulinémie était associée à une augmentation de la lipogenèse de novo,¹³⁵ suggérant ainsi un mécanisme par lequel l'hyperinsulinémie chronique observée en état de résistance à l'insuline pourrait contribuer à la surproduction de triglycérides et de VLDL-cholestérol. Finalement, la résistance à l'insuline serait aussi accompagnée d'un catabolisme ralenti des lipoprotéines riches en triglycérides, en raison d'une diminution des concentrations de lipases lipoprotéiques dans les tissus périphériques, particulièrement au niveau du tissu adipeux.¹³⁶ Ensemble, ces altérations métaboliques favorisent l'augmentation des concentrations plasmatiques de triglycérides, mais également la diminution des concentrations plasmatiques de HDL-c et la formation de lipoprotéines de faibles densités (LDL-c) athérogènes petites et denses.

La présence de l'insulino-résistance au niveau du foie, du muscle et du tissu adipeux est également associée à une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires et à une déficience en cytokines anti-inflammatoires.¹³⁷ D'autre part, certaines cytokines, notamment le TNF- α , peuvent causer la résistance à l'insuline en modifiant l'activité enzymatique nécessaire au bon fonctionnement de la signalisation intracellulaire de

l'insuline.¹³⁸ Une autre cytokine, l'adiponectine aurait plutôt un rôle insulinosensibilisateur.¹³⁹ Quel est donc l'élément déclencheur du lien causal entre la résistance à l'insuline et l'inflammation ? L'état actuel des connaissances suggère que la présence d'obésité, et plus particulièrement l'accumulation excessive du tissu adipeux viscéral qui est associée à une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, pourrait être en grande partie responsable de cette association.⁴⁸ Or l'hypothèse selon laquelle un état de surconsommation énergétique constant ou des habitudes alimentaires de piètre qualité représenteraient la cause commune sous-jacente au développement de l'insulino-résistance, de l'obésité et d'un état pro-inflammatoire chez des individus génétiquement prédisposés, pourrait constituer une piste de recherche intéressante.

Finalement il existe également un lien entre l'insulino-résistance et l'hypertension. L'effet vasodilatateur de l'insuline serait inhibé. Tel que mentionné précédemment pour l'obésité, l'augmentation des concentrations plasmatiques d'acides gras libres en état de résistance à l'insuline aurait un effet vasoconstricteur contribuant à favoriser la réabsorption de sodium, la stimulation de l'activité du système nerveux sympathique et donc l'hypertension artérielle.¹⁴⁰ Certains auteurs suggèrent toutefois que la contribution de la résistance à l'insuline au développement de l'hypertension liée au MetS serait relativement mineure comparativement à celle de l'obésité.¹⁴¹

II.2.4.8. Intolérance au glucose

L'influence du surpoids sur l'intolérance au glucose est très forte : à l'exemple du diabète de type 2, elle augmente progressivement avec le BMI. La probabilité d'avoir un diabète de type 2 est très augmentée quand le BMI devient supérieur à 23 par rapport aux valeurs inférieures à 22.¹⁴² Cependant, chez certains sujets obèses l'intolérance au glucose ne conduit jamais à l'état de diabète type 2 ce qui peut s'expliquer par la distribution régionale de la masse grasse. Dans les années 1940, *Jean Vague* associait déjà l'état de diabète de type 2 avec l'obésité androïde.¹⁴³ Les résultats des études épidémiologiques viennent à l'appui des hypothèses physiopathologiques suivant lesquelles l'obésité viscérale est le principal facteur de risque dans le développement de l'obésité, chez des sujets génétiquement susceptibles. Le risque du diabète de type 2 est négligeable quand la graisse est sous cutanée, de même en présence d'une obésité à composantes variables.¹⁴⁴

Une étude menée sur des sujets de poids normal et obèses, où ces derniers étaient classés en deux groupes de poids corporel, élevé et faible, en fonction de la masse grasse, montrant ainsi que l'intolérance au glucose était plus élevée, d'une part, chez des patients obèses par rapport aux contrôles et, d'autre part, dans le groupe de sujets plus obèses que dans celui de sujets moins obèses. Il a également été observé que la concentration portale de l'insuline est très élevée chez les sujets obèses par rapport aux sujets de poids normal et identique entre le groupe très obèse et le groupe d'obésité moyenne. Par contre, dans le flux sanguin systémique la concentration en insuline se trouve plus élevée dans le groupe obèse que dans le groupe contrôle et plus élevée chez les sujets du groupe d'obésité élevée par rapport au groupe d'obésité moyenne.¹⁴⁵ Cette étude fut l'une des premières à montrer la ferme association entre l'obésité viscérale, l'hyperinsulinémie, la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 en raison du rôle physiopathologique crucial des dérivés d'acides gras libres délivrés à partir des adipocytes viscérales.

Du point de vue clinique, dans le MetS la présence du diabète n'est pas nécessaire, mais un état d'hyperglycémie persistant est suffisant pour créer un début significatif de déséquilibre métabolique. Une méta-analyse a montré qu'une relation existe entre le glucose sanguin et l'incidence d'évènements cardiovasculaires chez des sujets non diabétiques.¹⁴⁶ Ces données semblent confirmer le rôle important de l'hyperglycémie dans la combinaison des paramètres du MetS associé à l'obésité viscérale.

En général, l'augmentation du risque de diabète de type 2, secondaire à l'existence du MetS est étayée par de nombreuses études épidémiologiques transversales et longitudinales.^{105,147} Le risque de présenter un diabète dans les 10 ans est multiplié par trois chez les sujets présentant un MetS. L'insulino-résistance joue, de façon évidente, un rôle déterminant. L'augmentation des acides gras libres, indépendamment de ses effets sur la sensibilité à l'insuline, peut également avoir des effets lipotoxiques au niveau du pancréas.¹⁴⁸ L'importance de la distribution de la graisse est établie par de nombreuses études transversales qui montrent que la tolérance du glucose est altérée chez les sujets obèses par rapport aux sujets de poids normal.¹⁰⁵

II.2.4.9. La dyslipidémie athérogène

La dyslipidémie du MetS, très particulière, se caractérise par une augmentation des triglycérides plasmatiques associée à une diminution du HDL-c, mais surtout par la présence de particules de LDL modifiées. Ces particules sont enrichies en apoprotéine B. De ce fait, elles présentent un faible poids moléculaire, une petite taille et une densité plus élevée, ce qui leur confère au final un pouvoir athérogène plus fort. Alors que le VLDL-cholestérol est augmenté, le LDL-c n'est le plus souvent pas ou peu augmenté.^{105,147}

Ce profil lipidique est au moins en partie la conséquence de l'obésité. Quatre phénomènes associés à l'obésité et à l'augmentation des acides gras libres circulants qui en découle contribuent à :

- Une stimulation de la production de VLDL-c au niveau du foie par les acides gras libres et notamment de VLDL-c riches en apoprotéine B,
- Une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase ralentissant la clairance des VLDL-c,
- Une augmentation de l'activité de la lipase hépatique, responsable d'une dégradation excessive des phospholipides des particules de HDL-c, aboutissant à la formation de particules de HDL-c plus petites.
- Une augmentation de l'activité de la protéine de transfert d'esters de cholestérol, permettant l'échange des triglycérides contre les esters de cholestérol dans les particules LDL-c et HDL-c, favorisant ainsi la production de particules LDL-c plus petites et denses. Ces dernières pourraient avoir une clairance augmentée.

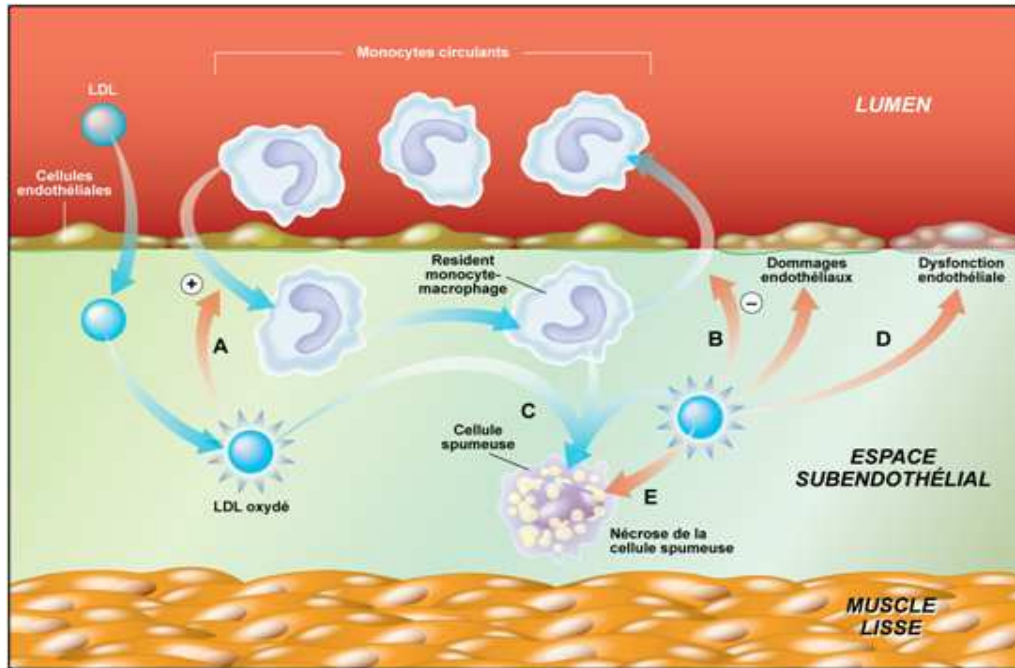


FIGURE II.14. Des modifications oxydatives des LDL seraient responsables de l'athérosclérose. LDL est piégé dans l'espace sub-endothélial où il subit des modifications oxydatives par les cellules vasculaires présentes (cellules musculaires lisses, cellules endothéliales, macrophages). Ensuite, les LDL ainsi oxydées stimulent l'attraction des monocytes A) empêchent la sortie des monocytes, B) et supportent la formation des cellules spumeuses, C). Une fois formé, le LDL oxydé détermine également une dysfonction endothéliale, D) et les cellules spumeuses deviennent nécrotiques à cause d'une accumulation de LDL oxydées, E)¹⁴⁹

L'activité lipolytique est plus importante au niveau abdominal qu'au niveau sous-cutané, ce qui est liée à une augmentation de la sensibilité noradrénergique. Une lipolyse plus importante est observée chez les femmes présentant une obésité abdominale par rapport aux non obèses. Cette augmentation de la lipolyse conduit à une libération plus importante des triglycérides. Le déversement des acides gras libres directement dans le système porte favorise par ailleurs un apport majeur d'acides gras au niveau du foie et ainsi la production de VLDL.¹⁰⁵

L'apparition des anomalies lipidiques associées au MetS est plus favorisée par la résistance à l'insuline : la diminution de l'action insulinique au niveau de l'adipocyte s'accompagne en effet d'une augmentation de la lipolyse et donc de la libération d'acides gras libres.¹⁰⁵

II.2.4.10. Elévation de la pression artérielle

L'association entre l'obésité et l'hypertension, trouvée dans des populations aussi bien civilisées que primitives, a été largement documentée. Les facteurs les plus importants, sont le degré de l'obésité, l'âge initial, la durée de l'obésité, la variation du poids dans le temps et, plus encore, le type d'obésité.

Plusieurs études prospectives et épidémiologiques ont montré l'association entre l'hyperinsulinémie, l'insulino-résistance et l'hypertension.

La relation entre la sensibilité à l'insuline, l'hypertension et la fonction endothéliale est très complexe. Malgré ces données insuffisantes sur la relation entre les niveaux d'insuline et le développement de l'hypertension, il y a une évidence certaine que l'insulino-résistance précède le début d'une hypertension établie chez des patients à haut risque. Parce que l'insuline est un vasodilatateur, elle peut activer une variété de mécanismes physiologiques potentiels pouvant jouer un rôle causal dans la pathogenèse de l'hypertension. Chez des patients présentant une hyperinsulinémie il y a des changements de la paroi artérielle, en particulier une diminution caractéristique de l'élasticité de la paroi artérielle a été notée chez des patients hypertendus souffrant d'insulino-résistance.

L'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie et l'hypertriglycéridémie apparaissent toutes contribuer à l'augmentation de la raideur artérielle. Il y a, cependant, des disparités ethniques et raciales dans l'association de l'insuline, la sensibilité à l'insuline et la pression artérielle ; alors que cette relation n'est pas observée chez des populations noires aux Etats-Unis et dans d'autres pays. Quoique les mécanismes précis n'en soient pas déterminés, les investigations cliniques démontrent le bénéfice des interventions dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et du contrôle de l'hypertension, ainsi que dans la réduction de l'hypercholestérolémie. En particulier, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline peut corriger l'hypertension et ses conséquences ultérieures sur les parois vasculaires.

L'augmentation de l'activité sympathique, qui induit une vasoconstriction, peut être reliée à l'hyperinsulinémie et à la résistance à l'insuline. La stimulation des cellules musculaire et myocardique due à l'insuline et au facteur de croissance de l'insuline, a été

démontrée. La réduction de la production de NO et la réduction de la vasodilatation qui en sont la conséquence pourraient constituer un facteur supplémentaire à l'hypertension induite par l'insulino-résistance.

Dans une étude transversale, d'une large population, les sujets hypertendus sont plus susceptibles d'avoir les anomalies lipidiques et une augmentation de l'ensemble des facteurs de risque par rapport aux conditions normales même après l'ajustement par l'IMC.¹⁵⁰

L'association de l'hypertension, du diabète de type 2, de l'obésité androïde, de la résistance à l'insuline et de la dyslipidémie a été étudiée par *Neel et collègues*¹⁵¹ dans un échantillon de population mixte, (dans le Michigan aux USA et Hiroshima, au Japon). Ils ont trouvé une interaction très significative entre deux facteurs, l'IMC et l'hypertension. A partir de cette étude, ils ont conclu que l'association significative entre l'ensemble des facteurs de risque et le MetS est piloté par le couple IMC–hypertension.

Enfin, il faut retenir qu'une association transversale a été décrite entre la pression artérielle et la concentration d'acides gras libres. Cependant, le lien de causalité et, ainsi, les mécanismes expliquant cette relation, demeurent incertains. Dans une analyse longitudinale de la même étude, les mesures d'acides gras libres sont corrélées avec la pression systolique et diastolique à 4,5 ans de suivi. Dans une analyse multivariée, les relations entre les modifications des niveaux d'acides gras libres à jeûn et les pressions de base systolique et diastolique sont significatives, indépendamment de l'âge et du sexe. L'obésité et son interaction avec la pression artérielle n'explique pas cette association. L'augmentation de concentrations d'acides gras libres est considérable chez les patients hypertendus par rapport aux sujets normotendus. Cette différence reste élevée chez des sujets traités avec des diurétiques en comparaison par ceux traités avec des antagonistes β -adrénergiques, ce qui amène un argument en faveur du rôle du système nerveux sympathique dans cette relation entre la pression artérielle et les concentrations d'acides gras libres non estérifiés.^{152,153}

Globalement trois mécanismes, agissant probablement en synergie, sont proposés pour expliquer l'augmentation de pression artérielle induite par l'insulino-résistance et l'augmentation de l'adiposité :

- 1 - une stimulation du système nerveux sympathique, à l'origine d'une vasoconstriction
- 2 - une altération de la fonction endothéliale et,
- 3 - une réabsorption accrue du sodium.

Toutefois, le développement de l'hypertension étant un processus très complexe, il est clair que l'insulino-résistance ne constitue qu'un maillon de la chaîne.

Suractivité du système nerveux sympathique

– Ce rôle, spécialement attribué au composant adrénergique ou noradrénergique, dans la pathophysiologie du MetS, a été établi.¹⁵⁴ L'augmentation d'acides gras libres circulant chez les obèses pourrait stimuler le système nerveux sympathique. Il a ainsi été montré que l'injection d'acides gras libres chez des sujets ayant une pression artérielle normale accroît la réponse vasoconstrictive à la phényléphrine.¹³³ Les acides gras agiraient soit directement au niveau des centres nerveux cérébraux soit *via* des voies nerveuses afférentes prenant leur origine au niveau du foie. Une augmentation de la pression artérielle est également observée chez le Rat après injection d'acides gras libres dans la veine porte.

Une diminution de l'effet vasodilatateur de l'insuline du fait de l'insulino-résistance pourrait également favoriser l'augmentation de la pression artérielle.¹³³

Réabsorption sodée

– L'augmentation de la réabsorption rénale du sodium, qui augmente le volume sanguin et favorise l'augmentation de la pression artérielle, est en partie la conséquence d'une stimulation de l'activité nerveuse sympathique rénale décrite précédemment. Cependant, d'autres mécanismes pourraient intervenir :

- Une augmentation des concentrations de rénine et d'angiotensine, peptides hypertenseurs issus du rein, secondairement à l'augmentation du tonus sympathique.
- Une diminution des niveaux circulants du peptide natriurétique, sécrété par les ventricules cardiaques et normalement à l'origine d'une vasodilatation et d'une inhibition de

l'activité du système rénine-angiotensine. La diminution de ce peptide serait secondaire à une augmentation de l'expression du récepteur participant à son élimination.

– L'insuline favoriserait la réabsorption du sodium, par une action directe des tubules rénaux, cette action persistant malgré la résistance à l'insuline.^{105,133}

II.2.4.11. Risque thrombotique

Chacun des composants du MetS associe les anomalies dans les processus de coagulation.¹⁵⁵ Ces modifications comprennent l'activation des cellules endothéliales, qui favorise la génération de la production de thrombine et de fibrine.

L'agrégation plaquettaire est augmentée avec la prédisposition au microthrombi et l'activation du facteur VII, considéré comme un puissant facteur pro-coagulant. Les niveaux des facteurs X, IX, de la prothrombine et de PAI-1 sont aussi augmentés. Ces effets diminuent l'activité fibrolytique dans le plasma.¹⁴³ Une étude de la population générale a démontré que le MetS est largement associé à l'activité de fibrinolyse.¹⁵⁶

Les niveaux de PAI-1 circulant sont élevés chez des patients ayant un problème coronarien et peuvent jouer un rôle important dans le développement d'athéromatose. Beaucoup d'études cliniques indiquent que la résistance à l'insuline peut être un régulateur majeur de l'expression de PAI-1.

Récemment la production de PAI-1 par le tissu adipeux, en particulier par le tissu omentum, a été démontrée et peut contribuer à l'élévation des niveaux plasmatiques de PAI-1 observés chez les patients insulino résistants. Les cohortes d'études prospectives des patients ayant eu des antécédents d'infarctus cardiaque ou d'angine de poitrine ont permis une meilleure compréhension de l'association entre les niveaux plasmatiques de PAI-1 et le risque d'évènements coronaires, mais la capacité prédictive de PAI-1 disparaît après ajustements à l'insulino résistance.¹⁵⁷ Une vue d'ensemble de ces résultats supporte la notion que le PAI-1 peut être un lien entre l'obésité viscérale, l'insulino résistance et les MCV,¹⁵⁸ en association avec le fibrinogène et bien d'autres facteurs de coagulation, et également avec une stimulation de l'agrégation plaquettaire.¹⁰⁵

En résumé :

- L'insuline stimule l'expression de la sécrétion de PAI-1 hépatocytaire et endothélial, des triglycérides, des LDL-c oxydés, et des VLDL-c.
- L'insuline augmenterait de plus l'expression du gène du facteur VII de coagulation, au niveau du rein, du cerveau, du poumon et du tissu adipeux.
- Une activation de l'activité fibrinolytique est réalisée par le système rénine-angiotensine. Ce dernier stimulerait à son tour l'expression et la sécrétion de PAI-1 adipocytaire.

II.2.4.12. Etat-proinflammatoire

II.2.4.12.1. Mise en évidence

Les résultats d'études récentes ont contribué à souligner l'importance d'un état inflammatoire chronique en tant que composante critique dans l'étiologie des MCV et du diabète de type 2.¹⁵⁹ A la lumière de ces observations, certains chercheurs ont suggéré que l'inflammation, mesurée par des concentrations plasmatiques élevées de molécules pro-inflammatoires ou par des concentrations plasmatiques faibles de molécules anti-inflammatoires devrait non seulement s'ajouter aux paramètres définissant le MetS,^{31,160} mais pourrait même se retrouver parmi les facteurs les plus susceptibles d'être à son origine.^{137,161,162}

II.2.4.12.2. Protéine C-réactive (CRP)

La CRP est une protéine clé de la phase aiguë de l'inflammation, sa concentration augmentant dans les processus inflammatoires.¹⁶³ La production hépatique de CRP est stimulée par L'IL-6, une cytokine proinflammatoire sécrétée par de nombreuses cellules notamment les macrophages et les lymphocytes, mais également par les adipocytes.¹⁰⁰ Dans un intervalle de valeurs dites normales, reflétant ainsi l'absence de processus inflammatoires aigu, la présence de concentrations plasmatiques élevées de CRP est un marqueur clinique d'un état inflammatoire chronique, mais aussi d'un risque cardiovasculaire élevé. En effet, des concentrations élevées de CRP ont été associées à un risque accru d'événements coronariens chez des individus en bonne santé,¹⁶⁴ mais également chez des patients ayant déjà présenté un infarctus du myocarde.¹⁶⁵ Certaines études suggèrent aussi que la mesure des concentrations plasmatiques de CRP pourrait améliorer la prédiction du risque d'infarctus du myocarde en supplément des facteurs de risque traditionnels.¹⁶⁶

Récemment, certains marqueurs inflammatoires dont la CRP ont été associés à un ensemble de complications caractéristiques du MetS notamment à l'obésité viscérale, à l'hyperinsulinémie, à des concentrations élevées de triglycérides et faibles de HDL-c et à la présence de petites particules de LDL-c denses.^{101,167} Plusieurs études ont également indiqué que la présence de concentrations plasmatiques élevées de CRP prédisait le risque de développer le MetS. Les résultats d'une étude prospective, le Mexico City Diabetes Study, ont montré que parmi un échantillon de 729 femmes, celles qui avaient des concentrations plasmatiques de CRP élevées au début de l'étude avaient un risque quatre fois plus élevé de développer le MetS au cours d'une période de suivi de 6 ans. Cette association n'était toutefois pas significative parmi les hommes.¹⁶⁸ L'Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) a montré une relation linéaire de la CRP et de la fréquence de dyslipidémie, de la résistance à l'insuline, d'hypertension et d'adiposité chez des individus non diabétiques et non coronariens.¹⁶⁹ Ces résultats ont été confirmés par d'autres études.¹⁷⁰ Lors de l'étude de prévention primaire West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), la présence concomitante de concentrations plasmatiques de CRP > 3 mg/l et de MetS était associée à un risque plus élevé d'événements coronariens comparativement aux individus sans MetS et avec des concentrations plasmatiques de CRP < 3 mg/l.

L'étude NHANES notamment montre que les sujets présentant un MetS ont des valeurs plus élevées de différents marqueurs de l'inflammation comme la CRP, le fibrinogène ou les leucocytes.¹⁷¹ Chez l'adolescent, quelques études récentes ont également montré une association des valeurs de CRP, IL-6, et de TNF- α avec le surpoids, un HDL-cholestérol bas et une pression artérielle élevée.¹⁷²⁻¹⁷⁵ De nombreuses études épidémiologiques et expérimentales suggèrent que cet état pro-inflammatoire est un des éléments faisant le lien entre le MetS, l'athérogénèse et le risque cardiovasculaire. Au sein de ce syndrome inflammatoire un rôle clé serait joué par l'IL-6 et le TNF- α .¹⁷⁶

II.2.4.12.3. IL-6 et TNF- α

L'IL-6 existe sous différentes formes glycosylées, dont le poids moléculaire varie de 22 à 27 kDa. Il est sécrété par de nombreuses cellules, essentiellement les macrophages et les lymphocytes mais aussi l'adipocyte. L'IL-6 stimule la production hépatique de CRP sous l'influence du TNF- α ainsi que celle d'autres protéines inflammatoires comme IL-1. Parmi l'ensemble des cytokines, IL-6 jouerait un rôle central dans l'inflammation.

Le TNF- α est une protéine transmembranaire de 26 kDa qui donne par clivage une protéine biologiquement active de 17 kDa. Il est sécrété par les macrophages et les adipocytes.^{177,178}

Au delà de leurs effets dans le processus inflammatoire, de nombreuses données suggèrent que l'IL-6 et le TNF- α joueraient un rôle dans l'insulino-résistance, l'état de pro-thrombose et le risque cardiovasculaire associés au MetS.

II.2.5. Combinaisons des risques cardiovasculaires

II.2.5.1. Insulino-résistance et inflammation

L'IL-6 favoriserait la sécrétion hépatique de VLDL-c et modifierait la sensibilité à l'insuline par interaction des SOCs (Suppressor Of Cytokine signaling) avec le récepteur de l'insuline.^{90,177,179}

Le TNF- α réduirait l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline, inhibant ainsi la phosphorylation d'IRS-1 et induisant la phosphorylation de la sérine d'IRS-1 puis empêchant la transmission du signal initié par l'insuline. Il pourrait aussi diminuer l'expression du transporteur GLUT4 du glucose.^{90,179,180} Il faut toutefois noter que si un traitement neutralisant les récepteurs solubles du TNF- α améliore la sensibilité à l'insuline chez le Rat, cet effet n'a pas été retrouvé chez l'Humain. Une étude récente a cependant montré que des Rats obèses knock-out pour le TNF- α où ses récepteurs avaient une sensibilité à l'insuline plus élevée.¹⁷⁸

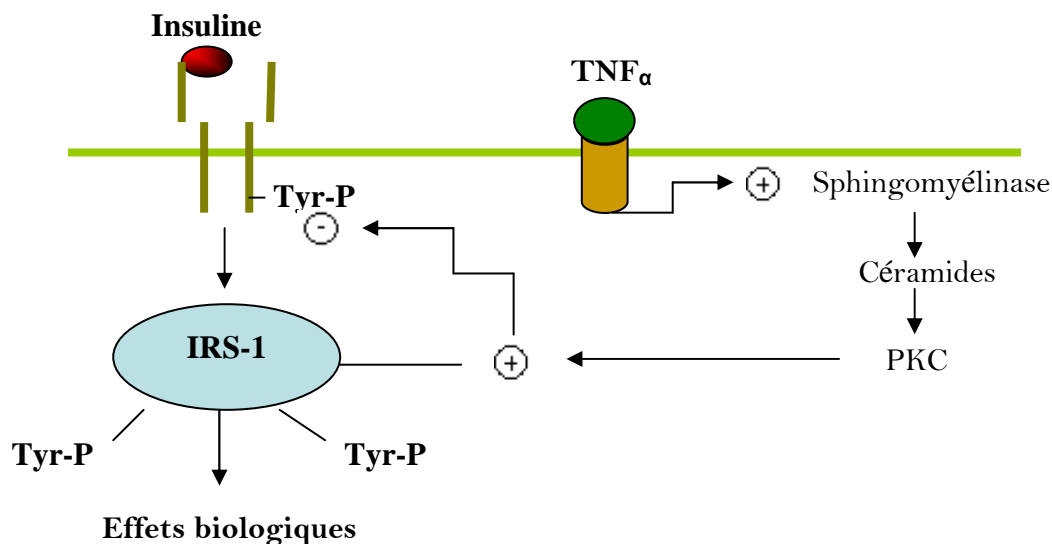


FIGURE II.15. Rôle inhibiteur du TNF- α sur l'action de l'insuline d'après J. Girard, 1998

II.2.5.2. Etat pro-thrombotique et stress oxydatif

Le rôle dans le processus d'athérogenèse de l'inflammation, de l'IL-6 et du TNF- α en particulier, est étayé par de nombreuses études expérimentales qui ont été essentiellement menées chez l'animal. L'athérogenèse est aujourd'hui considérée comme une réponse inflammatoire à l'agression de l'endothélium. L'influence du MetS est corroborée par la mise en évidence d'une association entre les marqueurs de l'inflammation et le risque cardiovasculaire dans quelques études épidémiologiques. *Ridker*, le premier a montré, dans une étude cas-témoin menée chez 304 femmes issues d'une cohorte de plus de 75 000 femmes et ayant présenté un infarctus du myocarde, qu'elles avaient des valeurs d'IL-6 et de CRP plus élevées que les femmes témoins.¹⁸¹

Il est maintenant bien établi que le développement du tissu adipeux est associé au recrutement et à une infiltration par des cellules inflammatoires et des macrophages, producteurs de protéines inflammatoires.¹⁷⁸ Cependant, une activité endocrine de l'adipocyte lui-même est également bien démontrée. Indépendamment de ses effets sur la libération d'acides gras libres et l'insulino-résistance, l'adipocyte pourrait favoriser les différentes composantes du MetS par ses sécrétions d'hormones et de cytokines.

II.2.5.3. Les adipocytokines

L'adipocyte est une unité cellulaire potentiellement dotée des propriétés sécrétrices. En effet, il est démontré qu'il produit diverses substances hormonales, ainsi que les éléments du système rénine-angiotensine, le PAI-1 et des cytokines, regroupées sous le terme d'adipocytokines ou adipokines. Parmi ces molécules on retrouve la leptine, l'adiponectine, la résistine et des protéines inflammatoires (l'IL-6 et le TNF- α).¹⁸²

Les adipokines présentent ainsi une grande diversité en termes de structure et de fonction physiologique.⁸⁹ Ainsi, certaines adipokines sont reliées au système immunitaire, d'autres à la pression sanguine, au métabolisme des lipides et du glucose ou encore à la prise alimentaire.

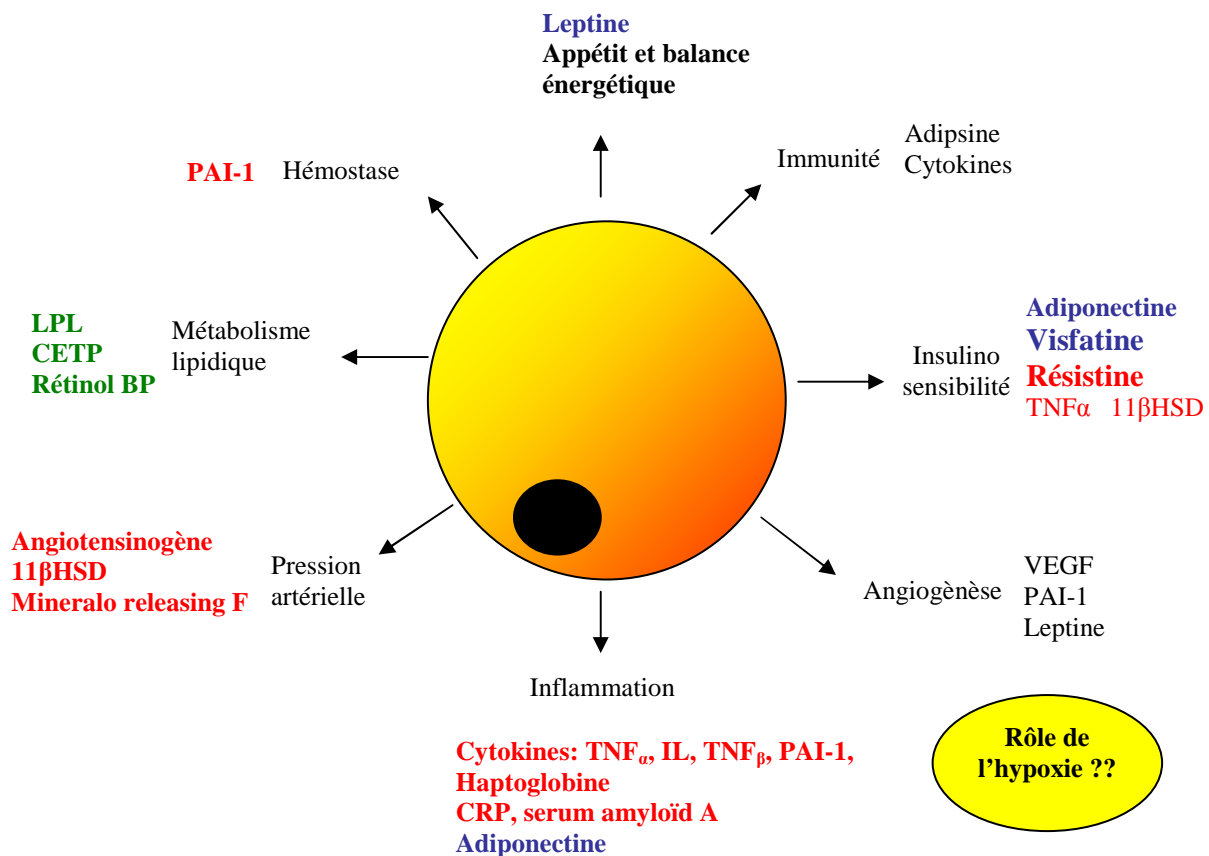


FIGURE II.16. Adipokines majeures sécrétées par le tissu adipeux blanc. La figure montre quelques adipokines clés, particulièrement celles plus associées à l’inflammation indiquées en rouge. D’après Trayhurn Paul et collègues.¹⁸²

Certaines adipokines peuvent induire la résistance à l’insuline, l’inflammation, la dyslipidémie, l’hypercoagulabilité et la dysfonction endothéliale, toutes associées au développement de l’athérosclérose et du MetS.⁹⁵ Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) est sans doute, l’adipokine proinflammatoire la plus étudiée. Sa production est augmentée de façon substantielle en présence d’obésité viscérale chez l’humain.⁹⁶ De plus, le TNF- α module l’expression d’autres adipokines. En effet, alors qu’il augmente l’expression de l’Interleukine-6 (IL-6), une adipokine proinflammatoire,⁹⁷ il diminue l’expression de l’adiponectine, une adipokine anti-inflammatoire.⁹⁸ Quant à l’IL-6, elle est la principale adipokine responsable de la production hépatique de protéines de phase aigue telle la protéine C-réactive (CRP).^{99,100} Des études ont démontré la présence de concentrations plasmatiques élevées de CRP^{101,102} et abaissées d’adiponectine^{103,104} chez les individus atteints du MetS.

II.2.5.3.1. Leptine

Présentation

– La leptine, découverte en 1994, est un peptide de 167 acides aminés présentant des homologies structurales avec les cytokines. Les adipocytes sécrètent la leptine en quantité proportionnelle à la masse du tissu adipeux. Chez l’homme, son expression est plus abondante dans le tissu adipeux sous-cutané que dans le tissu viscéral.¹⁷⁸

Si la leptine joue avant tout un rôle dans la régulation du bilan énergétique par son action au niveau des récepteurs hypothalamiques, elle est également impliquée dans l’apparition de différentes composantes du MetS et notamment dans l’état pro-inflammatoire associé à ce dernier.^{180,183-186}

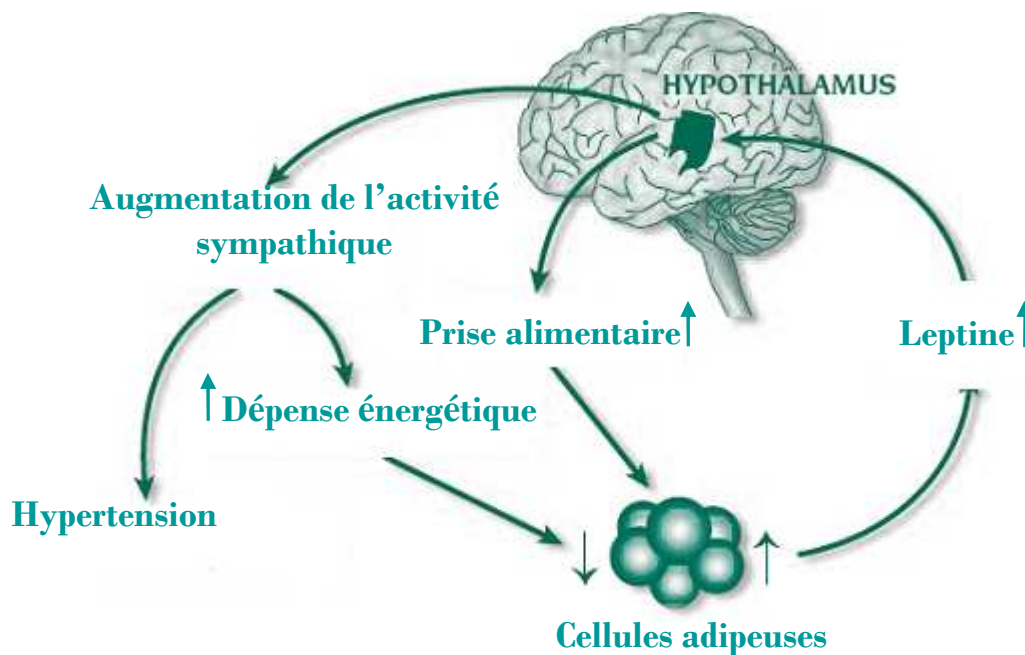


FIGURE II.17. Rôles physiologiques pléiotropes dans la boucle négative de régulation de la masse corporelle. La leptine est sécrétée par l’adipocyte et circule dans le sang en concentrations proportionnelles à la masse grasse. L’action de la leptine sur son récepteur présent dans l’hypothalamus inhibe la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique à travers la stimulation du système sympathique. Ceci conduit à la diminution de la masse du tissu adipeux et du poids. D’après *Correia et collègues*, 2002.¹⁸⁷

Leptine et état pro-inflammatoire

– Une relation entre la leptinémie et l'état inflammatoire a été observée chez des sujets obèses.¹⁸⁸ Des études chez les rongeurs ont indiqué que la leptine contrôlerait directement la production de TNF- α par les cellules sécrétrices de cette protéine et activerait les macrophages.^{178,189} Une étude a montré que la leptinémie était corrélée aux concentrations circulantes de CRP et de TNF- α , suggérant qu'elle pourrait stimuler la synthèse hépatique de ces protéines inflammatoires.¹⁹⁰

Leptine et augmentation de la pression artérielle

– L'implication de la leptine dans l'augmentation de la pression artérielle a été suggérée mais reste discutée. La leptine agit sur l'hypothalamus en favorisant l'impression de satiété mais également une stimulation du système nerveux sympathique. Chez les Rats, une perfusion aiguë de leptine entraîne une augmentation de l'activité sympathique et des perfusions chroniques de leptine augmentent la pression artérielle. Il faut toutefois noter qu'en périphérie la fixation de la leptine au niveau des récepteurs endothéliaux s'accompagne, chez le Rat, d'une libération de NO et de ce fait détermine un effet hypotensif venant contrecarrer les effets centraux.¹³³ Il faut rappeler par ailleurs que, chez l'obèse, il existe une résistance à la leptine qui s'oppose potentiellement à ces effets.

II.2.5.3.2. Résistine

Présentation

– La résistine est un polypeptide de 12 kDa qui a été identifiée en 2001 comme une protéine dont la transcription est induite par la différenciation adipocytaire. Chez l'Humain, la production de résistine est faible. Elle est environ 250 fois plus faible que chez la souris. Alors que chez le Rat, la résistine est essentiellement produite par les adipocytes, les cellules mononuclées périphériques semblent être la principale source de résistine chez l'Humain.^{178,191}

Un rôle dans la résistance à l'insuline mal établi

– Des valeurs de résistine plus élevées chez les Rats obèses avaient été initialement rapportées et il avait été observé que la perfusion des Rats par la résistine en situation euglycémie hyperinsulinémique s'accompagnait d'une résistance à l'insuline hépatique.¹⁷⁸

Ensuite, les études menées chez le Rat ont donné des résultats contradictoires, certaines ayant même montré un niveau de résistine plus bas chez des Rats obèses. Plus récemment, il a été montré que des souris knock-out à la résistine, nourries avec un régime riche en graisses, présentaient une atténuation de leur intolérance au glucose alors que la sensibilité à l'insuline n'était pas affectée. Ces données indiquent que la résistine pourrait ainsi moduler la tolérance au glucose par d'autres mécanismes qui restent à identifier. Chez l'Humain, les études épidémiologiques n'ont toutefois pas montré de lien entre l'expression de la résistine dans le tissu adipeux ou les niveaux circulants de résistine et d'adiposité ou la résistance à l'insuline.^{178,192}

II.2.5.3.3. PAI-1

Présentation

– Le PAI-1, est sécrété par différents types de cellules endothéliales et hépatiques mais aussi par l'adipocyte. Il fait partie de la famille des inhibiteurs de la protéase sérine. Le PAI-1 inhibe la fibrinolyse et favorise l'état de pro-thrombose. Le rôle spécifique de PAI-1 adipocytaire dans la genèse des anomalies de l'hémostase observée chez l'obèse n'est pas établi. Il pourrait se faire par voie systémique ou paracrine au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux.¹⁷⁸

PAI-1, surpoids, résistance à l'insuline et intolérance au glucose

– Le PAI-1 circulant pourrait par ailleurs être impliqué dans la résistance à l'insuline et l'intolérance au glucose. Des niveaux plasmatiques élevés de PAI-1 ont été détectés en cas d'obésité ou de résistance à l'insuline. L'hypothèse la plus communément admise est que l'augmentation du taux de PAI-1 est secondaire à l'obésité, à l'hyperinsulinémie et à l'insulino-résistance. L'étude de souris knock-out au PAI-1 suggère qu'une relation inverse est également possible. En effet, lorsqu'elles sont nourries avec un régime riche en graisses, ces souris présentent un moindre gain de poids que les souris normales. La diminution de leur tolérance au glucose et de leur sensibilité à l'insuline est par ailleurs moins grande.¹⁷⁸

II.2.5.3.4. IL-6

Présentation

– La part d’IL-6 circulante issue du tissu adipeux en l’absence de processus inflammatoire aigu est comprise entre 15 et 30 %.⁹⁰ Il est bien établi que l’IL-6 systématique favorise la résistance à l’insuline, la pro-thrombose, le stress oxydatif et l’athérogenèse. Etant donné la proportion d’IL-6 adipocytaire, il reste probable que celle-ci pourrait jouer un rôle dans ces effets, mais cela reste à démontrer.

IL-6 et insulino-résistance

– Comme cela a été précédemment décrit pour l’IL-6 de façon générale, l’IL-6 adipocytaire pourrait influencer la sensibilité à l’insuline par des mécanismes similaires.^{90,177}

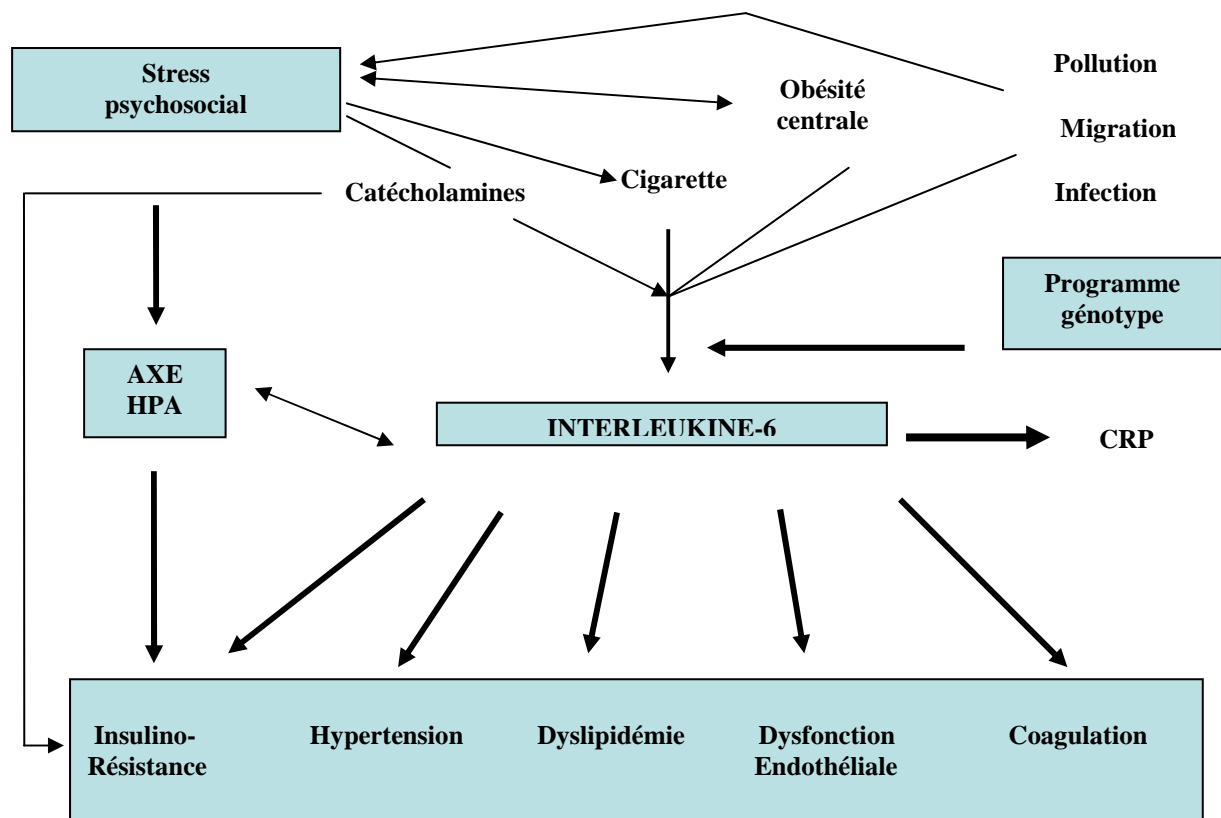


FIGURE II.18. Les différents facteurs de risques dépendants de L’IL6 et les conséquences métaboliques associées.

IL-6 et athérogenèse

– Indépendamment de ces effets systémiques, la sécrétion de protéines pro-inflammatoires et notamment d'IL-6 mais également d'IL-1 pourrait jouer un rôle dans la progression de l'athérogenèse par un effet paracrine. En effet, il a été montré que l'obésité se caractérisait non seulement par un dépôt de graisses sous-cutanées, mais également par un dépôt de graisses le long des vaisseaux sanguins. Ces cellules adipeuses pourraient jouer un rôle dans la progression locale de l'athérome en exprimant et sécrétant des protéines d'adhésion, pro-inflammatoires et pro-thrombogènes.²⁰¹

II.2.5.3.5. TNF- α

Présentation

– Une production de TNF- α par le tissu adipeux a été démontrée en 1993. Cette production est augmentée chez les rongeurs obèses et chez l'homme obèse.²⁰² L'expression du TNF- α dans le tissu adipeux est très faible chez l'Humain et n'est pas réellement modifiée en situation d'obésité ou de diabète de type 2.²⁰³ Le tissu adipeux ne contribuerait pas directement, ou seulement très peu, à l'augmentation des concentrations circulantes de TNF- α en situation d'obésité. En revanche, celle-ci peut être secondaire à une augmentation d'IL-6, éventuellement d'origine adipocytaire.²⁰⁴ De même que pour l'IL-6, il est difficile de distinguer les effets spécifiques du TNF- α adipocytaire de ceux TNF- α sécrété par d'autres cellules. Les actions et les mécanismes précédemment évoqués du TNF- α en général sont probablement similaires dans le cas du TNF- α adipocytaire.

II.2.5.3.6. Le système rénine-angiotensine

Présentation

– Plusieurs protéines du système rénine-angiotensine sont produites par les adipocytes : la rénine, l'angiotensinogène, les angiotensines-I et II, les récepteurs à l'angiotensine et l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Rénine angiotensine et pression artérielle

– Etant donné l'implication du système rénine dans l'augmentation de la pression artérielle, les substances du système rénine-angiotensine produites par l'adipocyte pourraient favoriser l'hypertension artérielle. L'étude de souris knock-out pour le système rénine-angiotensine adipocytaire vient à l'appui de cette hypothèse.¹⁷⁸ En dehors de ces effets sur la réabsorption du sodium, le système rénine-angiotensine de l'adipocyte pourrait avoir un effet paracrine vasoconstricteur.

Rénine-angiotensine et résistance à l'insuline

– Chez le Rat, une inhibition du système rénine-angiotensine adipocytaire par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, est associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Les résultats des études chez l'Humain sont en revanche contradictoires. Certaines études d'intervention avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes de l'angiotensine suggèrent une relation entre ce système et la sensibilité à l'insuline.¹⁷⁸ L'implication du système rénine-angiotensine adipocytaire dans cette étude reste à démontrer.

Rénine-angiotensine et adipocytaire

– L'angiotensine-II favoriserait également la croissance et la différenciation adipocytaires par une action directe sur la lipogenèse et indirectement en stimulant la synthèse de prostaglandines.¹⁷⁸

II.2.5.3.7. Adiponectine

Présentation

– L'adiponectine présente des valeurs circulantes mille fois plus élevées à ceux de la leptine. Cette protéine de 247 acides aminés possède un domaine C-terminal globulaire présentant des homologies avec les collagènes de type VIII et X et avec la fraction C1q du complément.^{90,193} Contrairement à ce qui est observé pour d'autres adipokines, l'adiponectine est diminuée chez les sujets obèses, les diabétiques de type 2 et les sujets présentant une anomalie coronaire.

L'adiponectine pourrait jouer un rôle protecteur vis-à-vis de l'apparition de plusieurs composantes du MetS, chez l'adulte comme chez l'enfant.^{180,183,185,193-195}

Adiponectine et sensibilité à l'insuline

– Des études récentes chez l'animal montrent que l'adiponectine améliorerait la sensibilité à l'insuline musculaire et hépatique. Des souris déficientes en adiponectine développent une résistance à l'insuline et une intolérance au glucose et présentent des valeurs élevées d'acides gras non-estérifiés. Cela résulterait d'une diminution de l'afflux d'acides gras et d'une réduction de la production de glucose au niveau du foie. Au niveau du muscle, l'adiponectine stimulerait l'utilisation du glucose et l'oxydation des acides gras.¹⁷⁸

L'amélioration de la sensibilité à l'insuline se ferait par le biais d'une stimulation de la phosphorylation du récepteur de l'insuline, une activation de l'AMP-kinase et une modulation de l'activité du facteur NF-kappa B.^{139,178,196}

Adiponectine et lipides

– L'adiponectine influencerait également le métabolisme lipidique. Dans une étude menée chez des sujets obèses et non obèses, l'adiponectine est associée négativement avec les triglycérides plasmatiques et positivement avec le HDL-cholestérol même après ajustement sur l'IMC et la sensibilité à l'insuline. Après une perte de poids, l'augmentation des concentrations d'adiponectine est associée à une amélioration du HDL-cholestérol et à une diminution des triglycérides plasmatiques. Les relations observées étant indépendantes des variations de la sensibilité à l'insuline, cela suggère que l'adiponectine pourrait avoir un effet direct sur le métabolisme lipidique.¹⁹⁷ Les mécanismes restent cependant à préciser.

Adiponectine et état-pro-inflammatoire

– L'adiponectine diminuerait la réponse inflammatoire médiée par le TNF- α au niveau de l'endothélium et de l'adipocyte. Des études *in vitro* ont montré qu'à la suite d'un traitement par l'adiponectine, les macrophages perdaient une partie de leur activité macrophagique et diminueraient leur production de TNF- α .¹⁹⁸

Adiponectine et athérogenèse

– L'adiponectine agirait plus directement sur l'athérogenèse, en inhibant l'adhésion des monocytes par une diminution de l'expression des molécules d'adhésion, en inhibant la transformation des macrophages en cellules spumeuses et en diminuant la migration des cellules musculaires lisses en réponse aux facteurs de croissance.^{178,199,200}

II.2.5.3.8 Les adipocytokines : molécules interactives

La mise en jeu des différentes adipokines produites par l'adipocyte est très complexe. En effet, ces substances n'interviennent pas indépendamment les unes des autres. Elles contrôlent mutuellement leurs expressions et présentent des effets synergiques ou antagonistes. Ainsi, l'IL-6 adipocytaire est capable d'inhiber la production de d'adiponectine. Au contraire, le TNF- α stimule l'expression d'IL-6. Les relations existant entre l'adiponectine et TNF- α sont particulières. Ces deux molécules exercent un contrôle négatif réciproque de leurs expressions et présentent des effets antagonistes par l'intermédiaire du facteur de transcription NF-kappa B. Ainsi, le TNF- α stimule la transcription de ce facteur qui participe à l'expression de molécules d'adhésion et de cytokines. L'adiponectine à l'inverse inhibe cette action du TNF- α .^{178,183}

II.2.6. Recommandations pratiques sur les facteurs de risques du MetS

II.2.6.1. Surpoids et obésité

En 1998, le surpoids et l'obésité ont été définis par une commission d'experts par un seul et même index, l'IMC (index de masse corporelle) compris entre 25 et 29,9 kg/m² et ≥ 30 kg/m², respectivement. L'obésité abdominale, définie par le tour de taille, ≥ 102 cm chez des hommes contre 88 cm chez des femmes, est identifiée comme étant particulièrement associée avec plusieurs des composants du MetS. Pour cette raison, le NCEP-ATP III a recommandé que l'obésité abdominale soit considérée comme un facteur de risque.

Les *directives sur l'obésité soulignent le besoin de perte de poids en utilisant les changements d'habitudes comportementales pour réduire l'excès d'énergie calorique et augmenter l'activité physique.

Plusieurs années d'études et d'expérience cliniques ont révélé plusieurs points clés sur la perte de poids et le management de la masse pondérale.

La première concerne le manque de discipline alimentaire, le suivi des régimes extrêmes étant rarement effectifs dans la production à long-terme de la réduction pondérale. De tels régimes alimentaires incluent des régimes faibles en calorie et des régimes riches en graisse ou faibles en hydrates de carbone. Plus effectifs et équilibrés pour une perte pondérale à long-terme, sont les régimes pauvres en énergie, consistant en une réduction journalière approximative de l'ordre de 500 à 1000 kcal (2100 à 4200 Kj). Le but réaliste pour la perte de poids est de réduire le poids corporel d'environ 7 à 10 % dans les 6 à 12 mois suivants.

*Débutée en 1972 et achevée en 2002, cette étude épidémiologique longitudinale (The Bogalusa Heart Study) avait pour objectif le suivi sur le plan cardiovasculaire de sujets, issus d'une communauté bi-raciale, depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte (<http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00005129>)

Le maintien de la perte pondérale à long-terme est mieux assuré quand une activité physique régulière est incluse dans le régime.

L'accent est mis sur les modifications de comportement pouvant induire les améliorations des habitudes alimentaires lors du régime (bien préciser le but, respect du planning de repas, les étiquettes d'emballages, consommation régulière, réduction quantitatives des portions, auto-contrôle, éviter de se goinfrer). De même, l'accent pourrait être placé sur le bénéfice du rapport social, le management du stress, et la valeur de l'exercice régulier. Bien que l'éducation personnelle soit correcte, elle demeure insuffisante, ainsi le rapport professionnel (assistance nutritionnelle) est souvent très utile.

II.2.6.2. L'inactivité physique ou sédentarité

Environ 70 % des américains peuvent être classés dans la catégorie sédentaire. En effet il a été montré qu'un exercice régulier ou la pratique de la gymnastique réduisent les facteurs de risques métaboliques et sont associés à une réduction du risque de développement de certaines maladies chroniques. Pour ces raisons, l'inactivité physique peut être considérée comme un contributeur important au développement du MetS.²⁰⁵ Les directives sur l'activité physique de base²⁰⁵ recommandent un exercice pratique régulier et modéré. Les recommandations quotidiennes sur le temps de pratique d'un exercice physique standard d'intensité modérée se situent au minimum autour de 30 minutes. De plus, une augmentation relative du niveau d'activité physique semble améliorer son effet bénéfique. Les suggestions qui pourraient aider à initier et à maintenir un exercice physique régulier incluent des temps relativement brefs de 10 à 15 minutes d'activité (marche rapide), la restriction des activités sédentaires pendant les temps de loisirs (comme la télévision et les jeux d'ordinateurs), l'achat d'équipements à domicile pour des exercices simples (tapis roulant), auquel s'ajoute un exercice régulier quotidien suivant l'emploi du temps (ex. marche rapide, faire du jogging, de la natation, du golf, du vélo ou un sport d'équipe), et plus encore faire un exercice individuel de façon autonome. Plus d'exercice (une heure par jour) constitue donc un moyen plus efficace pour le contrôle du poids. Considérant la relation avec l'inactivité physique, le management du MetS devrait inclure l'initiation au programme de l'activité physique régulière. Comme déjà mentionné, l'activité physique est une modalité associée au succès de perte de masse pondérale, et plus particulièrement à son maintien. Après plusieurs essais

cliniques, la combinaison de perte du poids et avec augmentation de l'activité physique a été proposée pouvant réduire de moitié la progression de nouveaux cas de diabète de type 2 sur une période de plusieurs années chez des personnes pré-diabétiques, caractérisés par une intolérance (IGT) au glucose. Si cette combinaison peut réduire le risque de MCV, il n'en demeure pas moins que cela n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés ; toutefois, les données épidémiologiques sont concluantes, et les effets favorables de perte du poids et de l'exercice physique sur les facteurs de risques de MCV fournissent une justification pour leur recommandation, comme celle d'un régime, qui réduit le risque cardiovasculaire.

II.2.6.3. Les modifications diététiques

Les recommandations du NCEP-ATP III pour la composition de régimes alimentaires des patients présentant un MetS coïncident avec des recommandations générales.²⁰⁶ Ces directives appellent à une faible consommation d'acides gras saturés, acides gras *trans*, cholestérol ; à une faible consommation de sucre ; et à une consommation considérable de fruits et légumes et d'un nombre important de graines. Une question importante peut se poser, celle de savoir si les patients présentant un MetS pourront réellement bénéficier des modifications relatives à une augmentation de l'apport d'acides gras insaturés. Beaucoup de régimes riches en hydrates de carbone peuvent accentuer la dyslipidémie athérogénique, et le facteur de risque pourrait être réduit par des substitutions iso-calorimétriques d'acides gras insaturés. En termes cliniques, la dyslipidémie athérogénique induite par un régime alimentaire, reste cependant mal déterminée. Récemment, de petits essais cliniques, portant sur un faible nombre de sujets ont indiqué que l'amélioration d'une dyslipidémie athérogénique par l'augmentation de la consommation d'acides gras insaturés est relativement faible par comparaison avec les recommandations de régimes diététiques standards.²⁰⁶

II.2.6.4. Le Diabète de type 2

L'évolution des connaissances sur le diabète de type 2 a orienté l'approche thérapeutique du contrôle de la glycémie et de l'insulinémie vers une stratégie de correction du risque global, associant dyslipidémie, hypertension et hypercoagulabilité. En raison de la place de l'insulinorésistance dans la pathologie du diabète de type 2, des interventions visant à restaurer la sensibilité périphérique à l'insuline sont très attractives. Parmi les antidiabétiques, l'acarbose abaisse l'hyperglycémie postprandiale et a démontré son efficacité à réduire la survenue d'infarctus du myocarde, de même que l'incidence à l'hypertension.²⁰⁷ Les sulfonylurées stimulent la sécrétion d'insuline pancréatique, mais exposent des patients à un risque d'hypoglycémie. De son côté, la metformine réduit la production hépatique de glucose et cible l'insulinorésistance sans effet de prise de poids ; malgré certains effets secondaires (acidose lactique, notamment),²⁰⁸ la metformine utilisée en monothérapie ou en combinaison est un *blockbuster* souvent proposé en première intention. Enfin, les glitazones modifient la physiologie des tissus adipeux, et donc le métabolisme des acides gras et des hydrates de carbone au niveau du muscle squelettique et du foie; elles préservent la fonctionnalité des cellules β de Langerhans et exercent des effets vasculoprotecteurs.^{209,210} Au delà de l'amélioration de la résistance à l'insuline et de leur capacité à moduler les biomarqueurs du diabète de type 2, les effets bénéfiques du glitazone sur la dyslipidémie et le fonctionnement de l'endothélium vasculaire contribuent à diminuer l'athérogenèse et, potentiellement, les manifestations cliniques qui lui sont associées (résultats de l'étude Proactive avec la pioglitazone). En revanche les glitazones stimulent la prise de poids (il faut toutefois examiner précisément l'adipogenèse, et comparer ses localisations abdominales ou sous-cutanées, ainsi que le développement d'œdème), et un traitement avec la rosiglitazone peut s'accompagner d'une détérioration du profil lipidique.²¹¹

II.2.6.5. La dyslipidémie athérogénique

Associée à des modifications de styles de vie, l'utilisation de plusieurs drogues alternatives peut être envisagée chez des patients ayant une dyslipidémie athérogénique. Selon le NCEP-ATP III, une explication partielle reposerait sur le fait que le LDL-c est considéré comme la première cible dans des thérapies à visé hypo-lipidique. Les statines peuvent

réduire toutes les apo-lipoprotéines contenant les lipoprotéines-B et souvent peuvent satisfaire le but du NCEP-ATP III pour le LDL-c.²¹² Plusieurs essais cliniques ont confirmé les bénéfices de la thérapie des statines. Les fibrates améliorent tous les composants de la dyslipidémie athérogénique et apparaissent réduire le risque de MCV.²¹² Leur utilisation combinée avec les statines est particulièrement attractive. Cependant, les fibrates et les statines présentent tous les risques de déterminer une myopathie, et quand ils sont utilisés ensemble, ce risque de myopathie est largement augmenté.²¹³ La littérature contient plusieurs rapports isolés de myopathie sévère se produisant à partir de la combinaison avec des statines et du gemfibrozil. Plus tard une évidence récente indiquera que la gemfibrozil interfère avec le catabolisme des statines dans le foie, qui peut augmenter ses niveaux plasmatiques, prédisposant ainsi à la myopathie. Le Fénofibrate n'interfère pas avec le catabolisme des statines et ainsi pourrait être utilisé sans risque dans la thérapie de combinaison. L'acide nicotinique possède des caractéristiques similaires à celles des fibrates, et la combinaison de l'acide nicotinique et des statines est encourageante. L'acide nicotinique est spécialement efficace pour augmenter les niveaux de HDL-cholestérol, mais des doses élevées peuvent augmenter les niveaux de glucose plasmatique. Si l'acide nicotinique est utilisé chez des patients diabétiques, sa dose devrait être maintenue relativement faible suivant une posologie de 1 à 2 g par jour.

II.2.6.6. L'hypertension

Le septième rapport du comité national de prévention, de détection et du traitement d'hypertension (JNC7)²¹⁴ a introduit une nouvelle catégorie de « pré-hypertension » (120 - 139/80 – 89 mmHg), dans la reconnaissance du fait que ces valeurs représentent déjà un risque de MCV. Un accord de reconnaissance avec le NCEP-ATP III ajoute ainsi cette valeur de pression artérielle ($\geq 130 / \geq 85$ mmHg) à la liste des facteurs de risque du MetS. Chez des personnes présentant une hypertension supérieure à 140/90 mm Hg, les thérapies sont nécessaires suivant les recommandations du JNC7. Chez des patients susceptibles au diabète, les drogues antihypertensives peuvent être introduites pour de plus faibles pressions ($\geq 130 / \geq 80$ mmHg). Aucun agent antihypertenseur particulier n'a été identifié comme étant préférable pour des patients hypertendus présentant également un MetS. Les diurétiques et les β -bloquants à fortes doses peuvent envenimer la résistance à l'insuline et la dyslipidémie athérogénique. Pour les diurétiques thiazides, les doses pourraient être maintenues à des

niveaux relativement faibles selon les recommandations du JNC7. Les β -bloquants sont cardioprotecteurs des patients définis comme souffrant de MCV et sont dépourvus de contre-indications pour le diabète de type 2. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine sont des drogues antihypertensives utiles, et certains essais cliniques suggèrent qu'ils apportent plus de bénéfices que d'autres thérapeutiques chez des patients diabétiques. Actuellement, la majorité des essais cliniques indique que la réduction des risques associés aux antihypertenseurs est uniquement le résultat d'une baisse de la pression artérielle.

II.2.6.7. La résistance à l'insuline et l'hyperglycémie

La possibilité que les drogues qui réduisent la résistance à l'insuline puissent retarder le déclenchement du diabète de type 2, et réduire le risque de MCV quand le cas du MetS est avéré, suscite un intérêt grandissant. Le programme de prévention du diabète a montré que l'administration de metformine chez des patients pré-diabétiques peut allonger le délai de développement du diabète de type 2. Les données d'utilisation du troglitazone thiazolinone suggèrent un effet similaire, mais cette drogue a été cantonnée à certaines utilisations cliniques. Bien que la résistance à l'insuline soit associée à l'augmentation du risque de MCV, il n'a pas été démontré que le metformine, ni les thiazolidinones actuellement sur le marché puissent réduire le risque de MCV chez ceux qui ont le MetS, le pré-diabète, ou du diabète de type 2 avéré. Ainsi, il est donc inutile de recommander ces médicaments pour autre chose que leur action de baisse de glucose.

La présence du MetS chez des patients souffrant de diabète de type 2 détermine un risque particulièrement élevé de MCV. Dans ce cas, les traitements appropriés pour la dyslipidémie et pour l'hypertension sont essentiels. Le choix des traitements associés aux changements de styles de vie pour atteindre l'objectif glycémique dépend du jugement clinique.

II.2.6.8. Le statut pro-thrombotique

Le statut pro-thrombotique des patients ayant le MetS est caractérisé par des élévations de fibrinogène, de PAI-1, et d'autres facteurs de coagulation. Cependant, ces paramètres ne sont pas mesurés en routine dans la pratique clinique. Ce risque d'évènements thrombotiques peut être réduit par le traitement à l'aspirine. L'association de cardiologie américaine (AHA) recommande actuellement d'utiliser la prophylaxie par l'aspirine chez des patients ayant 10 ans de risque de MCV présentant un score supérieur ou égal à 10 % suivant l'échelle de risque de Framingham.²¹⁵ Cette recommandation s'applique également aux patients présentant le MetS avec un score de risque de MCV supérieur ou égal à 10 %.

II.2.6.9. Le statut pro-inflammatoire

Cette condition est caractérisée par une élévation de cytokines, TNF- α , et IL-6, ainsi que par des élévations de CRP et de fibrinogène. La mesure de CRP est un moyen pratique pour évaluer la présence du statut inflammatoire. Les niveaux de CRP tendent à être plus élevés que la normale chez des patients ayant le MetS. Une élévation de CRP (≥ 3 mg/l) est un facteur de risque émergent pour les MCV. L'AHA et le Centre de Contrôle et de prévention des maladies (CDC),²¹⁵ ont récemment émis des directives de mesures de CRP en pratique clinique. Le test pourrait être limité aux mesures individuelles pour des risques intermédiaires suivant le score de Framingham, exemple ceux qui ont un risque de MCV à 10 ans autour de 10 à 20 %. Le but du test de CRP chez des patients de risque intermédiaire est de trouver ceux qui ont des niveaux élevés de CRP. Les conséquences pratiques d'évaluation du risque de ce groupe pourraient être accrues par les thérapies de styles de vie, par l'administration de faibles doses d'aspirine pour diminuer les niveaux de LDL-c. Les directives de L'AHA et de CDC insistent sur le fait que le test de CRP soit classé dans une catégorie optionnelle basée sur le jugement clinique plutôt qu'une recommandation de routine parce que l'ampleur de son pouvoir prédictif est indépendante et demeure incertaine.²¹⁶

II.2.7. Nouvelles approches thérapeuthiques

II.2.7.1. PPAR

Les fibrates et les glitazones sont des agonistes des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxisomes (PPAR), respectivement des sous-types α et γ . Les trois isoformes, α , γ et δ des PPAR sont des facteurs de transcription agissant sur les lipides et les acides gras ; leur modulation régule de nombreux gènes directement impliqués dans le métabolisme des acides gras, des lipoprotéines et des hydrates de carbone, ainsi que l'activité d'autres facteurs nucléaires impliqués dans des processus inflammatoires et prothrombotiques. Au delà des deux classes disponibles dotées d'effets métaboliques et vasculoprotecteurs, de nombreux ligands PPAR présentant un spectre d'activité élargi sont en développement.^{217,218}

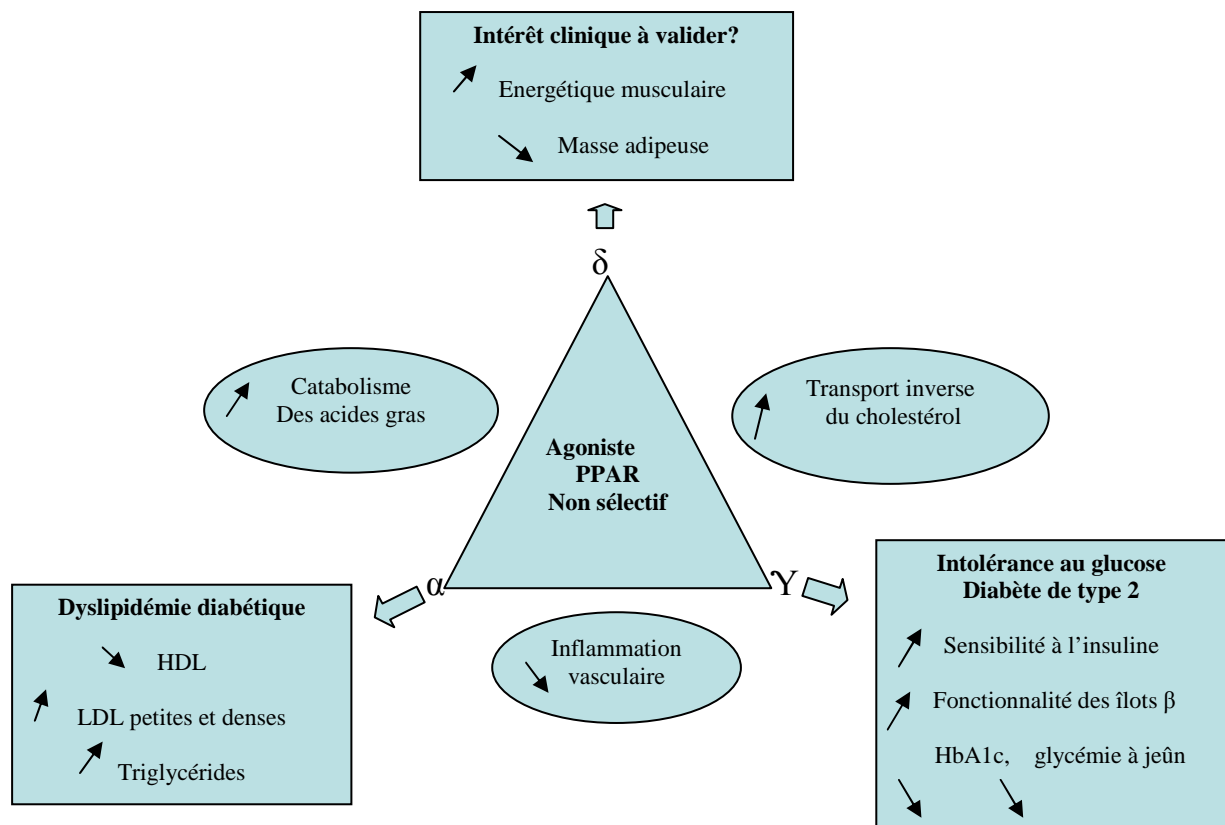


FIGURE II.19. Agonistes de PPAR α γ δ , une triade pour traiter les facteurs de risque du MetS. Un agoniste PPAR non sélectif d'un sous-type peut corriger les troubles lipidiques par ces propriétés PPAR α activatrices, les troubles glucidiques par ses propriétés PPAR γ activatrices, et exercer des effets vasculoprotecteurs par cet agonisme dual PPAR α et γ . L'agoniste PPAR δ pourrait contribuer à augmenter l'énergétique musculaire et diminuer la masse adipeuse. D'après *Junquero D et collègues, 2005.*²¹⁹

Conceptuellement, des agonistes des PPAR $\alpha\gamma$ exerceraient des effets simultanés sur les dyslipidémies, l'insulinorésistance et l'hyperglycémie, tandis que des pan-agonistes PPAR $\alpha\gamma\delta$ renforceraient les propriétés hypolipémiantes de l'activation PPAR α et corrigeraient la surcharge pondérale grâce à l'activation de PPAR δ .²²⁰ Ces combinaisons d'affinité pourraient en outre compenser certains effets secondaires dus à l'activation du sous-type particulier, et éviter certaines interactions médicamenteuses.

II.2.7.2. Endocannabinoïdes

Les effets de la marijuana sur la stimulation de l'appétit ainsi que la pharmacologie des cannabinoïdes ont suggéré la possibilité d'applications thérapeutiques bien avant la découverte des récepteurs spécifiques impliqués dans les effets du delta 9-THC (tetrahydrocannabinol).²²¹ Deux récepteurs humains ont été clonés : CB1, exprimé au niveau central, et CB2, exprimé dans les cellules immunitaires et dans le système nerveux central ; le récepteur CB1 est impliqué dans la régulation de l'appétit, et l'administration du delta 9-THC entraîne une hyperphagie chez les rongeurs et les humains. Les propriétés anti-inflammatoires du delta 9-THC et la détection de récepteur CB2 dans des plaques d'athérosclérose chez l'homme suggèrent l'intérêt d'un antagoniste du récepteur CB2 dans le traitement de l'athérosclérose.²²²

La découverte du rimonabant,²²³ premier cannabinoïde antagoniste du récepteur CB1, a permis de mieux comprendre la pharmacologie du système endocannabinoïde et son rôle dans la physiopathologie de l'obésité et de l'addiction. Le rimonabant possède une activité anorexique en aigu, mais également à long-terme, entraînant une diminution du poids corporel : les études de *phase III RIO-North America* et *RIO-Europe*, réalisées sur deux ans,²²⁴ montrent qu'il réduit le poids corporel et améliore les profils lipidiques (augmentation du HDL-cholestérol et diminution des triglycérides) et glucidiques (augmentation significative de la sensibilité à l'insuline). Ainsi, durant la première année, le nombre de sujets présentant un MetS a chuté de 50 % chez des patients traités avec le rimonabant à la dose de 20 mg/j. De plus, des études statistiques suggèrent que la réduction des facteurs de risques du MetS par le rimonabant n'est pas la seule conséquence d'une perte de poids, mais provient également de l'antagoniste du récepteur CB1 au niveau périphérique (musculaire squelettique, tissu adipeux...). Enfin, les résultats préliminaires de l'étude *Stratus-US*²²⁴ indiquent que le

rimonabant double la proportion de patients cessant de fumer et réduit la prise de poids corporel consécutive à l'arrêt chez les sujets obèses ou en surcharge pondérale.

II.2.7.3. Inducteurs de HDL-c

Le HDL-c représente une cible thérapeutique potentielle en raison de certaines données épidémiologiques disponibles (une élévation de 1mg/dl réduit le risque cardiovasculaire de 2 à 3 %), du rôle des différentes particules HDL-c dans les processus d'efflux de cholestérol via entre autre le transporteur ABCA1 (*ATP Binding Cassette A1*), de l'élucidation des mécanismes du transport inverse de cholestérol et, enfin, des propriétés vasculoprotectrices des HDL-c.²²⁵ Une preuve du concept est apportée par l'étude réalisée avec le complexe ApoA-1 Milano/phospholipides administré par voie intraveineuse chez des sujets présentant un syndrome coronarien aigu :²²⁶ la réduction du volume des plaques d'athérome au bout de cinq semaines souligne l'intérêt de l'injection parentérale ou de l'absorption orale de particules synthétiques mimétiques apoA-1, qui pourraient agir comme accepteurs de cholestérol à court-terme, et celui de HDL-c. Les fibrates augmentent le HDL-c de 10 à 20 % en induisant notamment la synthèse d'apoA-1, et l'acide nicotinique peut élever jusqu'à 30 % les concentrations de HDL-c via une diminution de leur catabolisme et de la synthèse hépatique de VLDL-c.

Néanmoins, de nouvelles stratégies ayant une efficacité supérieure sont à l'étude, notamment celles testant des inhibiteurs de CETP (protéine de transfert des esters de cholestérol), qui élèvent de façon impressionnante (de 30 à 100 %) le HDL-c en bloquant l'élimination des esters de cholestérol des HDL-c vers les lipoprotéines riches en apoA.

II.3. Conclusion sur le MetS

Le MetS, défini par la conjonction de plusieurs anomalies métaboliques et cliniques chez un même individu, est en augmentation considérable à l'échelle mondiale. Chacune des composantes classiques, la résistance à l'insuline, l'obésité viscérale abdominale, la dyslipidémie, l'augmentation de la pression artérielle favorisent l'athérogenèse et un risque cardiovasculaire accru. Par son action directe sur ces composantes, mais également par le biais de la sécrétion de différentes hormones ou cytokines (PAI-1, système rénine-angiotensine, résistine, adiponectine, protéines pro-inflammatoires), l'adipocyte joue un rôle important avec l'insulino-résistance dans la genèse des complications associées au MetS, au premier rang desquels le diabète de type 2 et le risque cardiovasculaire.

Si l'obésité viscérale et la graisse ectopique, en particulier dans le foie, avec l'insulino-résistance qu'elles entraînent, sont les causes vraisemblables du MetS, il faut cependant remarquer que tous les individus obèses ne développent pas le MetS. A cet effet, un sous effectif de la population est susceptible d'exacerber des composantes importantes du MetS en présence d'un déséquilibre énergétique. Plusieurs facteurs apparaissent dans ce sens contribuer à cette susceptibilité individuelle, spécialement par prédisposition génétique et par la force de l'âge. Certains groupes ethniques sont particulièrement susceptibles à ce syndrome.

Le principal intérêt du concept du MetS est de désigner un substratum physiopathologique commun à de nombreux facteurs de risque. La résistance à l'insuline est une caractéristique commune à plusieurs des composants du MetS, et quelques investigateurs croient qu'elle joue un rôle pathologique clé. Bien que la susceptibilité génétique soit essentielle, le MetS est relativement rare en absence de l'obésité et d'inactivité physique. Pour cette raison, les modifications de styles de vie conduisant à une perte pondérale et à une augmentation de l'activité physique représentent la première étape de thérapie clinique du MetS. Les conséquences pratiques cliniques de ces deux facteurs sont largement établies. Cesser de fumer est à cet effet prédominant. Le but réaliste pour des personnes en surpoids ou obèses, est de réduire le poids corporel d'environ 7 à 10 % au delà d'une période de 6 à 12 mois. La réduction du poids pourrait être combinée avec au minimum une activité physique quotidienne d'intensité modérée pendant 30 min. La thérapie nutritionnelle appelle à une

baisse de consommation d'acides gras saturés, acides gras *trans*, et du cholestérol ; d'une faible consommation de sucres ; et d'une consommation importante de fruits et légumes, et de graines de toute sorte. Eviter des régimes extrêmes riches en hydrates de carbone et en graisse.

De plus, il est reconnu que lorsque les influences génétiques sont particulièrement fortes ou lorsque les modifications de styles de vie n'arrivent pas à réduire le risque suffisamment, une thérapie alternative à base de médicaments peut être nécessaire pour obtenir le but visé. Une attention particulière doit être donnée dans le control adéquat d'autres facteurs de risque majeurs de MCV, comme le tabagisme, une hypertension, des niveaux élevés de LDL-c, et la présence du diabète de type 2.

Il existe des thérapies standards pour chaque forme de MetS. L'utilisation de thérapies combinant fibrates ou acide nicotinique plus statines est attractive pour les patients présentant un MetS avec dyslipidémie athérogénique, l'efficacité des statines seules n'est pas documentée au vu des essais cliniques. L'aspirine à faibles doses pour modifier le statut pro-thrombotique et pro-inflammatoire est justifiée chez des patients à risque intermédiaire ou à très haut risque. Le contrôle de la résistance à l'insuline chez des diabétiques n'a pas encore été montré réduire le risque de MCV, par conséquent, il ne peut pas être recommandé dans ce contexte.

Le NCEP-ATP III a introduit le MetS dans les directives cliniques pour réduire le risque de MCV en complétant la simple thérapie de baisse de LDL-c. D'autres directives cliniques semblables sont ainsi centrées sur le besoin d'une attention clinique supplémentaire à l'égard du MetS.

CHAPITRE III

SYNDROMES D'APNEES DU SOMMEIL

III. SYNDROMES D'APNEES DU SOMMEIL (SAOS)

III.1. Introduction

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est caractérisé par la répétition d'épisodes d'obstructions partielles ou totales des voies aériennes supérieures pendant le sommeil. Cette occlusion conduit à une diminution de la saturation en O₂ et à une fragmentation du sommeil. La sévérité du SAOS est mesurée par l'indice d'apnées-hypopnées (IAH), correspondant au nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil. Plus cet indice est élevé, plus les symptômes sont sévères. Un IAH < 5 événements par heure reflète une situation normale, un IAH entre 5 et 15 un SAOS léger, entre 15 et 30 un SAOS modéré et ≥ à 30 un SAOS sévère. Le SAOS se caractérise par des symptômes nocturnes, tels que le ronflement, un sommeil non réparateur, des pauses respiratoires perçues par le conjoint, ainsi que par une somnolence diurne. En plus des conséquences délétères comme la somnolence diurne et les « déficits » cognitifs, le SAOS est également associé à une augmentation du risque cardiovasculaire. Les patients SAOS présentent fréquemment une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque, et développent de l'athérosclérose. Cependant, les mécanismes par lesquels le SAOS affecte le système cardiovasculaire sont peu connus. De nombreux « indices » suggèrent que la composante « hypoxie intermittente » (HI) est incriminée dans la physiopathologie du SAOS. Les effets du stimulus d'HI sur les réponses physiologiques semblent cumulatifs. Le caractère aigu ou chronique de l'exposition détermine la nature de la réponse : protectrice ou délétère.²²⁷ Dans le cadre du SAOS, l'HI est chronique (HIC) et de ce fait engendre des effets délétères.

III.2. Rappels historiques

En 1956, *Burwell et collègues*,^{228,229} ont décrit sous le nom de « syndrome de Pickwick » un nouveau tableau clinique, associant obésité, cyanose, polyglobulie, hypoventilation alvéolaire et insuffisance cardiaque. Près de dix ans plus tard, *Gastaut et collègues*.²³⁰ ainsi que *Jung et Kühlo*²³¹ ont montré la présence d'apnées répétées au cours du sommeil de malades « pickwickien ». Rapidement, il apparut que de telles apnées s'observaient chez des malades qui n'avaient pas le tableau clinique décrit par *Burwell et collègues*.²²⁸ et la notion de « syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) » s'individualisait, notamment sous l'impulsion de *Guilleminault et collègues*.²³² On sait aujourd'hui que ce syndrome est particulièrement fréquent et qu'il joue un rôle déterminant dans de nombreux aspects de la pathologie.

De plus, le cadre pathologique s'est élargi, d'une part avec l'accent mis sur les hypopnées, dès les descriptions les plus anciennes, formalisées par *Gould et collègues*.²³³ qui ont proposé le terme de « SAOS ». Plus récemment a émergé la notion d'un « syndrome de résistance des voies aériennes supérieures », où la seule traduction de l'anomalie de perméabilité des voies aériennes supérieures au cours du sommeil est une augmentation de l'effort respiratoire sans diminution ni d'interruption du flux ventilatoire.²³⁴

III.3. Signes cliniques

Le diagnostic du SAOS repose sur un tableau clinique, souvent très évocateur, pour peu que le clinicien pense à poser quelques questions qui ne font malheureusement pas partie de « l'interrogatoire du malade » traditionnellement enseigné. Aucune combinaison de signes clinique ne peut servir de test fiable.²³⁵

Deux manifestations dominent le tableau clinique : l'une diurne, la somnolence, l'autre nocturne, le ronflement.

III.3.1. Manifestations diurnes

La somnolence diurne peut prendre des degrés très divers. Elle peut se limiter à une facilité d'endormissement dans des situations non stimulantes (lecture, tâches répétitives, conduite automobile monotone...). Elle peut être majeure, survenant en cours d'activité, compromettant la vie conjugale, sociale et professionnelle.²³⁶ Son évaluation nécessite un interrogatoire soigneux, précisant les circonstances et la fréquence des endormissements intempestifs.²³⁷

Les autres manifestations diurnes sont moins évocatrices, mais importantes à connaître car elles peuvent être des circonstances de diagnostic. Il s'agit de céphalées typiquement matinales, cédant à la « mise en train » après le lever, observées dans environ 20 % des cas, mais dont la spécificité est discutée.²³⁸ Des perturbations des fonctions intellectuelles sont fréquentes, comportant des difficultés de concentration et des troubles de la mémoire,²³⁹ parfois au premier plan, associées à des modifications des potentiels évoqués endogènes.²⁴⁰ Des troubles de la personnalité, initialement décrits, sont plus discutés.²³⁹

Parfois, c'est une complication du SAOS qui ouvre la scène clinique : insuffisance cardiaque, angor, décompensation cardio-respiratoire.

III.3.2. Manifestations nocturnes

Le ronflement est en général particulièrement sonore, souvent ancien. Il dérange l'entourage qui parfois observe qu'il est interrompu de façon répétée par des arrêts respiratoires ; la reprise respiratoire s'accompagne alors d'un ronflement particulièrement bruyant. Une polyurie nocturne²⁴¹ est plus fréquente qu'une énurésie, classiquement décrite.²³²

D'autres manifestations nocturnes : sudations, agitation, somniloquie, somnambulisme, éveils avec confusion et comportement automatique, contribuent à perturber le sommeil de ces patients et de leur entourage.

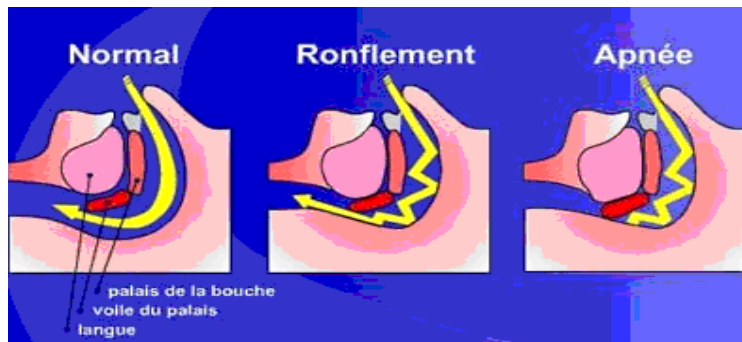


FIGURE III.1. La structuration des voies aériennes respiratoires lors du ronflement et des apnées obstructives. Une apnée est définie par l'arrêt du flux aérien durant plus de 10 secondes, cet arrêt pouvant être d'origine centrale (absence de commande respiratoire), obstructive (obstruction des voies aériennes supérieures avec persistance des efforts ventilatoires) ou mixte (c'est-à-dire avec des épisodes d'apnée d'origine centrale et obstructive). Au cours des apnées obstructives, la contraction des muscles respiratoires est incapable de faire entrer l'air dans les poumons du fait de l'obstruction des voies aériennes supérieures. Les apnées peuvent s'accompagner de micro-éveils. Il n'existe aucun consensus sur la définition des hypopnées. La recherche de la survenue d'hypopnées suppose une mesure quantitative, et non plus seulement qualitative, de la ventilation. A ce jour, la définition la plus utilisée est une diminution de la ventilation (du flux aérien) d'au moins 50 % pendant au moins 10 secondes, diminution associée à une désaturation artérielle en oxygène d'au moins 4 %. Les hypopnées peuvent aussi s'accompagner de micro-éveils. On calcule alors un index d'apnées-hypopnées, soit le nombre d'apnées et d' hypopnées par heure de sommeil : $IAH = (\text{Nombre d'apnées} + \text{Nombre d'hypopnées}) / \text{Durée du Sommeil (mn)} \times 60$

III.3.3. Récapitulatif des symptômes diurnes et nocturnes rencontrés dans le SOAS

| Symptômes diurnes | Symptômes nocturnes |
|--|---|
| Somnolence | Ronflement |
| Impression de sommeil non réparateur | Arrêts respiratoires remarquables par l'entourage |
| Fatigabilité | Sommeil agité |
| Céphalées matinales | Polyurie nocturne |
| Troubles de la mémoire et de l'attention | Sueurs nocturnes |
| Baisse des performances intellectuelles | Réveils en sursaut avec sensation d'étouffement |
| Troubles de la libido (impuissance) | Eveils avec confusion et comportement automatique |
| Troubles de l'humeur | Somnambulisme |
| Troubles du comportement | |
| Troubles de l'acuité auditive | |

III.3.4. Hypopnées et apnées

Les critères de description initiaux des apnées centrales, obstructives et mixtes, tels que proposés par *Gastaut et collègues*.²³⁰ ont été largement repris et acceptés : au cours des apnées centrales l'effort ventilatoire est interrompu, alors qu'il persiste au cours des apnées obstructives ; les apnées mixtes débutent comme une apnée centrale et se terminent comme une apnée obstructive.

Durant certaines apnées, on observe des expirations répétées sans inspiration, décrites sous le nom de phénomène de valve car elles traduisent la faculté des voies aériennes supérieures de s'ouvrir sous l'effet d'une pression expiratoire et son collapsus sous l'effet de la dépression inspiratoire.

La définition des hypopnées est plus délicate, puisqu'elle est essentiellement dépendante de la nature de l'information obtenue. Lorsqu'une information quantitative sur la ventilation est disponible, une hypopnée se définit très simplement par une diminution de la ventilation au-dessous d'un certain seuil, habituellement fixé à 50 % de la ventilation de veille ou de la ventilation stable précédant l'épisode.

Par définition, on retient pour quantifier la pathologie les hypopnées ou apnées durant au moins 10 secondes. Bien que cette définition soit très largement acceptée, il ne faut pas

méconnaître son caractère arbitraire. Les apnées ont couramment des durées de 30 à 40 secondes en sommeil lent et supérieures à 60 secondes en sommeil paradoxal. Les apnées les plus longues peuvent dépasser 3 minutes.

III.4. Prévalence du SAOS

La prévalence du SAOS aux Etats-Unis a été évaluée chez l'homme à 4 % et chez la femme à 2 % avec un maximum entre 40 et 60 ans. Elle est estimée, aux Etats-Unis, à 24 % chez l'adulte masculin et à 9 % chez l'adulte féminin ; plus de 20 millions d'Américains sont atteints du SAOS à des degrés différents et parmi eux, 6 millions nécessiteraient un traitement.²⁴² Le SAOS serait responsable de 38 000 morts par an aux Etats-Unis.²⁴²

Toutefois, 80% des patients atteints du SAOS ne sont pas diagnostiqués.²⁴³

Des études européennes retrouvent des prévalences comprises entre 0,2 p.cent et 5 p.cent chez des sujets de 30 à 69 ans.²⁴⁴

Dans une étude, *Lavie P* décrit la prévalence des troubles respiratoires du sommeil.²⁴⁵ Pour un IAH supérieur à 10, la prévalence se situe entre 10 % dans une population australienne de 45 à 65 ans²⁴⁶ et 0,9 % chez des israéliens de plus de 21 ans.^{247,248} Il y a une prévalence de 2,9 % chez des sujets sains de 60 à 69 ans, de 33,3 % pour la tranche d'âge de 70-79 ans et de 39,5 % chez des sujets sains de plus de 80 ans en utilisant un seuil d'apnées d'IAH bas supérieur ou égal à 5.

Plus précisément, *Bearpark et collègues*.²⁴⁶ dans une population de 294 hommes sains âgés de 40 à 65 ans, décrivent une prévalence de troubles respiratoires de 26 %, tandis que seulement 3 % des sujets présentaient à la fois des troubles respiratoires et une somnolence diurne. De la même façon, *Young et collègues*.²⁴⁹ montrèrent, chez des sujets de 30 à 60 ans, une prévalence de troubles respiratoires du sommeil de 9 % chez des femmes et de 24,9 % chez les hommes (IAH \geq 5) tandis que seulement 2 et 4 % respectivement présentaient les signes « standards » d'une apnée du sommeil (hypersomnolence diurne).

Une autre étude en 1977 portant sur 1360 sujets, hommes et femmes, de plus 18 ans, a estimé la prévalence de l'apnée du sommeil (définie ici par oxymétrie anormale, une somnolence diurne excessive et un ronflement sévère) de 0,8 % chez des femmes et de 2,2 % chez les hommes.²⁵⁰

Les troubles respiratoires du sommeil sont donc fréquents dans une population adulte normale. Les apnées du sommeil, c'est à dire des troubles respiratoires associés à une somnolence diurne excessive, est relativement présente dans la population générale à l'échelle

mondiale. Il est toutefois difficile de comparer les études entre elles, étant donné que la valeur seuil de l'IAH définissant une apnée du sommeil peut être fixée à 5, 10, 15 ou 30 événements par heure, selon les études et les recommandations.

III.5. Polygraphie du sommeil

L'enregistrement polygraphique du sommeil est un examen onéreux par l'investissement en matériel qu'il nécessite, par la longue durée de sa réalisation (nocturne) et de son interprétation.

La polygraphie à l'inverse d'une polysomnographie, au cours du sommeil analysera la ventilation et ses répercussions immédiates, ainsi que le comportement du dormeur.

III.6. Polysomnographie : analyse des stades du sommeil

Le contrôle de la ventilation est très différent au cours du sommeil lent et du sommeil paradoxal, la signification des modifications de la ventilation ne peut être correctement appréciée que lorsque l'on connaît l'état de sommeil pendant lequel ils se produisent. De même, l'appréciation de la gravité d'un SAOS nécessite des informations sur la fragmentation du sommeil ; il faut également pouvoir reconnaître le sommeil paradoxal, puisque c'est au cours de cet état que les apnées sont habituellement les plus prolongées et l'hypoxémie la plus sévère.

Les critères d'analyse standardisés des différents stades du sommeil, élaborés par *Rechtschaffen et collègues*,²⁵¹ généralement acceptés recommandent le scorage des tracés de sommeil par « période » de 20, 30 ou 40 secondes, voire davantage. Ce type de scorage est mal adapté à la description des perturbations du sommeil au cours du SAOS où durant une période de 20 secondes peuvent survenir plusieurs changements de stade de sommeil. L'introduction d'un scorage séparé des micro-éveils ou d'une analyse plus fine des stades de sommeil devrait permettre de pallier cette insuffisance.

Il est possible que l'analyse automatique informatisée permette d'obtenir des informations plus précises que celles recommandées par *Rechtschaffen et collègues*,²⁵¹ Dans leur état de développement actuel, ces systèmes d'analyse automatique se montrent adaptés à l'analyse de sommeil relativement peu perturbé, mais aucun système n'a encore fait sa preuve dans l'analyse du sommeil aussi perturbé qu'au cours du SAOS.

L'existence d'un parallélisme strict entre les modifications du niveau de vigilance et les modifications de la ventilation est clairement démontrée. L'endormissement s'accompagne d'une diminution de l'amplitude ventilatoire qui aboutit plus ou moins rapidement à un arrêt de la respiration plus ou moins prolongé. La reprise ventilatoire s'accompagne d'une modification de l'électroencéphalogramme indiquant un allègement du sommeil ou le plus souvent un éveil. Cet éveil est habituellement bref, durant quelques secondes, marqué par la réapparition d'une activité alpha souvent masqué par la présence d'« artéfacts » électromyographiques. Ces éveils ne sont en général pas perçus par les malades qui, habituellement, ne se plaignent pas de la qualité de leur sommeil. L'endormissement suivant est à nouveau associé à une apnée et ce cycle se répète de façon stéréotypée, tout au long de la nuit.

Le sommeil est désorganisé, constitué essentiellement de sommeil lent léger. Lorsque les éveils sont comptabilisés indépendamment de leur durée, incluant les micro-éveils, leur nombre est fréquemment de plusieurs centaines au cours d'une nuit. Il arrive que certains malades ayant des SAOS moins sévères puissent atteindre les stades de sommeil lent profond 3-4 ; dans ce cas, la succession des apnées cède la place à une ventilation continue, souvent associée à un ronflement et une élévation des pressions œsophagiennes inspiratoires, témoignant de l'augmentation de la résistance des voies aériennes supérieures. Ces périodes de sommeil lent profond stable sont en général observées en décubitus latéral.

Le sommeil paradoxal est fragmenté comme le sommeil lent,²⁵² avec toutefois une différence : comme les apnées sont généralement plus prolongées en sommeil paradoxal, les périodes de sommeil paradoxal entre deux éveils sont plus longues. L'éveil qui termine cette apnée est souvent suivi d'un retour en sommeil lent, faisant « avorter » l'épisode de sommeil paradoxal.

Cette relation entre modifications du sommeil et de la ventilation connaît cependant une certaine variabilité dans le temps. Souvent en début de nuit, les modifications ventilatoires sont moins marquées, se réduisant à des hypopnées ou des apnées de durée relativement brève et ce n'est qu'après un certain temps d'apnées que l'on observe des épisodes apnéiques plus prolongés.²⁵³ Pour cette raison, les enregistrements de durée brève risquent de donner une fausse idée de la sévérité du SAOS.

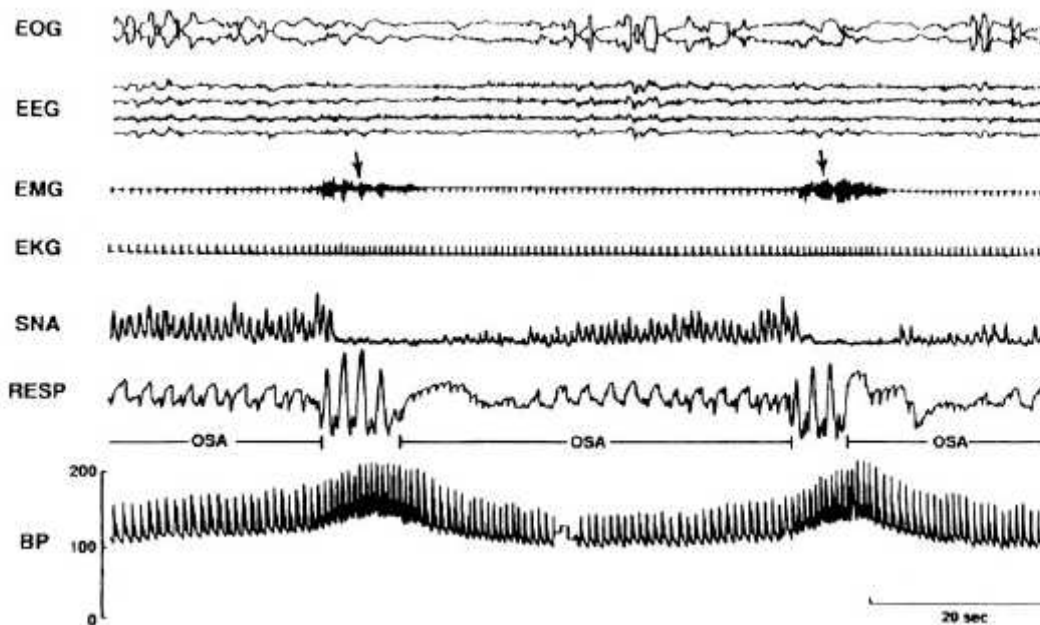


FIGURE II.1. Enregistrements polysomnographiques conjugués de l'électrooculogramme (EOG), de l'électroencéphalogramme (EEG), de l'électromyogramme (EMG), de l'électrocardiogramme (EKG ou ECG), de l'activité du nerf sympathique (SNA) et de la pression artérielle (PA) durant le sommeil profond des mouvements oculaires rapides du patient atteint du SAOS. D'après Somers VK et collègues.²⁵⁴

III.7. Critères du diagnostic du SAOS

Des valeurs seuils de l'index d'apnées (nombre d'apnées par heure de sommeil) ont été proposées pour obtenir le diagnostic du syndrome d'apnées du sommeil. La limite de 5, initialement proposée²³² a été discutée,²⁵⁵ en particulier chez le sujet âgé. Plus récemment, un index combiné prenant en compte à la fois les apnées et les hypopnées et dont la valeur seuil a été proposée tantôt à 10 tantôt à 20 épisodes par heure de sommeil s'est généralisé. Ce problème est d'autant plus difficile à trancher qu'il existe une variabilité des anomalies

respiratoires observées d'une nuit à l'autre, variabilité d'autant plus importante que le nombre d'apnées est faible.

III.8. Physiopathologie du SAOS

III.8.1. Mécanismes physiologiques des apnées centrales

A priori, le mécanisme d'une apnée centrale est simple : c'est une interruption (ou une diminution s'il s'agit d'hypopnées) de la commande ventilatoire. On conçoit que diverses lésions du système nerveux central, en particulier celles qui touchent les « centres bulbo-protubérantiels » puissent entraîner des apnées. Que celles-ci ne se manifestent qu'au cours du sommeil peut s'expliquer par la mise hors jeu au cours du sommeil du contrôle comportemental de la ventilation.

III.8.2. Mécanismes des apnées obstructives et mixtes

La caractéristique fondamentale du SAOS est la survenue d'un arrêt de la respiration à l'occasion de l'endormissement. La reprise respiratoire s'accompagne d'un éveil ou d'un allègement du sommeil. Ces arrêts de la respiration se répètent plusieurs dizaines à plusieurs centaines de fois au cours d'une même nuit.

La régulation normale de la ventilation réalise les conditions d'une instabilité, qui se révèle au cours du sommeil, et qui peut s'associer à une obstruction partielle ou totale des voies aériennes supérieures (VAS).

La question qui se pose dès lors est de savoir quels sont au cours du sommeil les facteurs qui augmentent la probabilité d'une occlusion des voies aériennes supérieures.

L'accent a été mis sur des facteurs anatomiques statiques, sur la base de la constatation d'anomalies morphologiques des voies aériennes supérieures (micrognathie, rétrognathie, hypertrophie de la base de la langue) fréquemment associées au SAOS. En dehors de telles anomalies caractérisées, on a également insisté sur les dimensions des voies aériennes supérieures, en particulier nasopharyngées, plus étroites que chez des sujets témoins.²⁵⁶ Cependant, toutes ces études ont montré un recouvrement considérable entre patients et

témoins indiquant que les patients peuvent avoir des voies aériennes supérieures rétrécies ou non ;²⁵⁷⁻²⁵⁹ certaines études ne trouvent pas de différences dans les dimensions pharyngées entre les sujets sains, ronfleurs non apnéiques, et apnéiques ;²⁶⁰ l'interprétation de ce résultat surprenant serait qu'un hypopharynx étroit amortirait les pressions thoraciques négatives et les empêcherait de remonter à l'oropharynx.²⁶⁰ Inversement des sujets dont les voies aériennes supérieures sont rétrécies, ne développent pas nécessairement un SAOS. De plus, il ne faut pas perdre de vue que les modifications des tissus mous observées peuvent être consécutives aux microtraumatismes répétés que représentent le ronflement et les pressions intra-thoraciques inspiratoires durant les efforts de lutte contre l'obstacle, interprétation soutenue par l'absence de corrélation entre les dimensions des voies aériennes supérieures et la sévérité du SAOS.²⁶¹

De ce fait, au delà des dimensions statiques, l'occlusion des voies aériennes supérieures dépend essentiellement de leur compliance, c'est-à-dire leur faculté à modifier leur volume lorsqu'elles sont soumises à des gradients de pression. Cette compliance est plus élevée au cours du sommeil dans les SAOS que chez les ronfleurs et chez des témoins, rendant compte de la plus grande « collapsibilité » des voies aériennes supérieures.^{262,263} Il reste à préciser si cette grande compliance est due à des modifications anatomiques (liées aux dépôts de graisse, ou à une altération des tissus musculaires ou conjonctifs) ou à une modification fonctionnelle de l'état d'activation des muscles qui les constituent. Cette dernière conception fait intervenir un trouble de la commande des muscles des voies aériennes supérieures qui deviendraient anormalement hypotoniques au cours du sommeil. La démonstration d'une incapacité des malades ayant un SAOS à augmenter l'activité des muscles pharyngés en réponse à une occlusion expérimentale de leurs voies aériennes supérieures au cours du sommeil apporte un puissant argument dans ce sens.^{262,263} Le rôle d'une défaillance de mécanismes « protecteurs » est également suggéré par la facilitation de l'obstruction des voies aériennes supérieures par l'anesthésie oropharyngée.²⁶⁴ Enfin, il est possible que les modifications de l'ultra-structure des muscles des VAS jouent un rôle.²⁶⁵

Le rôle du « timing » de cette activation a aussi été souligné ; il est en effet nécessaire que les muscles des VAS soient déjà sous tension lorsqu'ils sont soumis aux pressions négatives inspiratoires ; un retard d'activation des muscles des VAS pourrait aussi contribuer à leur collapsus.^{266,267}

Des facteurs extrinsèques au contrôle de la ventilation interviennent également. Parmi ceux-ci on peut citer la prise d'alcool ou de benzodiazépines²⁶⁸ qui ont en commun d'une part de majorer l'hypotonie musculaire, d'une part de diminuer le seuil d'éveil autorisant la reprise respiratoire et ainsi de le retarder ;²⁶⁹ cet effet des benzodiazépines n'a pas été retrouvé pour toutes les benzodiazépines. Un autre facteur de variabilité est la position du dormeur : le décubitus dorsal aggrave la situation par rapport au décubitus latéral dans la mesure où la pesanteur agissant sur le massif lingual tend à rapprocher la paroi antérieure de la paroi postérieure du pharynx.

Dès les premières études sur le syndrome « de Pickwick », un rôle primordial dans la genèse des anomalies du SAOS avait été attribué à l'obésité.²⁷⁰ La discussion reste ouverte de savoir si l'obésité est un facteur causal (comme le suggère la guérison de quelques rares SAOS après réduction pondérale) ou seulement un facteur aggravant, comme le suggère l'existence de SAOS chez des patients non obèses, et l'absence de guérison des apnées du sommeil après réduction pondérale dans la majorité des cas. On peut aussi noter que le SAOS est loin d'être toujours présent (41 %) dans un groupe d'obèses morbides (IMC moyen 50 kg/m²), plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (77 versus 7 %).

Si les facteurs causaux restent discutés, le déroulement de l'occlusion a été bien décrit grâce à une analyse cinéradiographique : le début de l'obstruction est toujours oropharyngé, le plus souvent associé à un déplacement postérieur de la langue, puis une aspiration du voile vers le bas, et l'extension à l'hypopharynx (le pharynx rétro-basi-lingual) dans deux tiers des cas, et au pharyngolarynx dans un tiers des cas.²⁷¹

Tout bien considéré, le syndrome d'apnées du sommeil peut être interprété comme une incapacité à faire face à l'augmentation de la résistance des VAS associée normalement au sommeil à cause d'une réponse inadéquate des muscles des VAS et / ou du diaphragme, résultant d'autant plus volontiers en une occlusion des VAS que celles-ci sont étroites et compliantes. Les conséquences physiologiques de l'apnée obstructive tendent à maintenir les patients dans une condition auto-entretenu d'instabilité du sommeil et d'instabilité de la ventilation.

L'observation de cas familiaux,^{272,273} de même que la démonstration d'une transmission héréditaire de la tendance des VAS à se collapser pendant le sommeil suggère la

possibilité de facteurs génétiques. Les déterminants génétiques ne semblent pas liés exclusivement à des modifications anatomiques.²⁷² La forte prédominance masculine jusqu'à la cinquantaine, et la possible induction du SAOS par les hormones mâles suggèrent²⁷⁴ le rôle des facteurs hormonaux.

III.8.3. Mécanismes de terminaison des apnées

Une fois les VAS occluses, la réponse du système ventilatoire est totalement inadéquate, puisque l'augmentation de l'activité du diaphragme ne peut qu'aggraver la situation, en générant des pressions intrathoraciques de plus en plus négatives aggravant le collapsus du pharynx sous l'effet des pressions ainsi générées. Le résultat en est une asphyxie progressive, qui ne peut être levée que sous l'effet d'un éveil. Cet éveil s'accompagne d'une brusque augmentation de l'activité des muscles des VAS et d'une profonde inspiration. L'éveil est attribué à l'hypoxie par l'activation de chémorécepteurs carotidiens.²⁷⁵ La durée inégale des apnées pourrait être expliquée par une augmentation progressive du seuil d'éveil consécutive à la fragmentation du sommeil. Néanmoins l'allongement modéré des apnées au cours de l'hyperoxie et leur terminaison malgré l'absence d'hypoxémie impliquent le rôle d'autres mécanismes activés par la fatigue diaphragmatique ou par l'augmentation des efforts inspiratoires,²⁷⁶ ou par des mécanorécepteurs des VAS ;²⁷⁷ cette hypothèse est confortée par le retard de l'éveil consécutif à une occlusion des VAS chez le sujet normal après anesthésie de celles-ci.²⁷⁸

III.8.4. Conséquences immédiates liées aux apnées

Les conséquences des apnées survenant au cours du sommeil sont multiples ; nous distinguerons celles qui se produisent au cours du sommeil, en relation directe avec les apnées, et celles qui persistent au cours de la veille, à distance des apnées.

III.8.4.1. Fragmentation du sommeil

Dans la mesure où la reprise de la respiration nécessite un allègement du sommeil ou un éveil, on conçoit que le sommeil de ces malades soit totalement désorganisé, les épisodes

de sommeil ayant une durée de quelques dizaines de secondes, entrecoupée d'éveils brefs durant quelques secondes.

III.8.4.2. Hypoxémie

Au cours de chaque apnée, le gaz carbonique n'est pas rejeté, l'oxygène n'est plus apporté aux alvéoles pulmonaires. L'évolution instantanée de la PaCO₂ est mal connue, en raison de l'absence d'appareil de mesure permettant de la suivre de façon instantanée in vivo. L'évolution de l'oxygénation sanguine est mieux connue. Chaque apnée s'accompagne d'une hypoxémie parfois particulièrement sévère, atteignant des valeurs de SaO₂ de 60 % voire moins, correspondant à des niveaux de PaO₂ de l'ordre de 20 à 30 mmHg ; l'hypoxémie n'est pas toujours corrigée durant les périodes de ventilation inter-apnéique. En effet, les apnées ont une durée de 10 secondes jusqu'à 3 mn, en générale entre 30 et 60 secondes alors que les périodes de ventilation inter-apnéique sont souvent limitées de 3 à 5 cycles respiratoires. L'amplitude de la ventilation post-apnéique, moindre en REM (mouvements rapides des yeux) qu'en NREM (pas de REM), dépend de l'importance de l'hypoxémie au cours de l'apnée précédente, et est corrélée à la réponse ventilatoire hypoxique mesurée au cours de la veille.²⁷⁹

Ce sont les apnées particulièrement prolongées s'accompagnant d'une hypoxémie sévère qui peuvent parfois être responsables de convulsions hypoxiques.²⁸⁰ A durée d'apnée égale, l'hypoxémie est d'autant plus sévère que la SaO₂ initiale est plus basse et que l'apnée débute à plus bas volume pulmonaire.²⁷¹ Les expirations sans inspiration observées pendant certaines apnées peuvent ainsi contribuer à la sévérité de la désaturation durant les apnées en abaissant le volume pulmonaire.

III.8.5. Conséquences cardiovasculaires du SAOS

III.8.5.1. Hémodynamiques

La chute de la fréquence cardiaque au cours des apnées reste mal expliquée. Son atténuation après administration d'oxygène et d'atropine suggère que l'hypoxémie, mettant en jeu le système vagal, y joue un rôle.²⁸¹

Au cours du SAOS, chaque épisode d'obstruction pharyngée s'accompagne d'efforts inspiratoires intenses et d'une désaturation progressive en oxygène. La majorité des apnées se termine par un micro-éveil, à la suite duquel la ventilation reprend. Lorsque le patient s'est endormi, une nouvelle apnée survient et le cycle se répète. Les patients porteurs d'un SAOS sont donc exposés simultanément et de manière répétée à une HI, une fragmentation du sommeil et des variations intenses de pressions intra-thoraciques.

Le SAOS a des conséquences neuropsychologiques, endocriniennes et métaboliques. Depuis plusieurs années, le lien entre le SAOS et la morbi-mortalité cardiovasculaire a été mis en évidence. Ce n'est que récemment que des études épidémiologiques de grande envergure ont permis de conclure que le SAOS est un facteur de risque indépendant de pathologies cardiovasculaires^{282,283} telles que l'hypertension artérielle, les coronaropathies, les arythmies, l'insuffisance cardiaque et l'hypertrophie ventriculaire gauche.

III.8.5.2. Hypertension artérielle

L'association entre SAOS et hypertension artérielle (HTA) a été démontrée indépendamment de l'âge, de l'obésité et d'autres facteurs confondants.^{284,285} D'autre part, le traitement du SAOS améliore l'HTA. En effet, deux études ont montré une réduction faible mais significative de la pression artérielle chez des patients apnéiques traités par pression positive continue nasale (nPPC), traitement de référence du SAOS. Cette réduction est d'autant plus marquée que les patients présentent un SAOS sévère.^{286,287}

Cette relation entre SAOS et hypertension artérielle a été confirmée expérimentalement. Chez le chien, la répétition d'apnées obstructives expérimentales pendant le sommeil est suivie d'une augmentation de la pression artérielle diurne. Celle-ci revient progressivement à la normale lorsque l'on rétablit une respiration nocturne normale.²⁸⁸ Les études expérimentales ont permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques du SAOS contribuant au développement de l'hypertension artérielle, et notamment de mettre en évidence le rôle de l'HI.

Une exposition chronique à l'hypoxie intermittente entraîne, chez le Rat, une augmentation de la pression artérielle systémique.^{265,289} Des mécanismes physiopathologiques

mettant en jeu le système nerveux sympathique ont été suggérés pour expliquer la relation entre hypertension artérielle et HI. En effet, la stimulation des chémorécepteurs carotidiens par l'HI entraîne une vasoconstriction systémique globale qui contribue à l'élévation de la pression artérielle.^{290,291} De plus, l'hyperactivité sympathique, en partie provoquée par la désaturation,²⁹² semble contribuer directement à l'élévation chronique de la pression artérielle.²⁹³

III.8.5.3. Coronaropathie

La maladie coronarienne qui s'instaure de façon progressive est initiée par des lésions au niveau des parois des artères coronaires. Ces lésions déclenchent un processus complexe de remodelage de la paroi, dont les processus d'athérosclérose. Ces mécanismes se traduisent par un épaissement de la paroi artérielle qui provoque une diminution du flux sanguin irriguant le cœur. La complication la plus dangereuse et la plus fréquente de la maladie coronarienne est l'infarctus du myocarde.

Plusieurs études cliniques ont évalué la prévalence des accidents coronariens chez les patients apnéiques. *Koskenvuo et collègues*.²⁹⁴ ont été les premiers à observer une association entre le SAOS et la coronaropathie en mettant en évidence un risque relatif d'angor chez les hommes ronfleurs, indépendamment de l'âge, du niveau de la pression artérielle et de l'indice de masse corporelle. Une étude suédoise montre que le risque de SAOS augmente le risque de mortalité de patients présentant une coronaropathie.²⁹⁵ Il a été montré que le risque relatif d'accidents coronariens augmente avec la sévérité du SAOS, appréciée par l'IAH.²⁹⁶

Réciproquement, le SAOS pourrait être un indicateur de pronostic chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde : les résultats d'une étude menée sur les patients porteurs d'une coronaropathie ont montré une augmentation significative de la mortalité chez les patients apnéiques.²⁹⁵

Il ne s'agit sûrement pas d'une fatalité puisque le traitement par nPPC réduit significativement le risque d'évènements cardiovasculaires de patients porteurs d'un SAOS sévère.²⁹⁷

III.8.6. Mécanismes potentiels associés aux maladies cardiovasculaires

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour relier le SAOS aux maladies cardiovasculaires :²⁹⁸ activation du système sympathique, dysfonction endothéliale vasculaire, stress oxydant, inflammation, troubles de la coagulation et dysrégulation métaboliques.

III.8.6.1. Le processus d'athérosclérose

De façon générale, les lipoprotéines de faible densité, qui transportent le cholestérol du foie vers les tissus périphériques, interviennent lors des premières étapes du processus d'athérosclérose. Les LDL-c pénètrent dans la paroi, s'accumulent dans l'intima où elles sont modifiées soit par oxydation soit par attaque enzymatique. Les cellules endothéliales sont activées et les LDL-c sont capturées par les macrophages. Les macrophages infiltrant la lésion entretiennent une réaction inflammatoire chronique faisant intervenir des cytokines pro-inflammatoires. Ces dernières permettent la libération de chimiokines (telles MCP-1) par les cellules de la plaque provoquant le recrutement des monocytes au niveau de l'endothélium. Elles induisent également l'expression des molécules d'adhérence (VCAM-1, ICAM-1) par les cellules endothéliales, ce qui favorise la migration et l'adhésion des monocytes dans la paroi vasculaire. Les monocytes se différencient alors en macrophages qui induisent l'activation et la libération de cytokines, de chimiokines, de radicaux libres, provoquant ainsi une inflammation et un dommage tissulaire. Une activation des lymphocytes T se produit également dans la lésion, elle conduit à la production de cytokines conduisant à l'inflammation. Les cellules inflammatoires, qui sont présentes à tous les stades d'évolution de l'athérosclérose, favorisent le développement des lésions, induisent la progression de la plaque et en favorisent la rupture. L'athérosclérose n'est pas uniquement un phénomène local, mais devient, au cours de son évolution, une maladie inflammatoire systémique.

III.8.6.2. Rôle de l'inflammation

La participation d'un processus inflammatoire dans la genèse de l'athérosclérose est bien établie. L'athérosclérose est une lésion anatomique touchant l'intima des artères de gros et de moyen calibre. Elle consiste en une accumulation locale de lipides, de polysaccharides,

de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts de calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media.

L'inflammation est un élément important dans la progression des maladies cardiovasculaires,¹⁰¹ notamment dans la maladie cardiaque ischémique et dans l'insuffisance cardiaque. La réponse inflammatoire des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses passe par l'expression des cytokines pro ou inflammatoires, de chimiokines, de facteurs de croissance, de molécules d'adhésion et de métalloprotéases matricielles. Les sources principales de ces cytokines sont des leucocytes (monocytes et lymphocytes T)

Les évènements obstructifs récurrents liés à l'hypoxie intermittente et à la fragmentation du sommeil caractéristiques du SAOS sont certainement responsables des premiers déclenchements en cascade des mécanismes pathogéniques qui prédisposent au développement des facteurs cardio-métaboliques variés associés au MetS.

Les effets de l'exposition à l'hypoxie intermittente simulée durant l'apnée du sommeil chez l'Humain ont été largement expérimentés sur les modèles animaux ainsi qu'en cultures cellulaires, et il en ressort une évidence certaine dans l'apparition de certains facteurs de risques caractéristiques du MetS, à savoir l'hypertension,²⁹⁹ la résistance à l'insuline,^{300,301} et une dyslipidémie athérogénique.³⁰² Les épisodes répétitifs de l'hypoxie intermittente suivis d'une réoxygénation, comme cela se produit en apnée du sommeil, simulent la reperfusion ischémique, qui pourrait déterminer une production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS). Un certain nombre d'études a démontré que le SAOS est indépendamment associé à une augmentation des marqueurs du stress oxydatif.^{303,304} Les ROS peuvent sur-réguler les facteurs de transcription qui contrôlent les voies inflammatoires, tel le facteur NF- κ B, ayant en aval des effets sur le développement des facteurs cardio-métaboliques du MetS.

Par ailleurs, le SAOS conduit aussi à la fragmentation du sommeil et à la perte relative du sommeil. Un sommeil court a été montré prédictif de l'hypertension³⁰⁵ de même que l'obésité et une homéostasie glucidique perturbée.^{306,307} Mécaniquement, la déprivation du sommeil peut moduler les voies neurohumorales,^{306,308} et active l'inflammation systémique,³⁰⁹ ainsi que l'augmentation de susceptibilité au stress oxydatif.³¹⁰ Ces processus sont sujets à de multiples rétroactions et mécanismes d'anticipation, encourageant potentiellement la perpétuation des aberrations du MetS.

L'obésité abdominale apparaît induire un état inflammatoire progressif, du fait de la présence d'adipocytes et des macrophages considérés comme source majeure des médiateurs inflammatoires.³¹¹ L'association avec le MetS de l'inflammation est aussi bien documentée,^{311,312} mais les mécanismes de base ne sont pas encore bien décrits, et probablement, reflètent partiellement la contribution de la masse du tissu adipeux. Une controverse porte sur le rôle des adipocytokines pro-inflammatoires dans la génération de la résistance à l'insuline et du MetS.³¹³ De plus, il apparaît actuellement bien établi que l'athérosclérose est avant tout liée à une inflammation chronique.³¹⁴ L'inflammation peut donc servir de lien mécanistique important dans l'interaction complexe du SAOS et du dysfonctionnement cardio-métabolique.

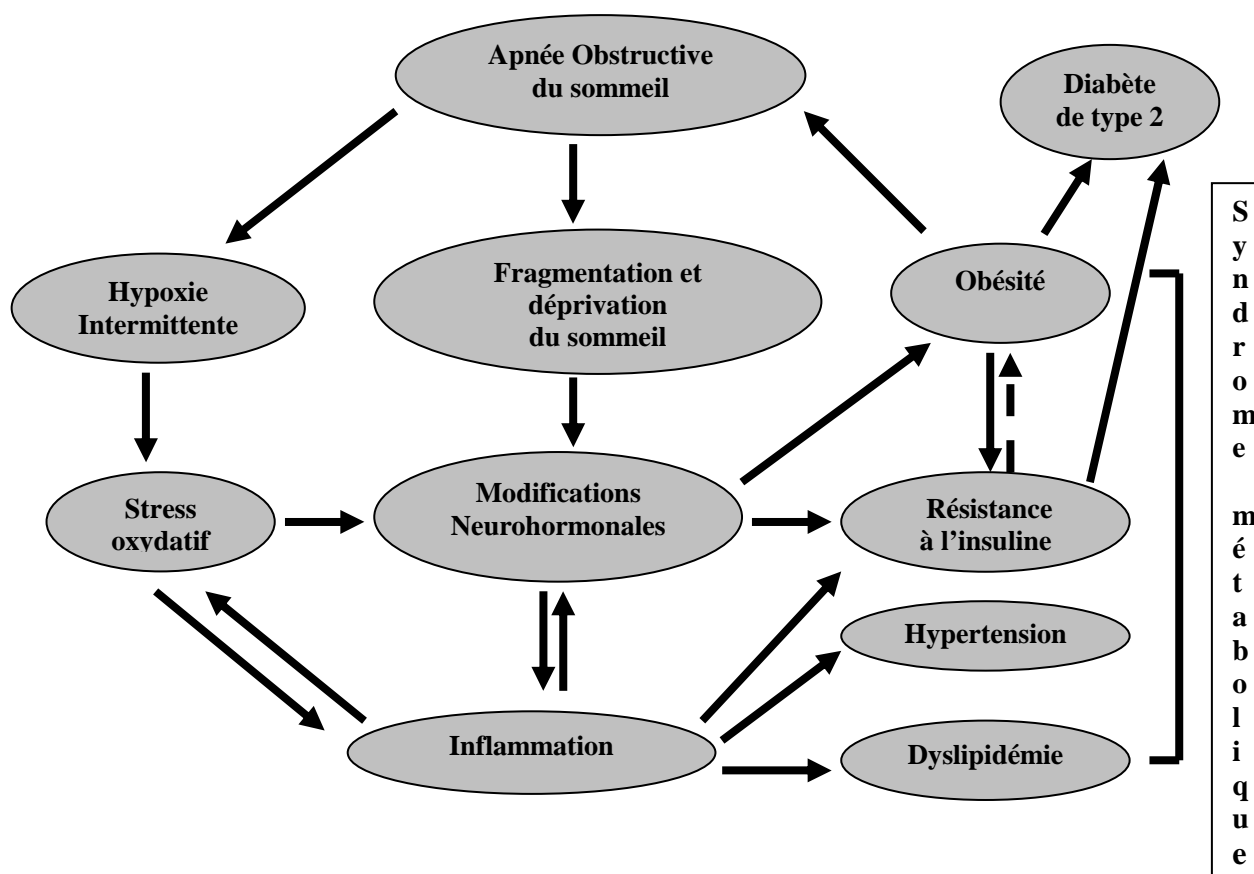


FIGURE II.2. Mécanismes potentiels associant le MetS, le SAOS et le diabète de type 2, d'après *Esra Tasali et collègues*.³¹⁵

III.8.6.3. Les chimiokines

Les chimiokines constituent une famille de petites protéines (6 à 15 kDa) sécrétées principalement par les globules blancs. Les protéines de cette famille ont une propriété particulière commune : le chimiotactisme. C'est-à-dire qu'elles sont capables d'attirer leurs cellules cibles, en particulier les leucocytes, et de faire en sorte que ces derniers quittent rapidement les vaisseaux sanguins pour venir s'accumuler sur les sites où se produit une infection ou une inflammation. Il existe, d'un point de vue fonctionnel, deux groupes : les chimiokines lymphoïdes et les chimiokines inflammatoires. Ces dernières sont synthétisées dans les tissus et les leucocytes en réponse à des agents pathogènes et à des stimuli pro-inflammatoires. Leurs récepteurs sont exprimés sur des cellules phagocytaires comme les neutrophiles, les monocytes. Elles jouent un rôle dans l'inflammation. Parmi les chimiokines pro-inflammatoires, on trouve MCP-1, RANTES et MIP-1 α .

MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein) est produit par les macrophages et est responsable, *in vivo*, de la migration des monocytes sur le site inflammatoire et de l'induction de l'expression d'intégrines nécessaires au chimiotactisme.

RANTES (Regulated upon Activation Normal T-Cell Expressed and Secreted) est produite principalement par les cellules T (CD8+), les cellules épithéliales, les fibroblastes et les plaquettes durant l'inflammation. Sur le site de l'inflammation, RANTES favorise l'infiltration des leucocytes. Une augmentation de l'expression de RANTES est associée à de nombreuses pathologies et désordres de l'inflammation comme l'athérosclérose.

MIP-1 α (Macrophage Inflammatory Protein) α , β , γ , sont produites notamment par les macrophages, les lymphocytes et les plaquettes. Les protéines de la famille des MIP provoquent une forte réponse inflammatoire chronique sur les sites d'une inflammation et ce, en recrutant les cellules pro-inflammatoires. Elles sont indispensables au chimiotactisme des lymphocytes T depuis le sang vers le locus de l'inflammation et jouent également un rôle important dans la régulation de la migration des monocytes.

Plusieurs travaux suggèrent l'existence d'une inflammation dans le SAOS. En effet, les concentrations plasmatiques des cytokines pro-inflammatoires IL-6 et TNF- α sont élevées chez des patients SAOS.³¹⁶⁻³¹⁸ De plus, le SAOS provoque l'élévation d'autres médiateurs de

l'inflammation, comme les molécules d'adhésion³¹⁹ et la CRP.^{320,321} La protéine C-réactive pourrait contribuer à la maladie vasculaire en inhibant la NO synthase et en augmentant l'expression de molécules d'adhésion (ICAM, VCAM et PECAM). L'IL-1 et le TNF- α stimulent également la synthèse de ces molécules.

Les concentrations sériques des molécules d'adhésion ICAM, VCAM et L-sélectine, sont augmentées chez des patients SAOS.^{322,323} L'augmentation des taux de ces molécules reflète un état activé, c'est-à-dire, inflammation, de l'endothélium. De plus, une activation leucocytaire a été observée chez des patients SAOS.³²⁴ L'activation de certaines cellules provoque l'adhésion des leucocytes circulants à l'endothélium, étape initiale de certaines complications cardiovasculaires comme l'athérosclérose.^{325,326}

Très récemment, il a été montré que la sévérité de la désaturation en oxygène chez les patients SAOS induit une augmentation de l'épaisseur de l'intima média carotidienne.³²⁷ Ce résultat suggère que l'augmentation de l'épaisseur de l'intima média est une conséquence cardiovasculaire précoce du SAOS. De plus, cette augmentation a été corrélée aux concentrations de molécules pro-inflammatoires décrites précédemment, telles les IL-6 et IL-18 et la CRP dans le sérum de patients SAOS.³²⁸

III.8.6.4. Le stress oxydatif

III.8.6.4.1.Présentation

Depuis ces dernières années la multiplicité des points communs entre le syndrome obstructif d'apnées du sommeil, et la morbi-mortalité cardiovasculaire s'est établie comme une évidence. Les patients souffrant du SAOS présentent une augmentation rapide de leurs problèmes cardiovasculaires et notamment d'hypertension.³²⁹ Les études de randomisation obtenues à partir d'une population générale suggèrent que l'existence des événements de désordre respiratoires durant le sommeil constitue un facteur de risque de maladies cardiovasculaires indépendant d'autres facteurs de risque connus.^{283,284} Les problèmes cardiovasculaires sont multifactoriels, et sont vraisemblablement affectés par des variables génétiques, liés aux styles de vie, à la nutrition, et également à une variété des facteurs de risque additionnels. Ainsi, le fait que dans quelques études il existe une relation dose réponse entre la sévérité des désordres respiratoires durant le sommeil et les morbidités

cardiovasculaires^{296,329} suggère que le lien d'association entre les problèmes cardiovasculaires et le SAOS est spécifique, et est plus probablement relié à quelques anomalies qui sont spécifiques du syndrome. La nature physiopathologique exacte des facteurs de morbidité cardiovasculaire durant le sommeil des patients du SAOS n'est pas complètement élucidée. Il faut tenter, cependant, de cibler l'influence potentielle de deux des conséquences majeures des désordres respiratoires du sommeil : d'une part, l'hypoxie intermittente et l'hypercapnie, et d'autre part, la fragmentation répétée du sommeil. L'hypercapnie et l'hypoxie ont divers effets cardiovasculaires en agissant localement, humoralement, ou par les mécanismes réflexes neuronaux.³³⁰ Ainsi, en hypoxie ou durant la fragmentation du sommeil associée à l'activation sympathique, la perturbation des réponses des baro- et chémorécepteurs jouerait un rôle dans les maladies cardiovasculaires des patients du SAOS.^{331,332} D'autres hypothèses mettent en cause la dysfonction de la réactivité vasculaire associée à l'hypoxie via des vasodilatateurs et des vasoconstricteurs.^{333,334}

Les radicaux libres sont des molécules chimiques hautement réactives qui réagissent avec les acides nucléiques, les lipides et les protéines, ce qui entrave le métabolisme cellulaire.

III.8.6.4.2 Les sources possibles de radicaux libres dans le SAOS

Les cellules et les tissus sont constamment exposés à l'oxygène et aux sources endogènes des ROS. Les anions super-oxydes sont premièrement produits par la mitochondrie et les leucocytes inflammatoires, par les tissus cardiaques et les cellules vasculaires, en réponse à l'hypoxie / ré-oxygénation, et par l'oxydation de petites molécules comme le glucose et l'hémocystéine. Les sources additionnelles incluent les enzymes telles la xanthine oxydase, cyclo-oxygénase, lipo-oxygénase, la NO synthase et l'hème oxygénase.

Les radicaux libres dérivent soit de réductions monovalentes de l'oxygène, tels que l'anion superoxyde (O_2^-) et le radical hydroxyle (OH^\cdot), soit de l'azote, tel le monoxyde d'azote (NO^\cdot). D'autres espèces dérivées de l'oxygène, dites espèces réactives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet (1O_2) ou le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), ne sont pas des radicaux libres mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux libres.

Les radicaux libres sont à l'origine de lésions potentiellement délétères au niveau cellulaire. Ainsi, ils induisent des cassures et des mutations de l'ADN, inactivent des protéines, oxydent des sucres et provoquent un processus de peroxydation lipidique. Les radicaux libres dans le SAOS sont en premier lieu produits par la mitochondrie et les leucocytes inflammatoires.

L'augmentation de radicaux libres au cours du SAOS a été mise en évidence aussi bien dans les modèles animaux que chez l'Humain.³³⁵

Les lipides sont la cible privilégiée de l'attaque radicalaire. Cette réaction, appelée peroxydation lipidique, peut concerner les lipoprotéines circulantes. L'attaque des LDL aboutit à la formation de LDL oxydées, qui captées par des macrophages à l'intérieur de la paroi vasculaire, forment le dépôt lipidique à l'origine de la plaque d'athérome. *Barcelo et collègues*. ont rapporté un profil de peroxydation lipidique anormal chez des patients SAOS.³³⁶ De plus, la mesure au réveil des concentrations plasmatiques de marqueurs de stress oxydatif a montré une augmentation de la peroxydation des lipides chez des patients atteints du SAOS.³³⁷ Ces patients présentent également une augmentation du taux de LDL oxydés.³³⁸ Enfin, plusieurs études suggèrent un rôle de la réponse inflammatoire de la production de radicaux libres chez les patients du SAOS. En effet, les patients porteurs du SAOS présentent une augmentation des radicaux libres par les neutrophiles³⁰³ et les monocytes.³²⁴ De plus, cette augmentation est corrélée avec l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales,³²⁴ ce qui témoigne d'une activation leucocytaire.

Les séquences d'hypoxie-réoxygénation, à l'instar des séquences d'ischémie-reperfusion, sont à l'origine d'une production de radicaux libres. Au niveau cérébral, des études sur les rongeurs montrent que la peroxydation lipidique³³⁹ et la production de radicaux libres³⁴⁰ sont dues à l'hypoxie intermittente. Au niveau cardiaque, la peroxydation lipidique est augmentée dans le ventricule gauche de Rats exposés à l'hypoxie intermittente chronique³⁴¹ et l'ischémie-reperfusion induit une peroxydation lipidique, majorée par l'hypoxie intermittente chronique chez la souris.³⁴²

III.8.6.4.2.1. Chaîne respiratoire mitochondriale

La première source de génération d'anions super-oxydes intracellulaire est le radical libre généré à partir de la mitochondrie durant la respiration (la phosphorylation oxydative). Malgré une régulation soignée, les mitochondries sont une source majeure de la formation accidentelle des radicaux libres. Il est estimé en conditions normales que 5 % de l'oxygène consommé est transformé en ROS. Les études récentes ont suggéré que les ROS générés par la mitochondrie sont utilisés pour la signalisation cellulaire. Durant l'hypoxie, comme la PO_2 est faible, la production des ROS est croissante du fait d'une augmentation des processus réducteurs mitochondriaux.³⁴³ Cela peut résulter de n'importe quelle inhibition de l'adénine nucléotide translocase, d'une baisse d'activité du complexe I ou II de la chaîne respiratoire, d'une fluidité membranaire altérée, ou d'une surcharge en calcium.³⁴⁴ La production mitochondriale des ROS augmente dans la culture des cellules endothéliales placées en hypoxie.³⁴⁵ Il est possible que l'excès des ROS, servant à activer les gènes spécifiques à l'hypoxie,³⁴⁶ puisse s'échapper de la mitochondrie, affectant ainsi les composants cellulaires environnants.

III.8.6.4.2.2. La production des ROS par les phagocytes

Les phagocytes ou les leukocytes (neutrophiles et monocytes) constituent la première ligne de défense du système immunitaire contre les agents pathogènes. Ainsi ils détruiront leurs cibles par la confection d'une batterie d'agents réactifs oxydants. Par l'utilisation de la NADPH-oxydase, la première enzyme dans la production de l'anion super-oxyde, ensuite les enzymes comme le super-oxyde dismutase, myélopéroxydase et l'oxyde nitrique synthase, de l'eau oxygénée (H_2O_2), de l'acide hypochlorique (HClO) et l'ion nitrique (NO^-) sont, respectivement produits.³⁴⁷ De plus, ces molécules réagissent avec chaque composé non enzymatique, et augmentent le champ de production des ROS, avec les molécules toxiques comme OH^- et $OONO^-$. Evidemment cet arsenal de radicaux libres et oxydants, produits par les phagocytes pour détruire les agents pathogènes, peut aussi endommager les tissus avoisinants.

Une exposition de leukocytes à l'hypoxie, cytokines et d'autres facteurs, conduit à une activation, donc à l'augmentation de la production des ROS qui va renforcer les complications

des fonctions cardiovasculaires. Quelques études ont rapporté l'augmentation de la production des ROS par les leukocytes dans le SAOS. *Schulz et collègues*, ont démontré une augmentation de la production de l'anion superoxyde par les neutrophiles obtenus à partir des patients du SAOS après une stimulation bactérienne.³⁰³

La même étude précédente a montré que l'administration en pression positive continue d'air nasal (nCPAP) conduit rapidement à une baisse de production de l'anion super-oxyde par les neutrophiles.³⁰³ La production des ROS est augmentée dans les monocytes et granulocytes présentant des récepteurs CD11c (faisant partie des récepteurs d'adhésion moléculaire intracellulaire, exemple : ICAM-1.³²⁴ Plus important encore, les mêmes auteurs ont pu démontrer une augmentation des ROS dans les monocytes issus des patients du SAOS dans les conditions basales, ce qui contribue probablement à une augmentation du métabolisme oxydatif et du stress oxydatif chez ces patients. Il faut noter que cette production basale des ROS peut être atténuée par le traitement par la nCPAP. Pour la première fois, cette étude a pu montrer qu'une exacerbation des fonctions leukocytaires et qu'une augmentation du stress oxydatif chez ces patients étaient corrélées à une baisse d'adhésion entre les monocytes et les cellules endothéliales. Cette faible augmentation d'adhésion constitue une étape initiale dans le processus athérogénique.

III.8.6.4.2.3. La production vasculaire des espèces réactives à l'oxygène

Les isoformes de la NADPH-oxydase, identiques à l'enzyme trouvée dans les phagocytes, sont présentes dans une variété de cellules phagocytaires. En temps normal, les anions superoxydes sont générés à un rythme relativement faible pour les besoins physiologiques.^{348,349} Les NADPH-oxydases exprimées par les cellules vasculaires et cardiaques jouent un rôle essentiel dans le système cardiovasculaire, dans les réponses physiologiques dans la croissance des cellules vasculaires, la migration et la modification de la matrice cellulaire.³⁵⁰ Une variété de stimuli induit l'augmentation de la production de l'anion superoxyde par les NADPH-oxydases au niveau vasculaire. Ceci inclut les facteurs de croissance, cytokines, angiotensine II, bradikynine, hormones, forces hémodynamiques, et les produits métaboliques locaux. Dans le système vasculaire, l'anion superoxyde et l'eau oxygénée servent de seconds messagers d'activation dans de multiples voies de signalisations

intracellulaires. La croissance cellulaire des muscles lisses et des myocytes est affectée par les dérivés oxydatifs du NADPH. L'angiotensine II est libérée sous l'action de l'anion superoxyde à partir des cellules vasculaires, et stimule une pléthore de voies de signalisations conduisant à la croissance cellulaire et à la contraction. De plus, il est impliqué dans la pathogenèse de l'hypertension et d'athérosclérose.³⁵⁰ Il faut noter qu'une forte concentration d'enzyme de conversion a été observée chez des patients atteints du SAOS par rapport aux sujets contrôles, mettant ainsi en évidence une possible implication de l'angiotensine II dans les pathogénies de l'hypertension et des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints du SAOS.³⁵¹ Cependant, bien qu'il n'existe pas d'évidence directe d'augmentation de production de ROS via les NADPH-oxydases du réseau vasculaire de ces patients, la forte association entre l'hypertension et le SAOS renforce l'intérêt de cette hypothèse. Il pourrait être noté que l'hypoxie in vitro induit une surproduction considérable, sous l'influence des NADPH-oxydases, de l'anion superoxyde par les artères pulmonaires et les cellules des muscles lisses.³⁵² Une augmentation progressive de la pression artérielle est notée chez le modèle murin en réponse à des épisodes récurrents d'hypoxie similaires à celles du SAOS, plus connus sous le terme d'hypoxie intermittente chronique (HIC). Cette augmentation est d'un côté soutenue par l'activité sympathique rénale qui agit en augmentant et de l'autre côté de l'activité du système rénine-angiotensine via le récepteur de type 1 de l'angiotensine II.³⁵³ Le blocage de ce récepteur à l'angiotensine II, empêche l'augmentation de la pression artérielle en réponse à l'HIC. Ceci, pourrait, potentiellement expliquer l'association de l'hypertension au syndrome d'apnées obstructives.^{354,355} Ces données, de façon générale, soulèvent une implication particulière des NADPH-oxydases vasculaires dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires lors du SAOS.

III.8.6.4.2.4. Le cycle hypoxie / réoxygénation

Le trouble du cycle reperfusion – réoxygénation se réfère au dommage qui se produit lors de la restauration de la circulation sanguine dans un tissu ischémique ou hypoxique. Bien que ce dommage soit causé par plusieurs mécanismes, il est principalement attribué à la production des radicaux libres durant la phase de réoxygénation.^{347,356-358} L'hypoxie et le cycle hypoxie-réoxygénation induisent des changements moléculaires et métaboliques. Parmi ceux-ci on relève, le désordre du métabolisme énergétique, les altérations de l'expression des gènes, et l'induction des molécules adhésives situées à la surface des cellules. Tous les

changements sont alternés avec l'altération du flux des radicaux libres, ce qui affecte également la biodisponibilité du NO.

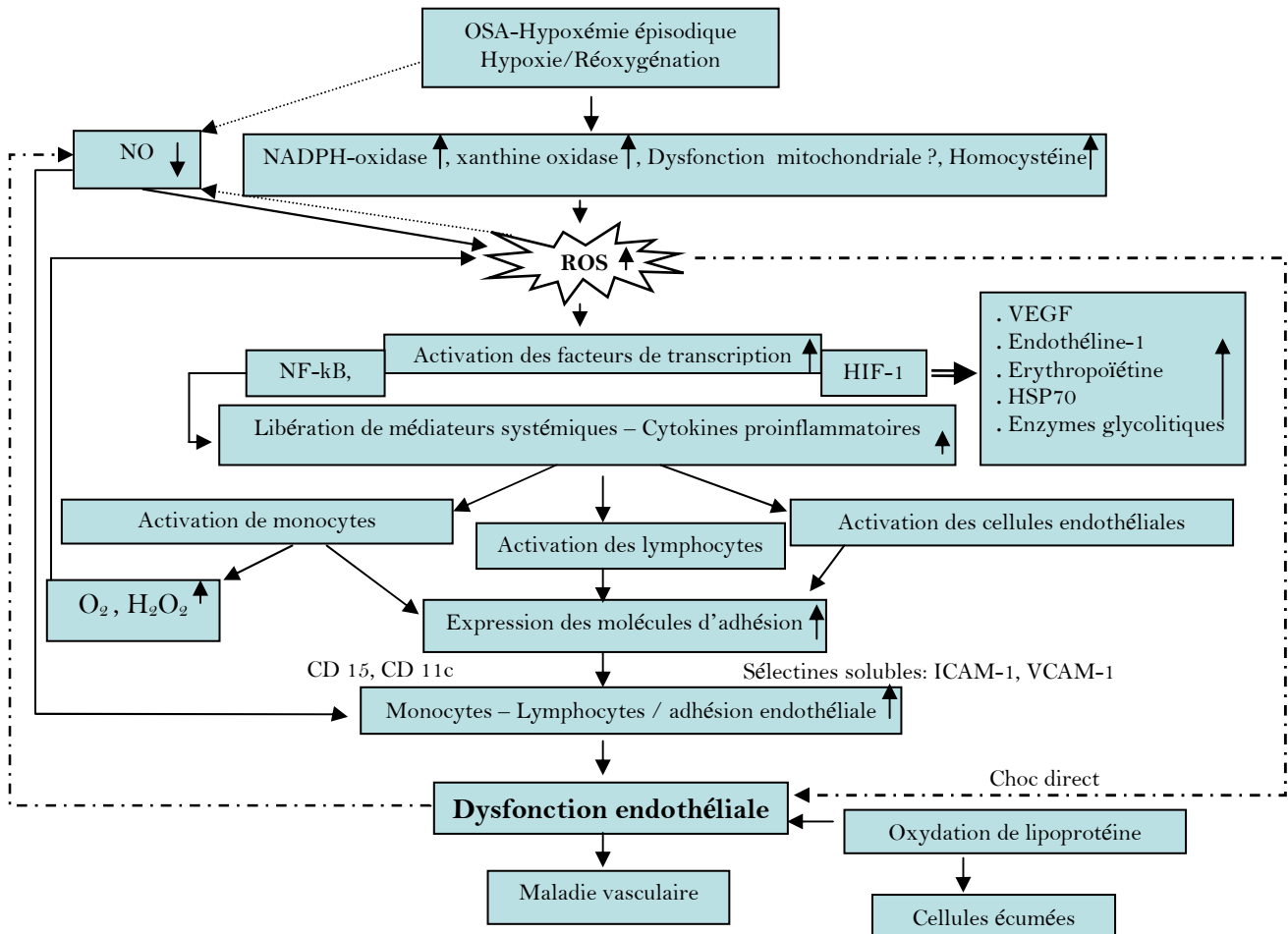


FIGURE III.3. Résumé schématique de la séquence d'événements initiateurs du SAOS à partir d'hypoxie épisodique pour aboutir à une dysfonction endothéliale. D'après Lena Lavie, 2003.³⁵⁹

Le SAOS s'accompagne d'épisodes hypoxiques profonds, suivis de rapides réoxygénations intermittentes du sang. Ces séries répétées pourraient être considérées analogues à la reperfusion intermittente évoquée par *Dean et Wilcox*.³⁶⁰ L'effet néfaste de la production des ROS dans ces mécanismes métaboliques, survient plus précisément durant la reperfusion à la suite d'une période hypoxique associée. Les ROS sont détectés dans les quelques minutes qui suivent la restauration de la circulation suite à une ischémie

cardiaque.³⁶¹ L'exposition du cœur au cycle hypoxie / réoxygénation résulte d'un dysfonctionnement tissulaire du myocarde, qui serait éventuellement attribué aux ROS. Plus encore, l'exposition du muscle cardiaque aux ROS exogènes résulte également d'un dysfonctionnement comme celui causé par le cycle hypoxie / réoxygénation. Le prétraitement avec le fixateur de radicaux libres, la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase, diminue la formation des radicaux libres durant la reperfusion et réduit la taille de l'infarctus.^{362,363} Des études ont également mis en évidence leur intervention dans les voies de signalisation.

III.9. Traitements potentiels du SAOS

L'objectif des traitements du SAOS, qu'ils soient conservateurs ou chirurgicaux, est de restaurer la perméabilité des voies aériennes supérieures. Ils présentent tous leurs limites, d'où l'intérêt de la mise au point de nouvelles procédures potentiellement plus adaptées.

III.9.1. Traitements médicaux hygiéniques

Les méthodes hygiéniques visant à supprimer ou limiter les facteurs d'obstruction pharyngée améliorent les symptômes mais sont rarement respectées par le patient.

La perte de poids serait probablement la méthode la plus efficace mais elle reste la plus difficile à entreprendre.

La position latérale durant le sommeil permet de réduire les épisodes d'apnées par rapport au décubitus dorsal en limitant le collapsus pharyngé induit par la gravité.

Coudre une balle de tennis au dos du vêtement de nuit empêcherait le patient de dormir en position de décubitus dorsal.

III.9.2. Applications nocturnes d'une pression positive continue nasale (nCPAP)

Actuellement le premier type de traitement proposé, non invasif, est la Pression Positive Continue nasale (nCPAP ou nPPC). Il s'agit de l'utilisation d'un petit compresseur relié à une tubulure et à un masque qui est appliqué sur le nez du patient. Ce dispositif, en poussant de l'air par le nez, maintient les voies aériennes supérieures ouvertes, prévient les

arrêts respiratoires, et normalise ainsi l'oxygénation et le sommeil. En stabilisant les voies aériennes, il empêche aussi le ronflement. Ce système est efficace et a très peu d'effets secondaires. Il est léger et bien toléré quatre fois sur cinq, mais il est encombrant. Son coût varie entre 1000 et 3000 euros. Dans l'étude réalisée par l'association nationale pour le traitement à domicile de l'insuffisance rénale chronique (ANTADIR) et le centre de recherches économiques sociologiques et de gestion (CRESGE), le coût total de mise à disposition de l'appareillage lié à la nPPC et de son système de surveillance technique représente un peu plus de 1500 euros par an.



FIGURE III.4. Le dispositif du nPPC. Le principal traitement (et de loin le plus efficace) contre les apnées du sommeil est la nPPC ou nCPAP (Pression Positive Continue). La nCPAP est réglée spécifiquement aux besoins de chaque personne pour prévenir l'affaissement des voies aériennes supérieures. Un masque est tenu en place par un harnais ; le circuit va du masque de la nCPAP qui est elle-même branchée sur secteur et fournit une pression constante (ou variable dit aussi mode autopiloté) d'air au masque.

La nCPAP permet de normaliser l'index d'apnée et hypopnée et de faire régresser les symptômes chez 80 % à 100 % des patients ; les épisodes d'apnées réapparaissent au retrait du masque. La compliance selon le type de nCPAP est identique. En effet, il n'a été montré aucune différence significative entre les utilisateurs du nCPAP et d'une autoPPC.³⁶⁴ La nCPAP est le traitement de référence du SAOS de l'adulte mais l'observance du traitement n'est pas parfaite (30 % d'abandon à 6 mois).

Le nombre d'heures d'utilisation de la nCPAP par nuit est habituellement fixé à 4 ou 5 heures. La durée d'utilisation de la nCPAP chaque nuit influe sur la somnolence :³⁶⁵ plus le

temps d'utilisation est important, moins le patient sera somnolent. Le temps d'utilisation de la nCPAP au bout de 30 mois est de près de 4h30 par nuit, indiquant un bon suivi du traitement.³⁶⁶ Cependant, on constate souvent une apnée persistante,³⁶⁵⁻³⁶⁷ même après de nombreuses heures d'utilisation.

Le problème principal de la nCPAP est la présence d'effets secondaires désagréables, comme des réactions allergiques du visage, frottements sur le nez, yeux rouges dus aux fuites d'air, sécheresse de la bouche ou du nez, saignements du nez, sinusites sans oublier le désagrément dû au bruit de la machine.³⁶⁸ L'amélioration de qualité des consommables peut être une réponse à certains de ces effets secondaires.

Une variante plus moderne de la nCPAP est le BiPap (Bi Positive Airway Pressure). Ce dispositif délivre une pression plus faible à l'expiration, limitant ainsi l'effort au cours de cette phase respiratoire. Il reste néanmoins très coûteux. Les prix s'échelonnent à l'achat de 1500 à 5000 euros.

III.9.3. Appareil à pression orale

Ce système associe un appareil non réglable de repositionnement de la mâchoire avec l'application d'air à pression positive. Au lieu de délivrer l'air dans la bouche et le nez comme la nPPC, il le délivre à travers un conduit dans la bouche du patient.

III.9.4. Orthèses d'avancement mandibulaire

Depuis les années 1980, dans la prise en charge du SAOS sévère, l'orthèse est un moyen simple, peu onéreux et reconnu comme traitement de deuxième intention après la ventilation en nPPC. L'orthèse est un dispositif prosthétique amovible. Elle a pour rôle de déplacer la langue et le muscle génioglosse vers l'avant en avançant la mandibule, site d'insertion du génioglosse. La propulsion mandibulaire imposée libère l'espace aérien rétrovélaire et rétro-basilingual responsable de l'obstacle sur les voies aériennes supérieures. La diminution des événements respiratoires est liée pour chaque patient au degré d'avancée mandibulaire.

III.9.5. Traitements chirurgicaux

L'uvulopalatopharyngoplastie (UPP) consiste à réaliser une réduction volumétrique du voile du palais. Les résultats sur le ronflement sont plutôt bons et encourageants mais les résultats sur les apnées obstructives sont plus variables.

La chirurgie d'avance maxillo-mandibulaire est une chirurgie lourde ne pouvant être proposée qu'à des patients très sélectionnés.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement médicamenteux du SAOS. La perte de poids doit être proposée dans tous les cas.

III.10. Conclusion partielle

Le SAOS est une maladie fréquente chez l'Homme causée par l'obstructive du pharynx pendant le sommeil. Les mécanismes biologiques de l'augmentation des risques de MCV chez des patients du SOAS sont vraisemblablement multifactoriels. Certaines causes de cette obstruction sont bien connues et tout traitement est conditionné par le bilan médical du patient. Pour les cas d'hypertrophie linguale, le traitement de choix est actuellement la nPPC mais l'observance du traitement par le patient n'est pas excellente. Le traitement idéal associant une efficacité et une observance du traitement maximales n'existe pas encore.

CHAPITRE IV

MATERIEL ET METHODES

IV. MATERIEL ET METHODES

IV.1. Caractéristiques de la population

Notre population compte mille onze sujets âgés de soixante cinq ans en début d'étude, hommes et femmes recrutés à partir de la liste électorale de la ville de Saint-Etienne. Cette étude, dénommée Proof, s'inscrit dans une optique préventive des évènements cardiovasculaire et cérébrovasculaire à travers l'évaluation du système nerveux autonome. Ce système est considéré à la fois comme le principal générateur et régulateur des fonctions végétatives. Les critères d'inclusion des sujets étaient bien définis, absence de problèmes cardiovasculaires majeurs, absence de diabète de type 1, pas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral.

IV.1.1. Antécédents cardiovasculaires

Concernant les facteurs de risques cardiovasculaires, plus d'un quart de sujets était atteint de diabète non insulino-dépendant. La proportion d'hypertendus (sans notion de prise d'anti hypertenseurs), était légèrement inférieure à quarante pour cent. Un cinquième des hypertendus a déclaré la survenue d'hypertension dans l'année de l'inclusion. Moins de quarante pour cent de sujets présentaient une hypercholestérolémie et environ huit pour cent, une hyperuricémie. Pour toute la cohorte, plus de la moitié des sujets présentait au moins trois facteurs de risques cardiovasculaires à savoir diabète de type 2, hypertension artérielle ou hypercholestérolémie ; et plus de soixante dix pour cent, au moins un des quatre facteurs de risque suivants : diabète de type 2, hypercholestérolémie, hypertension, tabagisme.

IV.1.2. Antécédents médicaux

Le nombre de sujets atteints d'angor était insignifiant, moins de trois pour cent. Par contre, environ cinq pour cent de la population souffrait de Syndrome de Raynaud. La claudication intermittente touchait environ deux pour cent des sujets de l'étude.

IV.2. Analyses : Données anthropométrique, clinique et métabolique

IV.2.1. Données anthropométriques

Les paramètres anthropométriques ont été évalués par des techniques standardisées, le poids à 100 g près, la taille à 0,1 cm près, le tour de taille et le tour de hanche à 0,1 cm près. L'indice de masse corporelle (IMC) se définit comme le rapport entre le poids et le carré de la taille :

$$\text{IMC} = \text{Poids en kg} / (\text{Taille en m}^2)$$

Définition du surpoids et de l'obésité : L'obésité correspond à un excès de masse grasse. Elle devrait théoriquement se définir à partir d'une mesure de la masse grasse confrontée à une mesure de référence. Le BMI qui n'est qu'une approche indirecte de la masse grasse est cependant le plus souvent utilisé en épidémiologie pour définir l'obésité. Chez l'adulte, hommes et femmes confondus, les seuils retenus pour le surpoids et l'obésité correspondent aux valeurs de l'IMC à partir desquelles, selon les études épidémiologiques, la mortalité augmente de façon significative. Ces seuils ont été fixés à 25 kg/m² et 30 kg/m² pour le surpoids et l'obésité, respectivement.

Tour de taille : L'IMC est un paramètre très facilement utilisable en étude de population pour estimer la prévalence du surpoids et de l'obésité. Cependant, il n'est pas parfait. Le tour de taille pourrait représenter un bon marqueur de la graisse abdominale et un meilleur prédicteur du risque cardiovasculaire³⁶⁹ et du MetS que l'IMC.^{370,371} Certains pays établissent des références de tour de taille, de façon semblable à l'IMC. C'est notamment le cas de la Grande Bretagne.³⁷²

IV.2.2. L'évaluation de la composition corporelle par Dual Energy X-Ray absorptiometry (DEXA)

Le défi auquel sont confrontés des chercheurs et des cliniciens est la mesure de la masse grasse corporelle, qui est composée par les cellules qui contiennent le stock de triglycérides. Les dépôts de masse grasse sont principalement sous-cutanés et intra-abdominaux, cependant, des quantités considérables de graisse peuvent aussi résider autour et à l'intérieur des muscles, particulièrement chez les adultes. Puisque la graisse est largement inaccessible, il est quasiment impossible de mesurer directement toute l'adiposité corporelle. Traditionnellement, la technique phare a été l'hydro-densitométrie (principe d'Archimède). Celle-ci est basée sur le principe, que le tissu adipeux est moins dense que le muscle et l'os. La Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) est une méthode bien adaptée à l'évaluation de la composition corporelle et est actuellement en en voie de supplémer la l'hydro-densitométrie comme une technique standard grâce à sa haute précision et simplicité. C'est cette technique DEXA que nous avons utilisée pour nos évaluations.

Description de la technique DEXA

Le principe est le balayage de l'ensemble du corps avec un faisceau de rayons X à deux niveaux d'énergie. C'est donc la mesure de l'atténuation de deux rayonnements par le corps humain. Ce rapport d'atténuation est fonction du contenu de la matière traversée. La calibration est effectuée avec des « fantômes » contenant des triglycérides et du calcium. Le système de détection est connecté à un micro-ordinateur. La DEXA permet de séparer 3 compartiments : masse grasse, masse maigre, contenu minéral osseux.

Les avantages de cette techniques sont multiples, une bonne précision, une bonne sensibilité (même aux variations de faible amplitude), une bonne reproductibilité des mesures, une faible irradiation (~3 millirems), une possibilité d'approches régionales (bras, tronc, jambes).

Les quelques inconvénients reposent sur le coût du matériel, une absence de standardisation des appareils et des algorithmes de calcul. Le poids du sujet étant limité à 150 Kg.

D'autres techniques existent permettant de différencier la masse grasse cutanée et viscérale. Il est largement reconnu que le tissu adipeux possède des caractéristiques différentes en fonction de sa localisation anatomique. Les compartiments à la fois de l'adiposité sous cutanée et viscérale ont été identifiés en moyenne avec la Quantitative Computed Tomography (QCT), qui constitue actuellement une technique standard de référence. L'évaluation QCT a permis d'étudier l'importance du compartiment de l'adiposité viscérale abdominale comme un puissant prédicteur du nombre de perturbations métaboliques et des facteurs de risques cardiovasculaires.

La graisse sous cutanée et la masse maigre corporelle ont montré des associations contradictoires avec les désordres métaboliques et des facteurs de risque cardiovasculaires. Ceci peut être expliqué par le fait que la subdivision corporelle de la masse grasse et de la masse maigre et de la masse grasse sous-cutanée et viscérale sont plutôt approximatives et inadéquates pour les études métaboliques. La multi-compartimentation corporelle humaine au niveau des tissus et organes peut être plus précise et pourrait aider à la compréhension des interrelations complexes qui existent entre la composition corporelle et le métabolisme.

L'étude de la multi-compartimentation QCT qui évalue la quantité de la graisse à l'intérieur du muscle des sujets de poids normal (BMI, 18, 5-25 kg/m²) trouve environ 12 % de graisse autour et dans le muscle ;³⁷³ les auteurs considèrent ces dépôts de graisse comme une part du compartiment sous-cutané. Il serait peut être judicieux de les placer dans des compartiments séparés qui, du point de vue métabolique, sont plus étroitement connectés à la masse grasse viscérale. L'association graisse intramusculaire / graisse viscérale est aussi un bon prédicteur de la quantité de graisse à l'intérieur du muscle.³⁷⁴ De plus, comme la masse grasse viscérale, la graisse intramusculaire augmente progressivement avec l'âge.^{374,375} Les connaissances actuelles permettent d'envisager de subdiviser la graisse corporelle au moins en trois compartiments mesurables, graisse sous-cutanée, intramusculaire et viscérale. Chacun d'eux possède ses propres caractéristiques : les dépôts graisseux intramusculaires et viscéraux semblent être importants pour clarifier tous les aspects de l'obésité viscérale.

IV.2.2.1. Calcul du BFI (Body Fat Index)

Le BFI que nous proposons désigne l'index de masse grasse corporelle. Son calcul est similaire à celui de l'IMC à la différence que ce dernier tient compte de la masse corporelle totale. C'est un nouvel index que nous sommes les premiers à proposer.

$$\text{BFI (kg/m}^2\text{)} = \text{masse grasse totale (kg)} / \text{taille (m}^2\text{)}$$

IV.2.3. Bilan Biologiques

IV.2.3.1. C-Réactive Protéine (CRP)

Les mesures à haute sensibilité des niveaux sériques de CRP (protéine C-réactive) sont réalisées sur des prélèvements effectués le matin à jeûn. La CRP humaine réagit dans une réaction d'agglutination avec les particules de latex recouvertes d'anticorps monoclonaux anti-CRP. Le précipité est mesuré par méthode turbidimétrique à 552 nm (*Cobas Integra 400/700/800*).

Cette technique possède une détection de l'ordre de 0.05 mg/dl et présente un comportement linéaire au dessous de 255 mg/dl, avec un coefficient de variabilité intra-essais de 2 %.

IV.2.3.2. Glycémie

L'hexokinase catalyse la phosphorylation du glucose par l'ATP pour former du glucose-6 phosphate et de l'ADP. Ensuite une seconde enzyme, la glucose-6-phosphatase déshydrogénase catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate par le NADP⁺ pour former du NADPH. La concentration de ce dernier composé est directement proportionnelle à la concentration du glucose. On la mesure avec l'augmentation de l'absorbance à 350 nm. Le coefficient de variation intra-essais est de 1,7 %.

IV.2.3.3. Triglycérides, Cholestérol total, HDL et LDL-Cholestérol

La concentration plasmatique de triglycérides a été mesurée par une méthode enzymatique faisant intervenir une hydrolyse des triglycérides suivie d'une phosphorylation puis d'une oxydation du glycérol formé. L'étape finale conduit à la formation d'un colorant dont la densité, mesurée par spectrophotométrie de réflectance, est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon (*Cobas Intégra, 400/700/800*). Le coefficient de variation intra-essais est de 1,6 %.

Une méthode semblable a été utilisée pour déterminer le taux de cholestérol total. Les esters de cholestérol sont hydrolysés puis le cholestérol libre formé est oxydé. Le coefficient de variation intra-essais est de 1,1 %.

Le HDL-cholestérol a été mesuré après séparation par précipitation des LDL-cholestérol et des VLDL sur sulfates de DEXTRAN et de chlorure de magnésium. Les lipoprotéines non HDL-cholestérol sont capturées par un polymère couplé à des particules de fer et l'application d'un champ magnétique permet de séparer le surnageant contenant les particules HDL-cholestérol. Le même enchainement de réactions que celui impliqué dans la détermination du taux de cholestérol total a lieu. La technique de détection par spectrophotométrie de réflectance est également semblable, avec un coefficient de variation intra-essais de 4,2 %.

IV.2.4. Présence du MetS

Bien sûr, ce syndrome a été défini par plusieurs organismes internationaux et nationaux, mais à défaut d'un consensus dans la définition nous avons opté dans ce travail de thèse pour les critères établis par le NCEP-ATP III⁴ publiés en 2001. Nous avons défini le MetS à partir de l'hyperglycémie à jeun, du tour de taille élevé, de l'hypertriglycéridémie plasmatique, du HDL-cholestérol bas et de l'hypertension artérielle en fonction des valeurs seuils prédéfinies. Les raisons pour lesquelles nous avons préféré cette définition sont que celle-ci est largement utilisée dans la littérature, à cause de son approche plus complète et moins complexe. Les seuils étant raisonnables, les évaluations peuvent se faire facilement. En effet, la simple présence de trois des cinq facteurs déjà évoqués, suffit pour la classification du MetS. Par ailleurs, ces différences d'approches parmi les organismes internationaux pour la

définition du MetS reflètent toute la complexité qui entoure ce phénomène et ceci pose donc un vrai problème de compréhension lié à cette hétérogénéité caractéristique. (cf : Tableau en Annexe).

IV.2.5. Mesures tensionnelles (Holter TA)

Mesures ambulatoires : elles sont effectuées sur vingt quatre heures basées sur la méthode auscultatoire (*Diasys Integra, NOVACOR, France*). La pression artérielle est mesurée toutes les quinze minutes durant le jour et toutes les vingt minutes pendant la nuit ; les seuils systolique et diastolique se situent autour de 135-130 mmHg / 85-80 mmHg respectivement. Au minimum quarante mesures validées sont nécessaires pour effectuer des analyses statistiques.

IV.2.6. Mesures cliniques de la pression artérielle

Mesures cliniques de la pression artérielle : à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure (tensiomètre) et après quinze minutes passées en position couchée, la mesure clinique instantanée non invasive de la pression artérielle est réalisée à deux reprises. On parle d'hypertension clinique quand le rapport systolique / diastolique est au moins égal à 140 / 90 mmHg. La valeur moyenne obtenue des deux mesures est jugée plus représentative et plus explicative que chacune d'entre elles. Ces mesures, contrairement à celles du Holter sont moins fiables parce que sujettes à de grandes variabilités aussi bien intra qu'inter-individuelles dues probablement à des facteurs potentiels comme le stress, et notamment la notion d'effet blouse blanche.

IV.2.7. Définition et évaluation de la dépression

En termes simples, la dépression est une pathologie qui se manifeste par une perte de l'élan vital (lassitude, dépréciation de soi, pessimisme, etc...). Selon Henry Ey, c'est un processus pathologique extrêmement complexe, qui de toute manière, soit comme conséquence soit comme simple association, on trouve ajoutés aux troubles de l'humeur deux autres phénomènes : l'inhibition et la douleur morale. L'inhibition est une sorte de freinage ou ralentissement des processus psychiques de l'idéation qui réduit le champ de la conscience et

les intérêts, replie le sujet sur lui même et le pousse à fuir les autres et les relations avec autrui.

Comme entité nosologique au contour plus ou moins établis, les dépressions sont fréquentes et atteignent presque 20 % de chaque individu au cours d'une vie. Le risque évolutif le plus grave de cette pathologie est le suicide, en particulier quand la dépression passe inaperçue et qu'elle n'est pas prise en charge. Ainsi et en France, on estime à près de 70 % des personnes décédant par suicide qui souffraient d'une dépression le plus souvent non diagnostiquée et traitée (<http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1057.pdf>). Les dépressions peuvent se manifester chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent (rarement sous la même forme que chez l'adulte), chez l'adulte et chez les personnes âgées chez qui elle est fréquente.

Il existe des échelles d'évaluation des plaintes mnésiques, thymiques et cognitives. L'échelle QD2A de PICHOT et BOYER (1984) comporte 13 affirmations (voire annexe 2) concernant les plaintes actuelles du patient par rapport à son état émotionnel dépressif. Il est demandé au patient de répondre à chacune de ces affirmations par vrai ou faux, en cochant l'une des deux cases prévues à cet effet. Pour toute réponse positive, on attribue une note de 1. Un score de 7 et plus, traduit l'existence d'un syndrome dépressif significatif ; le maximum étant 13 points.

IV.2.8. Analyses polygraphiques

L'électrocardiogramme (ECG) ambulatoire pendant 24 heures, et les enregistrements polygraphiques (*HypnoPTT, Tyco Healthcare, USA*) sont réalisés à domicile. Chaque enregistrement est validé pour des évènements apnéiques et / ou hypopnéiques et des épisodes de forte résistance des voies aériennes supérieures. Le temps de transit du pouls est continuellement enregistré et l'index d'éveils autonomiques (nombre d'éveils synchronisés ou pas à l'évènement respiratoire) est calculé.³⁷⁶ La présence des somnolences journalières excessives est calculée en utilisant l'échelle d'Epworth ; elle est considérée positive pour un score supérieur ou égal à 10 et la qualité globale du sommeil est testée par le questionnaire élaboré à *Saint Mary Hospital institute (GB)*.

La polygraphie est réalisée toute la nuit, généralement entre 9 heures du soir et 6 heures du matin. Cet examen consiste en des enregistrements continus d'ECG, de la pression

du flux nasal, de l'impédance thoracique et abdominale pour des efforts respiratoires, de l'oxymétrie artérielle du ronflement et de la détection des changements de positions durant le sommeil. Les enregistrements polygraphiques sont ajustés manuellement en fonction des critères standards définis.²⁵¹

L'architecture du sommeil est évaluée par des techniques standards. La proportion du temps mis dans chaque phase du sommeil est exprimée en pourcentage du temps total de sommeil. Les temps d'éveils sont considérés s'ils sont supérieurs ou égaux à 15 secondes. L'index est défini comme le nombre d'épisodes d'apnées par heure du temps total du sommeil (TTS). Les évènements apnéiques centraux, obstructifs ou mixtes sont combinés dans ce modèle d'analyse. L'apnée obstructive est définie comme l'absence de flux d'air associée aux mouvements continus de parois thoracique et abdominale pour la durée d'au moins 10 secondes.³⁷⁷ La saturation d'oxyhémoglobine est mesurée par l'oxymétrie à impulsion. L'hypopnée est définie comme une baisse de moitié de la ventilation (< 50 %). L'IAH est défini comme le nombre d'épisodes d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil.

IV.2.9. Mesures de la sensibilité du baroréflexe

IV.2.9.1. Principe de mesure du baroréflexe

Le baroréflexe adapte l'organisme aux variations de pression artérielle. Lorsque la pression augmente, il y a freinage et l'intervalle RR s'allonge, et inversement. La valeur de l'allongement ou du raccourcissement de l'intervalle RR, en millisecondes, représente la réponse baroréflexe, en millisecondes par millimètre de mercure (ms / mm Hg).

L'activité baroréflexe spontanée est calculée en utilisant deux types de méthodes : la méthode de séquences³⁷⁸ et celle basée sur l'analyse spectrale croisée.¹⁰

Pendant quinze minutes, les enregistrements simultanés de l'électrocardiogramme, de la pression artérielle et de la ventilation sont mesurés au repos, le sujet en position allongée sur le dos. La pression artérielle du doigt est mesurée par la méthode du volume clamp (à l'aide d'un moniteur non invasif, Finapres 2300, Ohmeda®). Le pléthysmographe est placé à la moitié de la phalange et la pression est modulée pour maintenir la pression transmurale à un zéro effectif. Tous les enregistrements sont continuellement digitalisés à un rythme simple de

500 Hz après calibration, stockés dans Labview[®] et transférés à la fin dans un ordinateur de type macintosh. Ainsi, le logiciel MatLab[®] est utilisé pour détecter les pics de R, et les intervalles RR sont calculés après le retrait de chaque battement non sinusal ou artéfacts. Chaque intervalle RR est couplé avec la mesure de pression artérielle systolique correspondante.

Pour le calcul de l'activité spontanée du baroréflexe cardiaque en utilisant la méthode des séquences, le logiciel liste toutes les séquences d'au moins trois battements cardiaques successifs ou plus dans lesquels ils sont en concordances d'augmentation ou de diminution de pression artérielle et d'intervalle RR. Pour chaque séquence, la pente de régression linéaire est calculée. L'activité spontanée du baroréflexe cardiaque (exprimée en millisecondes par millimètre de mercure) est calculée comme la moyenne de pentes de toutes les séquences. Bien que la technique de bolus d'agent pharmacologique vasoactif semble être parfois utilisée, la méthode spontanée fournit des valeurs non invasives de l'activité du baroréflexe vagale cardiaque chez l'Humain.³⁷⁸

L'analyse spectrale transversale est appliquée sur les mêmes enregistrements. Les indices de l'activité spectrale transversale sont calculés sous forme de ratio entre la fonction de transfert de la pression artérielle et de la variabilité de la fréquence cardiaque, pour des fréquences oscillant entre 0,04 et 0,15 Hz reflétant l'activité parasympathique, et entre 0.15 et 0.40 reflétant activités parasympathique et sympathique.¹⁰ Les valeurs sont validées quand la cohérence entre le spectre de pression artérielle et celui de la variabilité cardiaque est supérieure à 0.5.

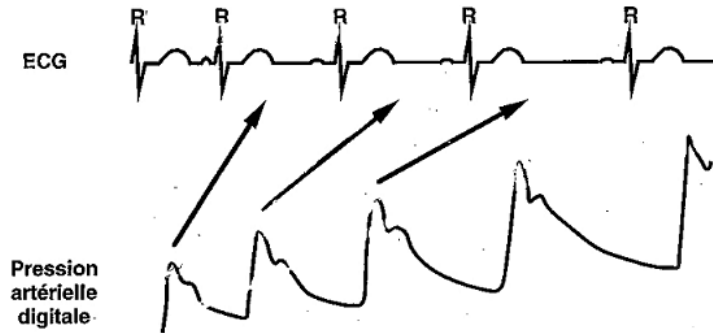


FIGURE III. 1. Enregistrements en ECG de la variabilité cardiaque (intervalles RR) et de la pression artérielle spontanée en mode digital.

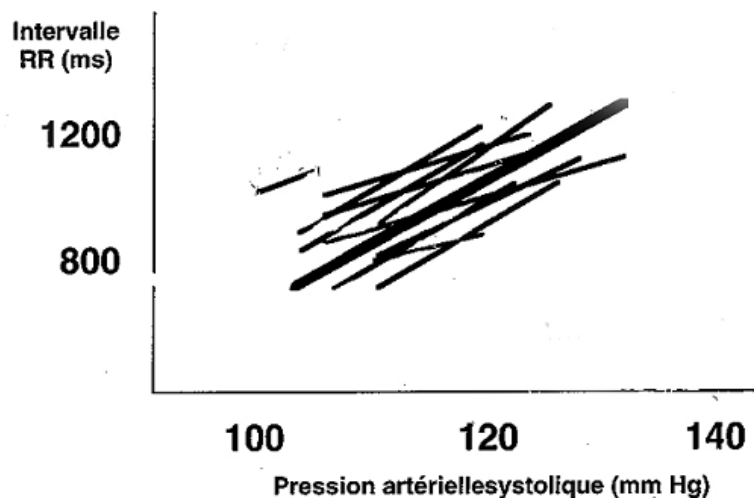


FIGURE IV. 2. Représentation de la pente moyenne consécutive des enregistrements en ECG de la variabilité cardiaque (intervalles RR) et de la pression artérielle spontanée. Le trait gras représente la valeur moyenne.

IV.2.10. Mesures de la fréquence cardiaque (Holter ECG)

La pose du Holter ECG se fait pour des mesures de fréquences cardiaques de 24 heures ou de plusieurs jours pour des analyses à long-terme. Les enregistrements se font en continue durant toute la durée requise. Pour les mesures de 24 heures tout le spectre des intervalles RR est conservé pour une lecture ultérieure.

IV.2.11. Mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque

IV.2.11.1. Variabilité RR

Les irrégularités du rythme cardiaque sont connues depuis longtemps. En effet, les premières observations ont été réalisées au début du XVII^{ème} siècle, en palpant le pouls, par le Docteur *Thomas Willis* et, en 1733, *Hales* décrit déjà cette variabilité dans une étude portant sur la pression artérielle. Néanmoins, jusque dans les années 80, les raisons physiologiques de cette variabilité de la fréquence cardiaque restaient inconnues et lorsqu'elle était importante, l'arythmie sinusale était plutôt considérée comme pathologique car souvent associée à la fibrillation auriculaire ou encore aux extrasystoles ventriculaires. L'étude de la variabilité de la fréquence cardiaque, appelée "variabilité de l'intervalle RR", ou encore "variabilité RR", a pris un essor important au cours des deux dernières décennies, quand ses liens étroits avec l'activité du système nerveux autonome ont été mis en évidence.⁹ Elle constitue aujourd'hui un puissant outil d'analyse dans le domaine de la physiologie du système nerveux autonome, avec des applications cliniques importantes, puisqu'elle s'avère notamment être un puissant facteur pronostique de mort cardiaque.^{379,380} Globalement, l'activité parasympathique pourra déterminer des variations rapides de la variabilité RR, en raison de la demi-vie courte de l'acétylcholine, qui peut déterminer un freinage, et donc un allongement du RR, différent pour chaque battement ; en revanche l'activité orthosympathique se traduira par des variations plus lentes des RR, en raison de la demi-vie plus longue de la noradrénaline. De nombreuses méthodes d'analyse et de quantification de la variabilité RR ont été développées en fonction des applications. Les méthodes dites temporelles utilisent des indices calculés à partir des moyennes et écart-types des séries d'intervalles RR. Les méthodes fréquentielles cherchent des fréquences caractéristiques contenues dans ces suites d'intervalles RR.

Constatant que la grande disparité dans les méthodes et les indices utilisés entraînaient des difficultés dans l'interprétation et la comparaison des études, des comités scientifiques ont récemment proposé des indices standardisés pour harmoniser l'emploi de ces méthodes.⁷⁸

IV.2.11.2. Variabilité de l'intervalle RR



FIGURE IV.3. Extraction des intervalles RR de l'ECG

À partir de l'électrocardiogramme, chaque onde R est repérée et on calcule alors la durée des intervalles de temps entre deux ondes R successives. Le signal obtenu, exprimé en secondes ou millisecondes, constitue alors la suite des intervalles RR qui représente l'inverse de la fréquence cardiaque instantanée du sujet.

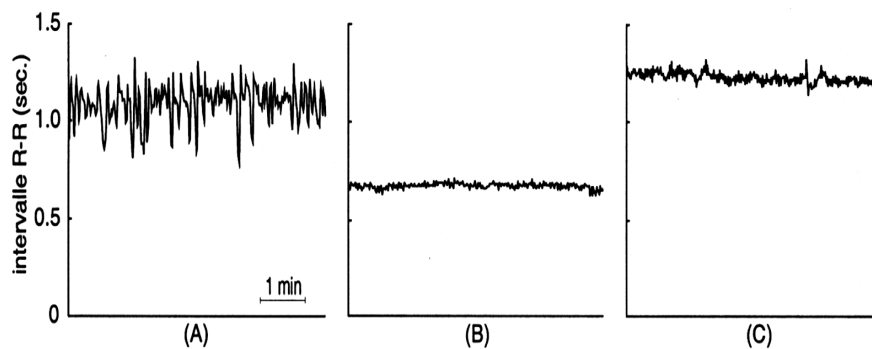


FIGURE IV.4. Exemple de variabilité RR sur cinq minutes dans trois cas différents: (A) variabilité élevée; (B) et (C) variabilité faible d'un intervalle RR à l'autre.

Sur un graphique illustrant une suite d'intervalles RR issue d'un enregistrement de cinq minutes, on visualise déjà aisément la variabilité RR d'un sujet. La figure IV.4 montre l'évolution du RR d'une personne jeune en bonne santé au repos (A), de cette même personne pendant un exercice physique (B) et d'une personne âgée souffrant d'une insuffisance cardiaque (C).

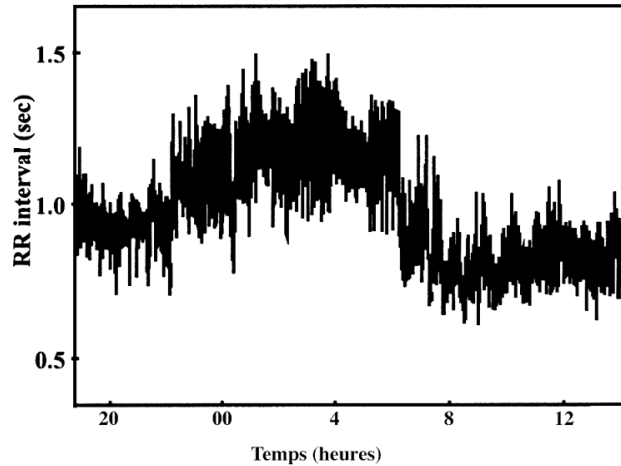


FIGURE IV.5. Variabilité RR mesurée sur une période de 24 heures.

Un enregistrement d'une durée de 24 heures montre les variations de la variabilité RR (environ 100.000 intervalles) au cours de la journée. Ainsi on peut voir, en particulier, que l'augmentation de l'intervalle RR moyen pendant la nuit s'accompagne aussi d'une augmentation de l'amplitude de la variabilité.

IV.2.11.3. Analyse spectrale de la variabilité cardiaque

L'analyse spectrale est une méthode mathématique permettant de déceler les différentes oscillations d'un rythme. Ainsi, comme l'illustre la Figure IV.6, la variabilité cardiaque se répartit dans un domaine de fréquence de 0,04 à 0,5 Hz. De ce spectre, deux composantes majeures se distinguent :

- Une composante à basse fréquence (Low frequency : LF) se situant dans la bande 0,04 à 0,15 Hz, généralement considérée comme le reflet de l'activité orthosympathique avec une composante parasympathique. Les fréquences inférieures à 0,04 Hz sont considérées comme des fréquences très lentes (Very Low frequency : VLF).

- Une composante à haute fréquence (High Frequency : HF) se situant dans la bande 0,15 à 0,50 Hz, et reflétant l'activité parasympathique. La respiration présente une rythmicité située dans cette bande de fréquence et il est connu que le rythme respiratoire influe sur le

rythme cardiaque. La puissance dans la bande HF reflète, à travers la fréquence respiratoire, l'activité parasympathique.

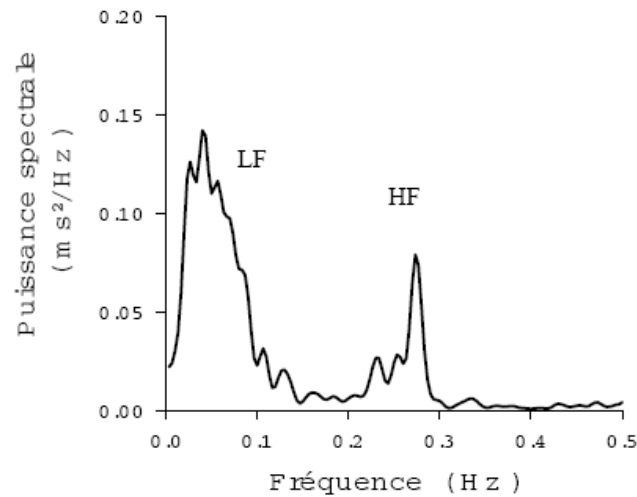


FIGURE IV.6. Analyse spectrale des intervalles R-R sur un enregistrement de 5 minutes (thèse Viola Antoine, 2004).

Les rapports normalisés de ces indices spectraux sont classiquement acceptés pour décrire le tonus sympathique et parasympathique. Un rapport $LF / (LF+HF)$ élevé illustre la prédominance de l'activité sympathique sur l'activité parasympathique, et inversement un rapport de $HF / (LF+HF)$ élevé, caractérise la prédominance du contrôle parasympathique sur l'activité sympathique.^{78,381} Diverses expériences de stimulation ou d'inhibition du système nerveux autonome ont permis de montrer que ces rapports normalisés varient en fonction du tonus sympathique et parasympathique.^{12,382-384}

IV.2.11.4. Analyse temporelle de la variabilité cardiaque

L'analyse temporelle définit plusieurs mesures de la variabilité cardiaque à partir d'outils statistiques. On illustre la variabilité cardiaque par la représentation graphique du « Poincaré plot » qui figure ci-dessous. Elle consiste à corréler chaque intervalle R-R en fonction du précédent, ce qui conduit ainsi à un nuage de points caractérisant la variabilité cardiaque sur la période étudiée. Les indices les plus couramment utilisés sont la déviation

standard des intervalles R-R normalisés (SDNN) et la racine carrée de la somme des carrés de la différence entre les intervalles successifs (rMSSD). Le SDNN représente la variabilité globale, et le rMSSD illustre la variabilité instantanée considérée comme un reflet de la composante parasympathique.^{385,386}

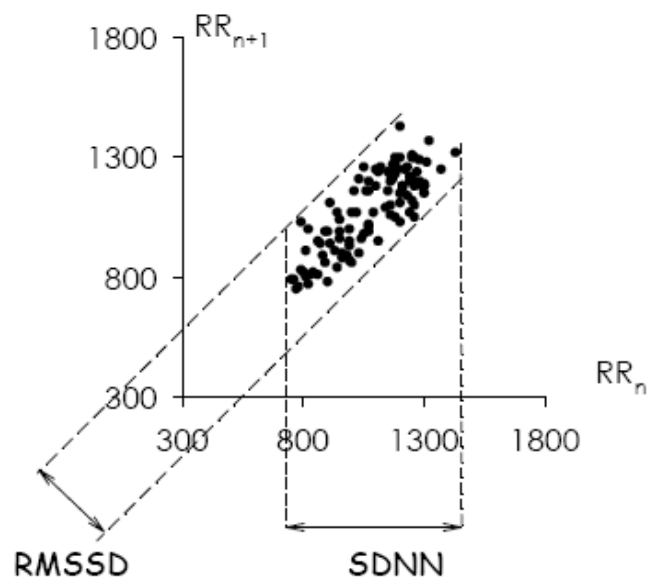


FIGURE IV.7. Représentation graphique du « Poincaré plot » des intervalles R-R sur un enregistrement cardiaque de 5 minutes (thèse Viola Antoine, 2004).

IV.3. Analyses statistiques

IV.2.9.1. Techniques standards

Les données sont présentées sous forme de moyenne plus ou moins l'écart type ou de l'erreur standard ou sous forme de pourcentages. Les comparaisons de moyennes et de fréquences ont été effectuées par des tests statistiques de type t-test et d'ANOVA, respectivement pour des données quantitatives et qualitatives. La normalité des variables a été étudiée et en l'absence de normalité, une transformation logarithmique de la variable a été opérée.

Des modèles de régression linéaire ou de régression logistique ont été utilisés pour les analyses multivariées. Des facteurs confondants classiques comme le sexe, l'âge, le statut pondéral, voire même de diabète de type 2, spécifiques à chaque étude ont été pris en compte.

Le seuil de significativité retenu est de 0,05. L'ensemble des données a été analysé par le logiciel Statview 5 (SAS Institute Inc.)

CHAPITRE V

RESULTATS

V. RESULTATS

V.1. Article 1

Tour de taille, composant du syndrome métabolique le plus associé à la protéine C-réactive (CRP) chez le sujet âgé. L'Etude PROOF

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU*, MSc; Jean Claude BARTHELEMY*, MD, PhD; Virginie DAUPHINOT*, PhD; Sébastien CELLE*, PhD; Vincent PICHOT*, PhD; Martin GARET*, PhD; Michel KOSSOVSKY†, MD, MSc; Jean-Michel GASPOZ† MD, MSc; Frédéric ROCHE*, MD, PhD

Résumé de l'article 1

Article soumis

Le but de cette étude est d'évaluer une éventuelle association entre les composants du MetS et la protéine C-réactive (CRP). Le MetS global est associé avec les niveaux sériques élevés de CRP, l'un des facteurs biologiques pro-inflammatoires. Cependant, la contribution respective de chaque composant du MetS avec la CRP n'a pas encore été bien établie.

Dans une cohorte de 1011 sujets recrutés à partir d'une liste électorale de la ville de Saint-Etienne, France, nous avons évalué le pronostic de l'activité du système nerveux autonome. Cette étude porte sur 921 sujets donc la valeur seuil de CRP est inférieure à 10 mg/l. L'association est évaluée pour chaque composant du MetS avec les tertiles de CRP (>1,4 mg/l, 1,4-2,8 mg/l et >2,8 mg/l). Les valeurs du tertile supérieur de CRP sont significativement plus associées avec le MetS (OR: 3.36, 95% CI [2.13–5.30], p<0.001).

Le tour de taille se trouve plus fortement associé avec le tertile de CRP supérieur (OR: 2.88, 95% CI [1.90–4.37], p<0.001), tous les autres composants du MetS soit moins significativement associés avec le tertile supérieur de CRP. Les niveaux de CRP augmentent avec le nombre de composants du MetS.

Donc, de tous les composants du MetS, le tour de taille est de loin le composant le plus associé avec le tertile de CRP supérieur élevé. Ces résultats nous permettent de mieux comprendre la forte association existant entre le tour de taille et la mortalité cardiovasculaire.

In the elderly, increased waist circumference is the component of metabolic syndrome the most strongly associated with elevated C-reactive protein. The PROOF Study

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU*, MSc; Jean Claude BARTHELEMY*, MD, PhD; Virginie DAUPHINOT*, PhD; Sébastien CELLE*, PhD; Vincent PICHOT*, PhD; Martin GARET*, PhD; Michel KOSSOVSKY†, MD, MSc; Jean-Michel GASPOZ† MD, MSc; Frédéric ROCHE*, MD, PhD

*Clinical and Exercise Physiology Laboratory, University Hospital and Jean Monnet University, Saint-Etienne, France.

†Department of Community medicine and primary care, Geneva University Hospitals and Geneva University medical school, Geneva, Switzerland.

Address of correspondence: **Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU**

Service de Physiologie Clinique et de l'Exercice

CHU Nord – Niveau 6

F-42055 Saint-Etienne Cedex 2

France

Phone : +33 4 77 82 83 00

Fax : +33 4 77 82 84 47

E-mail : gabingabon@hotmail.com

Abstract

Metabolic syndrome is associated with higher CRP serum levels, a common biological marker of inflammation. However, the respective contribution of each component of metabolic syndrome to this association has not been established. The aim of the present study was thus to assess the strength of the association between metabolic syndrome components and C-reactive protein (CRP).

The present study is based on the 921 subjects. Anthropometric, Biological and clinical parameters were evaluated. Subjects with a CRP value less than 10 mg/l were considered. The relationships between the metabolic syndrome components against CRP tertiles were evaluated with polynomial logistic regression.

After adjustment for both gender and body mass index, metabolic syndrome and high-CRP tertile were significantly associated (OR: 2.37, 95% CI [1.46–3.87], $p < 0.001$). Waist circumference demonstrated the strongest association with high CRP tertile (OR: 1.75, 95% CI [1.05–2.91], $p < 0.05$), although HDL-cholesterol was associated to intermediary CRP tertile, but less significantly. In addition, CRP levels significantly increased with the number of individual metabolic syndrome components.

Of all components of metabolic syndrome, waist circumference had the strongest association with high CRP tertile in general elderly population. These findings help to understand the strong association between waist circumference and cardiovascular mortality.

Key words : C-reactive protein, metabolic syndrome, inflammation, waist circumference

Abbreviations list

HDL-c: High Density Lipoproteins Cholesterol

LDL-c: Low Density Lipoproteins Cholesterol

CRP: C-reactive protein

IDF: International Diabetes Federation

WHO: World Health Organization

NCEP: National Cholesterol Education Program

ATPIII: Adult Treatment Panel III

WC: Waist Circumference

IL-6: Interleukin-6

IL-1: Interleukin-1

TNF: Tumor Necrosis Factor

Introduction

Metabolic syndrome is an aggregation of risk factors (abdominal or central obesity, hypertension, hypertriglyceridemia, reduced HDL-cholesterol (cholesterol-high density lipoprotein) and elevated fasting glucose level) that predict the development of future cardiovascular disease. A recent study revealed that the prevalence of metabolic syndrome reached 25 % in a white population and even higher in African Americans or Mexicans.²⁹⁸ In the years 2000, the American population with metabolic syndrome was estimated to reach 47 Millions.

An inflammatory state, recognized by elevated CRP levels, is commonly present in people with metabolic syndrome. Several mechanisms seem to be involved in increased CRP levels and have been identified as originating mostly from the adipose tissue and the liver. While the function of CRP itself is not clearly defined, its level could be considered as a quantitative marker of inflammation, which is known to contribute to atherosclerosis and thus to future cardiovascular disease³⁸⁷ and mortality³⁸⁸ in apparently healthy persons.

We assessed the relationship between CRP levels and waist circumference which represents one individual components of metabolic syndrome in 921 subjects aged 65 years old of the general population (Proof cohort Study).³⁸⁹

Materials and Methods

Population and characteristics

The Proof (PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events) study was designed to prospectively assess the predictive value of autonomic nervous system activity level in the general population with regards to cardiovascular and cerebrovascular events, and death.³⁸⁹ The study is based on 921 subjects, (39.5 % men) free of previous myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation or insulino-dependent diabetes, recruited from the electoral list of Saint-Etienne, France, and aged 65.6 (0.8) years at the time of study entry. Data used for this analysis are those of the first examination performed in 2001-2002.

CRP tertiles were calculated after exclusion of CRP values beyond 10 mg/l to avoid patients with acute infections. Tertiles respectively included 34.31 %, 36.16 % and 29.53 % of the population using CRP thresholds lower than 1.4 mg/l (Lower Group, a), between 1.4 and 2.8 mg/l (Intermediate Group, b), and greater than 2.8 mg/l (Higher Group, c), to obtain homogeneous groups, which differs from the usual 3.0 mg/l cutoff.³⁹⁰

Metabolic Syndrome score

In this study the metabolic syndrome was defined according to the National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP / ATP III). In fact, the NCEP / ATP III considered the simple presence of at least three of the following components, 1- waist circumference (WC) above 88 cm for women or 102 cm for men; 2-blood pressure equal to or greater than 130/85 mmHg; 3-fasting serum triglycerides level above 150 mg/dl; 4- HDL-c serum level below 50 mg/dl for women, or 40 mg/dl for men and 5-fasting blood glucose above 110 mg/dl (≥ 6.1 mmol/l). Each participant was assigned a metabolic score, which was calculated by adding the number of diagnostic criteria identified (range 0-5). A score equal or superior to three was considered diagnostic of metabolic syndrome.³⁹¹ We included patients with 3, 4 and 5 criteria in the same group (≥ 3), because there were few subjects with 4 and 5 criteria.

Biological assessments

Blood for high-sensitivity assessments of plasma CRP levels was in drawn the early morning. Plasma CRP levels were measured with a flex reagent cartridge (cobas integra 700), which is based on a particle-enhanced, turbidimetric, immunoassay technique (Roche

Diagnostics, Mannheim, Date Behring). This method has a detection level of 0.5 mg /l and exhibits linear behaviour up to 25 mg/l, with intra-assay and inter-assay coefficients of variability of 9 % and 18 %, respectively. Serum glycaemia and levels of lipids, including total cholesterol, HDL-cholesterol, calculated LDL-cholesterol (cholesterol-light density lipoprotein), and triglycerides were also assessed with flex reagent cartridge.

Statistical analysis

Anthropometric and biological data were compared firstly between subjects with and without metabolic syndrome using unpaired student t-test, and secondly, between CRP-tertiles using ANOVA. In the ANOVA, the Fischer's exact post-hoc test was used for pair-wise comparisons of the different CRP tertiles. Anthropometric, clinical and biological data were presented as mean \pm standard deviation (SD). In addition, ANOVA was performed to assess the relationship between CRP and metabolic syndrome score, based on the number of components.

Polynomial logistic regressions were performed to assess the relationship between CRP tertiles and each metabolic syndrome component. Odds ratios are presented with their 95% confident interval. Univariate analysis revealed independent associations between CRP levels and each its individual metabolic syndrome components. Multivariate analysis was performed with adjustment for both genders and body mass index. Only significant associations were introduced in multivariate analysis.

Statistics were performed with Stat-view 5 (SAS Institute). A *p* value <0.05 was considered as statistically significant.

Results

Among the 921 subjects included in the study, 149 (16.18 %) presented with metabolic syndrome using diagnostic criteria of NCEP/ATPIII, of whom 10.75 % subjects had three risk factors, 4.24 % had 4 and 1.19 % had five. Individual metabolic syndrome components were distributed as follows: high triglycerides were present in 6.19 % of them, low-HDL-cholesterol in 37.44 %, increased fasting glucose in 17.59 %, hypertension in 35.95 %, obesity in 8.61 %, and increased waist circumference in 10.78 % for men and 27.67% for women.

Total and LDL-cholesterol did not significantly differ between subjects with and without metabolic syndrome. As expected, all other variables (weight, waist circumference, triglycerides, fasting glycaemia, blood pressure and CRP levels) were significantly more elevated in subjects with metabolic syndrome ($p < 0.001$), while HDL-cholesterol was significantly lower ($p < 0.001$) (Table 1).

In subjects with metabolic syndrome, only low-HDL-cholesterol and total cholesterol significantly increased with CRP tertiles (Table 2).

Univariate logistic regression analysis revealed a significantly higher risk of having CRP levels > 2.8 mg/l in patients with metabolic syndrome than in patients without it (OR: 2.88, 95 % CI [1.90–4.37], $p < 0.001$). This finding was confirmed with multivariate logistic regression analysis after adjustment for both gender and body mass index (OR: 1.75, 95 % [1.05-2.91], $p < 0.05$). In addition, the higher the number of criteria for metabolic syndrome, the higher the CRP values (Figure 1). Waist circumference was the individual metabolic syndrome component the most strongly associated with higher CRP levels in subjects with metabolic syndrome than without it. Thus, waist circumference was independently associated with CRP levels in subjects without metabolic syndrome (Figure 2).

Using univariate analysis, in subjects with metabolic syndrome, hypertriglyceridemia, hypertension, waist circumference and HDL-cholesterol were significantly associated only with higher CRP tertile (> 2.8 mg/l), while HDL-cholesterol was the only criteria significantly associated with intermediate CRP tertile (1.4-2.8 mg/l) ($p < 0.05$) (Table 3). In multivariate analysis, after adjustment for gender and body mass index, only waist circumference remained significantly associated with higher CRP tertile (Table 3).

Discussion

Our findings showed that, in an elderly general randomised population free of cardiovascular or cerebrovascular disease, metabolic syndrome, and most of its components were strongly associated with high CRP levels: hypertension, hypertriglyceridaemia, low HDL-cholesterol, and waist circumference were all individually associated with elevated levels of CRP. However, abdominal obesity, as measured by waist circumference, was the component the most strongly associated with CRP levels greater than 2.8 mg/l after adjustment for gender and body mass index.

Thus, waist circumference could turn out to be the main pro-inflammatory component of metabolic syndrome. Previous study demonstrated that waist circumference adds to the variance in plasma CRP levels in elderly patients with metabolic syndrome.^{392,393} Another study confirmed previous observations in a Japan non randomised population.³⁹⁴ A recent cohort study showed an adverse risk profile increase waist circumference including higher CRP, independently of body mass index.³⁹⁵

Our finding showed that subjects without metabolic syndrome presented also with hypertension and this may be a limiting factor to establish a contrast between subjects with and without metabolic syndrome. This may explain why large differences in clinical variables, as body weight, and in biological variables, as triglycerides or glycaemia, are not independently associated with metabolic syndrome. This reinforces further the strength of the independent association between CRP and waist circumference, which remains significant in the multivariate analysis in spite of other metabolic syndrome variables dispersion.

Amongst the biological variables, total as well as LDL-cholesterol are similar for any level of CRP as well as in subjects with and without metabolic syndrome, HDL-cholesterol only showing significant difference in spite of small variations. This underlines the importance of HDL-cholesterol as potential marker of metabolic risk. According to our results, there is a dependent inverse relationship between HDL-cholesterol and CRP levels in both genders.

CRP is an inflammatory marker produced and released by the liver under the stimulation of cytokines including interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1), and tumor necrosis factor- α (TNF- α). CRP was shown to have an independent predictive effect of severe clinical events in all study groups evaluated and was found a useful addition to the prediction brought by the metabolic syndrome.¹⁰¹ CRP increase is not totally dependent on waist

circumference with metabolic syndrome. CRP concentrations have also been observed to predict the development of hypertension,^{396,397} type 2 mellitus diabetes³⁹⁸ as well as myocardial infarction and stroke.^{164,399,400}

The relationships between CRP levels and adiposity could be explained by recent findings.⁴⁰¹ In fact adipose tissue is recognized as a source of several molecules that are potentially pathogenic, such as excess of non-esterified fatty acids, cytokines, resistin, adiponectin and leptin.⁴⁰² These inflammatory factors have also been linked to dyslipidaemia, hypertension, and insulin resistance in previous studies^{403,404} as well as metabolic syndrome and type2 diabetes mellitus.^{164,398-400,405-411} Obesity promotes hyperglycaemia which triggers hyperinsulinemia⁴¹² particularly in those who are genetically susceptible,⁴¹³ which is associated to a further increase in the activation of the sympathetic nervous system and of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. More precisely abdominal obesity was more related to inflammatory abnormalities of metabolic syndrome in both gender in elderly.

In addition to being a marker of innate immunity stimulation, CRP has also several direct effects at the level of the vessel wall.^{406,407} High CRP levels have suggested a role for inflammation in the initiation of atherosclerosis⁴¹², as well as in the precipitation of an acute event. These observations, along with research into the inflammatory mechanisms of both diabetes and vascular dysfunction^{404,414,415} provide strong evidence that insulin resistance and atherosclerosis share a common inflammatory basis.^{414,416} Recent studies have demonstrated that other markers of inflammation, such as white blood cell count and fibrinogen, have also been shown to predict weight increase, a key triggering factor of metabolic syndrome, in a 3-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort.⁴¹⁷ Conversely, weight loss⁴¹⁸ and weight loss combined with physical activity and dietary changes^{419,420} have been shown to decrease levels of markers of inflammation in obese individuals, including patients with features of the metabolic syndrome.⁴²⁰

CRP, however, is not yet easily considered in clinical practice, and markers as fasting insulin, hypofibrinolysis and microalbuminuria^{404,410} are often preferred. We did not measured insulin, nor microalbuminuria in the PROOF Study, and this may appear as a limitation of our conclusions.

Our study showed that metabolic syndrome was associated with high CRP levels, and that waist circumference was the component the most strongly and independently associated with these high CRP levels. These findings help to better understand the association between waist circumference and cardiovascular mortality. Whether measuring CRP could be more

informative in the monitoring and the prevention of metabolic syndrome with and without increased waist circumference needs to be further assessed.

References

- 1 Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003; 290:1906-1914
- 2 Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107:391-397
- 3 Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17:1121-1127
- 4 Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999; 106:506-512
- 5 Barthelemy JC, Pichot V, Dauphinot V, et al. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the 'SYNAPSE' Study. *Neuroepidemiology*. 2007; 29:18-28
- 6 Laaksonen DE, Niskanen L, Nyysönen K, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia*. 2004; 47:1403-1410
- 7 Peled N, Kassirer M, Shitrit D, et al. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med*. 2007; 101:1696 - 1701
- 8 Dupuy AM, Jaussent I, Lacroux A, et al. Waist circumference adds to the variance in plasma C-reactive protein levels in elderly patients with metabolic syndrome. *Gerontology*. 2007; 53:329-339
- 9 Zuliani G, Volpato S, Galvani M, et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity Data from the InChianti study. *Atherosclerosis*. 2009; 203:626-632
- 10 Nakamura H, Ito H, Egami Y, et al. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79:330-336
- 11 Lapice E, Maione S, Patti L, et al. Abdominal adiposity is associated with elevated C-reactive protein independent of BMI in healthy nonobese people. *Diabetes Care*. 2009; 32:1734-1736
- 12 Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003; 290:2945-2951
- 13 Dauphinot V, Roche F, Kossovsky M, et al. C-reactive protein implications in new-onset hypertension in a healthy population initially aged 65 years old. The Proof Study. *J Hypertens*. 2009:Accepted for publication
- 14 Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286:327-334
- 15 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342:836-843

- 16 Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002; 347:1557-1565
- 17 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359:2195-2207
- 18 Grunfeld C, Feingold KR. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense. *Nutrition.* 1996; 12:S24-26
- 19 Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22:1145-1158
- 20 Festa A, D'Agostino R, Jr., Hales CN, et al. Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2000; 23:624-628
- 21 Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:972-978
- 22 Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 2002; 51:1131-1137
- 23 Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102:2165-2168
- 24 Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation.* 2001; 103:2531-2534
- 25 Nakanishi N, Li W, Fukuda H, et al. Multiple risk factor clustering and risk of hypertension in Japanese male office workers. *Ind Health.* 2003; 41:327-331
- 26 Thorand B, Lowel H, Schneider A, et al. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. *Arch Intern Med.* 2003; 163:93-99
- 27 Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, et al. C-reactive protein is more strongly related to post-glucose load glucose than to fasting glucose in non-diabetic subjects; the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabet Med.* 2002; 19:939-943
- 28 Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes.* 2003; 52:812-817
- 29 Youd JM, Rattigan S, Clark MG. Acute impairment of insulin-mediated capillary recruitment and glucose uptake in rat skeletal muscle in vivo by TNF-alpha. *Diabetes.* 2000; 49:1904-1909
- 30 Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:3023-3028
- 31 Pradhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *Eur Heart J.* 2002; 23:831-834
- 32 Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:37S-42S
- 33 Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, et al. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation.* 2003; 108:1822-1830

- 34 Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, et al. Fibrinogen, other putative markers of inflammation, and weight gain in middle-aged adults--the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities. Obes Res.* 2000; 8:279-286
- 35 Kopp CW, Kopp HP, Steiner S, et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. *Obes Res.* 2003; 11:950-956
- 36 Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, et al. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation.* 2003; 108:155-160
- 37 Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, et al. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1055-1058

TABLES

Table 1

Clinical and biological variables in subjects with and without metabolic syndrome

| <i>Parameters</i> | <i>With Syndrome</i> | <i>Without Syndrome</i> | <i>p</i> |
|----------------------------------|-----------------------|-------------------------|----------|
| | <i>Mean ± SD</i> | <i>Mean ± SD</i> | |
| | <i>n=149 (16.18%)</i> | <i>n=772 (83.82%)</i> | |
| Height (cm) | 164.53 ± 7.88 | 164.30 ± 8.11 | ns |
| Body mass (kg) | 76.89 ± 11.49 | 66.68 ± 12.11 | p<0.0001 |
| Age (years) | 65.61 ± 0.75 | 65.66 ± 0.77 | ns |
| BMI (kg/m ²) | 28.40 ± 3.91 | 24.58 ± 3.58 | p<0.0001 |
| Systolic blood pressure (mm Hg) | 147.9 ± 19.0 | 142.3 ± 18.3 | p<0.0001 |
| Diastolic blood pressure (mm Hg) | 90.6 ± 9.9 | 87.1 ± 10.2 | p<0.0001 |
| Waist circumference (cm) | 96.5 ± 9.0 | 83.4 ± 10.0 | p<0.0001 |
| Glycaemia (g/l) | 1.18 ± 0.32 | 0.98 ± 0.14 | p<0.0001 |
| Total cholesterol (g/l) | 2.35 ± 0.42 | 2.35 ± 0.38 | ns |
| HDL-cholesterol (g/l) | 0.45 ± 0.10 | 0.61 ± 0.16 | p<0.0001 |
| LDL-cholesterol (g/l) | 1.54 ± 0.33 | 1.54 ± 0.32 | ns |
| Triglycerides (g/l) | 1.72 ± 0.67 | 1.00 ± 0.40 | p<0.0001 |
| CRP (mg/l) | 3.35 ± 2.41 | 2.25 ± 1.87 | p<0.0001 |

Comparisons of clinical and biological variables between subjects with and without metabolic syndrome using unpaired t-test. Values are presented as mean ± SD.

Table 2

Comparison of clinical and biological variables according to C-reactive protein tertiles

| <i>Parameters</i> | <i>CRP (< 1.4) mg/l</i> | <i>CRP (1.4 - 2.8) mg/l</i> | <i>CRP (> 2.8) mg/l</i> | <i>p</i> |
|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------|
| | <i>(a, n=309)</i> | <i>(b, n=322)</i> | <i>(c, n=268)</i> | <i>ac, bc</i> |
| Height (m) | 1.63 ± 8.18 | 1.65 ± 7.91 | 1.64 ± 8.08 | ns |
| Body mass (kg) | 66.10 ± 11.81 | 67.62 ± 12.86 | 71.33 ± 12.22 | ac***, bc** |
| BMI (kg/m ²) | 24.53 ± 3.37 | 24.77 ± 4.05 | 26.31 ± 3.94 | ac***, bc*** |
| Age (years) | 65.44 ± 0.83 | 65.62 ± 0.81 | 65.46 ± 4.01 | ns |
| Systolic blood pressure (mm Hg) | 141.42 ± 18.40 | 143.02 ± 18.83 | 145.48 ± 18.59 | ac** |
| Diastolic blood pressure (mm Hg) | 86.75 ± 9.77 | 88.08 ± 10.63 | 88.15 ± 10.39 | Ns |
| Waist circumference (cm) | 83.54 ± 10.85 | 84.12 ± 10.00 | 89.15 ± 11.19 | ac***, bc*** |
| Total cholesterol (g/l) | 2.36 ± 0.39 | 2.32 ± 0.36 | 2.36 ± 0.39 | Ns |
| HDL-cholesterol (g/l) | 0.60 ± 0.15 | 0.59 ± 0.17 | 0.56 ± 0.15 | ac***, bc*** |
| LDL-cholesterol (g/l) | 1.55 ± 0.34 | 1.52 ± 0.30 | 1.57 ± 0.34 | Ns |
| Glycaemia (g/l) | 0.99 ± 0.13 | 1.00 ± 0.2 | 1.40 ± 0.23 | ac***, bc** |
| Triglycerides (g/l) | 1.05 ± 0.46 | 1.03 ± 0.41 | 1.20 ± 0.50 | ac***, bc*** |

Values of clinical and biological variables of subjects are compared using ANOVA and post-doc with Fisher's test (mean ± SD). CRP levels thresholds are: less than 1.4 mg/l (lower tertile, a), between 1.4 and 2.8 mg/l (Intermediate tertile, b), and greater than 2.8 mg/l (higher tertile, c); *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

Table 3

Strength of the association between the metabolic syndrome components and CRP tertiles using univariate and multivariate logistic regression analysis

| <i>CRP tertiles (mg/l)</i> | | | | | | | | | | |
|------------------------------|-------------|----------------------|-----------------|----------------------|--------------|----------------------|------|-------------|-------------|-----------------------|
| Univariate analysis | TG | | HDL-cholesterol | | Hypertension | | GLY | | WC | |
| | OR | CI (95%) | OR | CI (95%) | OR | CI (95%) | OR | CI (95%) | OR | CI (95%) |
| <1.4 | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| 1.4 - 2.8 | 0.92 | [0.60-1.42] | 1.61 | [1.05-2.46]* | 1.31 | [0.92-1.86] | 1.01 | [0.67-1.54] | 1.08 | [0.69-1.70] |
| >2.8 | 1.83 | [1.22-2.75]** | 1.90 | [1.23-2.93]** | 1.76 | [1.20-2.59]** | 1.35 | [0.89-2.05] | 2.88 | [1.90-4.37]*** |
| Multivariate analysis | | | | | | | | | | |
| <1.4 | 1 | | 1 | | 1 | | | | 1 | |
| 1.4 - 2.8 | 0.79 | [0.50-1.24] | 1.65 | [1.05-2.59]* | 1.33 | [0.93-1.91] | | | 0.93 | [0.54-1.58] |
| >2.8 | 1.38 | [0.90-2.13] | 1.37 | [0.86-2.19] | 1.47 | [0.98-2.19] | | | 1.75 | [1.05-2.91]* |

Univariate (upper panel) and multivariate (lower panel) association between the components of metabolic syndrome and CRP tertiles, using Odds Ratio and CI (95%); * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$,)

Multivariate analyses were performed with adjustment for gender and body mass index values. *TG*: triglycerides; *HDL*-cholesterol: high density lipoprotein cholesterol; *GLY*: glycaemia *WC*: waist circumference.

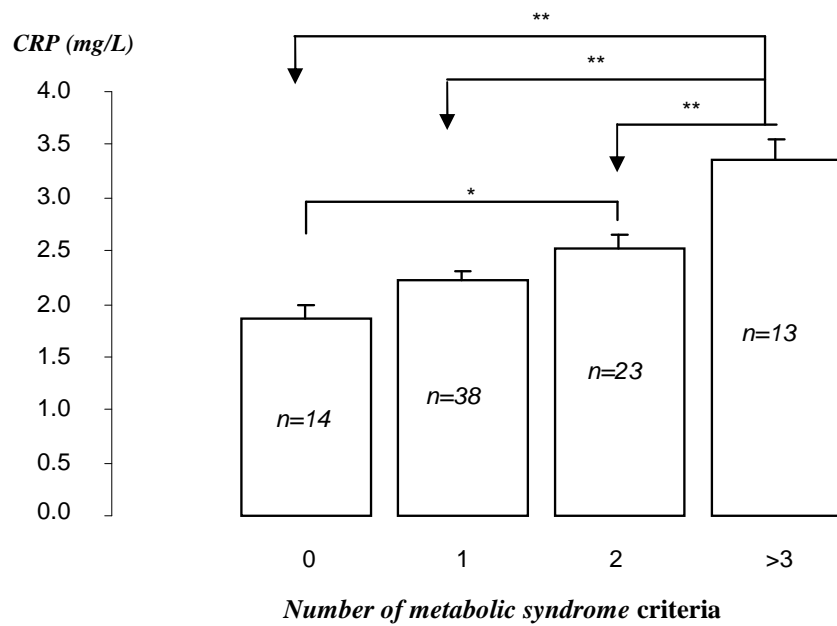


Figure 1

CRP levels and metabolic syndrome components number (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

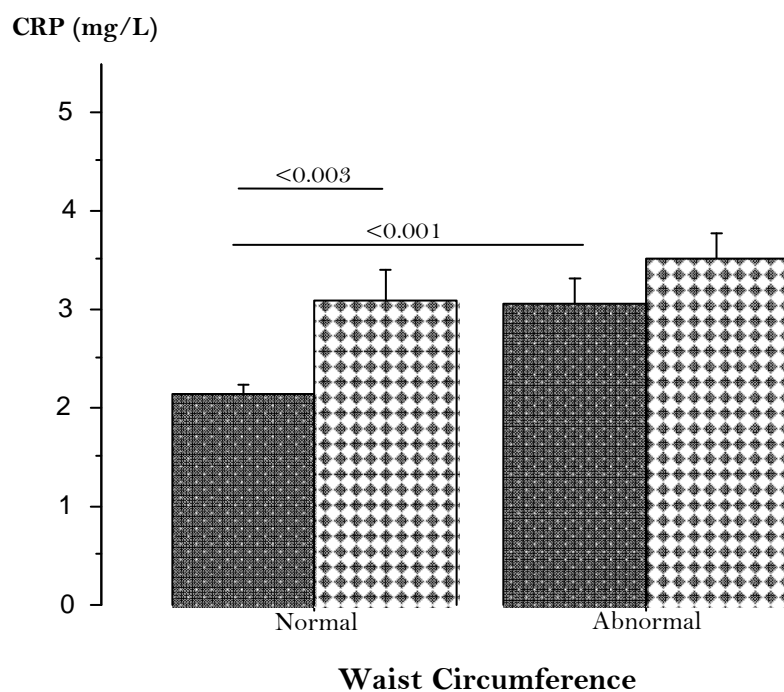


Figure 2

CRP levels in subjects with and without metabolic syndrome according to normal and abnormal waist circumference

Legends and figure

Table 1

Comparison of clinical and biological variables between subjects with metabolic syndrome (left column) versus control (right column)

Values are presented as mean \pm SD. ***: significant at $p < 0.001$; following impaired t test.

Table 2

Comparison of clinical and biological variables in subjects with metabolic syndrome presented using mean \pm SD values. †: IG significantly from HG (†, $p < 0.05$; ††, $p < 0.01$); ‡: LG significantly from HG, (‡, $p < 0.05$; ‡‡ $p < 0.01$), using ANOVA test. CRP thresholds, Less than 1.4 mg/l (Lower Group, LG), between 1.4 and 2.8 mg/l (Intermediate Group, IG), and greater than 2.8 mg/l (Higher Group, HG)

Table 3

Univariate (upper panel) and multivariate (lower panel) association between the components of metabolic syndrome and CRP tertiles, using Odds Ratio and CI (95 %); *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$)

TG: metabolic syndrome including abnormal triglycerides; HDL-C: metabolic syndrome including abnormal high density lipoprotein cholesterol; HTA: metabolic syndrome including abnormal hypertension; GLY: metabolic syndrome including abnormal glycaemia WC: metabolic syndrome including abnormal waist circumference.

Figure 1

Distribution of CRP values according to the number of components of metabolic syndrome present. Mean values are represented as mean \pm SD. Significant at ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Figure 2

Evaluation of CRP levels in subjects with and without metabolic syndrome and according to normal and abnormal waist circumference. Mean values are represented as mean \pm SD. Significant at *** $p < 0.001$

V.2. Article 2

L'association entre le syndrome d'apnées du sommeil et le syndrome métabolique chez le sujet âgé. L'Etude PROOF

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU^{*}, MSc; Vincent PICHOT^{*}, PhD; Jean-Michel GASPOZ[†] MD, MSc; Sébastien CELLE^{*}, PhD; Virginie DAUPHINOT^{*}, PhD ; Delphine MAUDOUX^{*}, MSc ; Michel KOSSOVSKY[†], MD, MSc ; Jean-Claude BARTHELEMY^{*\$}, MD, PhD ; Frédéric ROCHE^{*\$}, MD, PhD

Résumé de l'article 2

Article soumis

Nous avons évalué dans une large étude prospective la force de l'association entre le SAOS et le MetS en fonction de deux indices concernant la désaturation de l'oxyhémoglobine (ODI) et les apnées hypopnées (AHI).

832 sujets âgés de 65 ans au début de l'étude, libres de toute forme de problème cardiovasculaire et de diabète de type-1, ont été recrutés à partir de la liste électorale de la ville de Saint-Etienne, France.

Parmi eux, 9,8 % présentent des critères du MetS et 57,7 % étaient apnéiques. De plus, 70,8 % des patients présentant le syndrome métabolique souffrent du SAOS. ODI et AHI étaient significativement ($p < 0,0001$) plus élevés chez les sujets ayant le MetS que chez les normaux. Quand ODI et AHI étaient regroupés en tertiles, les valeurs des composants du MetS augmentaient ($p < 0,01$) avec l'élévation des tertiles. Cependant, l'association indépendante entre le syndrome métabolique, aussi bien qu'avec ses propres composants, est plus forte avec l'ODI qu'avec l'AHI.

Donc, chez le sujet âgé, l'association entre le MetS et le SAOS est plus forte avec ODI qu'avec AHI. Ainsi, l'hypoxie constitue le meilleur témoin des contraintes métaboliques. Les implications pronostiques d'une telle association sur la morbi-mortalité cardiovasculaire nécessitent d'être approfondie ultérieurement.

Association between sleep apnoea and metabolic syndrome criteria in the elderly. The PROOF Study

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU^{*}, MSc; Vincent PICHOT^{*}, PhD;

Jean-Michel GASPOZ[†] MD, MSc; Sébastien CELLE^{*}, PhD; Virginie DAUPHINOT^{*}, PhD ; Delphine MAUDOUX^{*}, MSc ; Michel KOSSOVSKY[†], MD, MSc ;

Jean-Claude BARTHELEMY^{*\$}, MD, PhD ; Frédéric ROCHE^{*\$}, MD, PhD

^{\$} Jean-Claude BARTHELEMY and Frédéric ROCHE are co-senior authors of the present study

^{*} Clinical and Exercise Physiology Laboratory, University Hospital and Jean Monnet University, Saint-Etienne, France.

[†] Department of Community medicine and primary care-, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva University, Geneva, Switzerland.

Funding sources

The PROOF study was allowed through three consecutive grants from the French Ministry of Health (Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique: PHRC National PROOF, 1998; PHRC National SYNAPSE, 2002; PHRC Regional Telamons, 2003). The study was also funded through a grant from Mutual Insurance Companies, AG2R and MPCL. A complementary funding came from the Association de Recherche SYNAPSE (Michel Ségura). Clinical trial registration: NCT 00759304 and NCT 00766584

Correspondance: Frédéric Roche, MD, PhD

Service de Physiologie Clinique, EFCR

CHU Nord - Niveau 6
F - 42055 Saint-Etienne Cedex 2, France

Phone: +33 4 77 82 83 00

Fax: +33 4 77 82 84 47

E-mail: Frederic.Roche@univ-st-etienne.fr

Abstract

Objectives: We investigated the strength of the association between obstructive sleep apnea hypopnea (OSAH) and metabolic syndrome (MetS) according both oxyhemoglobin desaturation index (ODI) and apnea-hypopnea index (AHI) in a large prospective cohort.

Patients and Methods: 832 subjects (65.6 ± 0.8 yrs old at the time of study entry) free of previous myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation, cardiac pacing or type 1 diabetes were recruited from the electoral list of the town of Saint Etienne, France.

Results: Among them, 9.8 % met criteria for MetS and 55.7 % for OSAH. Furthermore, 70.8 % of subjects with MetS also suffered from OSAH. ODI and AHI were found significantly higher ($p < 0.0001$) in subjects with MetS. When ODI and AHI were separated into tertiles, all values of MetS components significantly worsened as tertiles increased ($p < 0.01$). However, the independent association between MetS, as well as its components, was stronger with ODI tertiles rather than AHI tertiles classification.

Conclusions: In the elderly, the association between MetS and OSAH is stronger with ODI than with AHI. Thus, hypoxemic load could better represent MetS strain. The prognostic implications of such association on cardiovascular morbidity and mortality need to be evaluated in the future.

Running title : sleep apnea and metabolic syndrome in elderly

Key words : elderly, SRBD, OSA, metabolic syndrome

INTRODUCTON

During the past two decades, various types of metabolic dysfunction have been recognized in subjects with sleep apnoea hypopnea (OSAH), and the association of OSAH with metabolic syndrome (MetS) has been highlighted under “syndrome Z” in the late 1990s⁴²¹. However, little of the abundant literature about MetS has precisely characterized subjects in terms of sleep-disordered breathing disorders.

OSAH is an increasingly prevalent condition that is characterized by repetitive upper airway obstructions resulting in intermittent hypoxia and sleep fragmentation, associated with arousals. Whereas, MetS is a cluster of at least three or more risk factors, such as hypertension, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, and hyperperglycemia, with a fivefold increased lifetime risk for type 2 diabetes mellitus and a twofold increased lifetime risk for atherosclerotic cardiovascular disease^{312,422}. There is growing experimental and clinical evidence for an independent contribution of OSAH to the development or to the severity of metabolic disorders⁴²³. On the other end, MetS and its components, in particular, obesity, insulin resistance or diabetes mellitus, may contribute to or worsen the development of sleep apnoea⁴²⁴⁻⁴²⁶. While studies have examined the association between OSAH and MetS, an analysis of the respective weights of ODI (Oxygen Desaturation Index) and AHI (Apnea Hypopnea Index) has not yet been established. Thus, we investigated the association between OSAH and MetS separately analyzing ODI-and AHI to investigate which of these indexes was most strongly associated with MetS in a homogeneous population of presumably healthy 68 years old adults.

METHODS

Subjects

We based our analyses on a subset of data from the PROgnOstic indicator of cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF) study. The PROOF study was designed to prospectively assess the predictive value of autonomic nervous system activity level in the general population with regards to cardiovascular and cerebrovascular events, and death.³⁸⁹ The study included 832 subjects free of previous myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation or insulin dependent diabetes recruited from the electoral list of the town of Saint Etienne, France, aged 65.6 ± 0.8 years old at the time of study entry. Data used for this analysis are those of the second full examination performed from January 2003 to December 2004 in a population of subjects aged 68.6 ± 0.8 years old at the time of sleep recording.

Polygraphic recordings

Sleep was systematically studied during the second evaluation regardless of the absence or presence of a known sleep-related breathing disorder, whether treated or untreated. Simultaneous 24-hour ambulatory electrocardiogram and polygraphic recordings (HypnoPTT, Tyco Healthcare, USA) were performed at home. Each recording was validated for apnoea/hypopnea events and high-resistance upper airway episode runs. Apnoea and hypopnea events were defined according to previously published guidelines. Pulse transit time was continuously monitored and an autonomic arousals index (number of arousals synchronized or not to a respiratory event) was calculated⁴²⁷. The presence of excessive daytime sleepiness was evaluated using an Epworth Scale score (score more than 10). Polygraphy was performed overnight between 9:00 PM and 6:00 AM. It consisted of continuous recording from surface leads for electrocardiography (ECG), pressure transducers for nasal airflow, thoracic and abdominal impedance belts for respiratory effort, pulse oxymetry for oxyhemoglobin level, tracheal microphone for snoring, and sensor to assess changing of the position during sleep. Polygraphy recordings were staged manually according to standard criteria.

Sleep architecture was assessed by standard techniques. The proportion of time spent in each sleep stage was expressed as percentage of the sleep time. Awakenings were defined as sustained arousals lasting 15 seconds. The apnoea index was defined as a number of episodes of apnoea per hour. Central, obstructive, and mixed apnoeic events were counted. Obstructive apnoea was defined as the absence of airflow with continued chest wall and abdominal movements for the duration of at least ten seconds.⁴²⁸ Oxyhemoglobin saturation (SaO₂) was measured by a pulse oxymetry. Hypopnea was defined as a decrease in ventilation <50 %. The obstructive apnoea / hypopnea index (AHI) was defined as the number of episodes of apnoea and hypopnea per hour. Oxygen desaturation index (ODI) was defined as the number of events per hour of decreased oxygen saturation at = 4 % under baseline value. Patients with AHI values of =15 per hour were considered as to have OSAH, whereas subjects with AHI values of = 30 episodes per hour were considered to have severe OSAH. Patients with ODI values = 10 events per hour were considered to have OSAH. The patients below 15 and 10 events per hour of in AHI or ODI were defined as reference group of subjects not having OSAH. Furthermore, subjects were regrouped in tertiles according to ODI (3.6 to 10.3) and AHI (11.86 to 23.94) thresholds.

Anthropometric assessments

Body mass was measured using a calibrated portable scale on the night of the polygraphy, while subjects wore light clothes. Height and waist circumference (around the minimal area over the umbilicus) were directly measured during a study visit conducted as part of the parent study exam. BMI was calculated as weight in kilograms divided by the square of the height in metres (kg/m²). For stratified analyses, overweight was defined according to the national Institutes of Health clinical guidelines for adults as a BMI = 25 kg/m². Covariates of interest included age, gender.

Metabolic syndrome definition

Metabolic syndrome definition according to National Cholesterol Education Program (NCEP) criteria was used in this study : three or more of the following components : waist circumference >102 cm for men and > 88 cm for women, triglyceride level = 1.69 mmol/l

(150 mg/dl) if fasting, High Density Lipoprotein cholesterol level (HDL) <1.04 mmol/l (40 mg/dl) if male or <1.20 mmol/l (50 mg/dl) if female, blood pressure =130/85 mm Hg, fasting blood glucose level =6.1 mmol/l (110 mg/dl),.

Biological assessments

Blood for high-sensitivity assessments of plasma CRP levels was drawn the morning after polygraphic evaluation. Plasma CRP level were measured with a flex reagent cartridge (Date Behring, Newark, DE), which is based on a particle-enhanced, turbidimetric, immunoassay technique. This method has a detection level of 0.05 mg /dl and exhibits linear behaviour up to 255 mg/dl, with intra-assay coefficients of variability of 9 % and 18 %, respectively. Serum levels of lipids, including total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), calculated low-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides were also assessed with flex reagent cartridge (Date Behring).

Statistics analysis

Normally distributed data were presented as means and-standard errors of the means (SEM), and categorical data in percentage and/or tertiles. Unpaired t-test was used to compare anthropometric and biological data, first between subjects with and without metabolic syndrome, and second, between subjects with and without OSAH according to-ODI and AHI, respectively. A second analysis was performed using ANOVA to assess the associations between tertiles of ODI and AHI and anthropometric and biological parameters; while the Fischer's exact post-hoc test was used for pair-wise comparisons. Furthermore, correlations between ODI, AHI and metabolic syndrome components were established. Finally, polynomial logistic regression analyses were performed to assess the relationships between tertiles of ODI and AHI with metabolic syndrome components, using univariate analyses, and then multivariate analyses for variables with statistically significant associations. Variable were adjusted for gender. A p value <0.05 was considered as statistically significant. Statistics were performed using Stat view 5 (SAS Institute).

RESULTS

Among the 832 subjects, 272 (33.75 %) and 446 (55.47 %) presented with OSAH according to ODI and AHI thresholds respectively. 79 (9.8 %) of total population presented MetS with 45 (56.96 %) for women and 34 (43.04 %) for men. However, according to AHI threshold, 56 (70.09 %) subjects with MetS presented with OSAH while 39 (49.37 %) of them presented with OSAH according to ODI threshold. The correlation between AHI and ODI was strong at $r=0.7$ (Figure 1).

Height, LDL-cholesterol and CRP levels were not significantly different between subjects with and without MetS, while all MetS components were significantly different between these two groups. ODI and AHI were found significantly higher ($p<0.0001$) in subjects with MetS than in those without it. Mean SaO_2 , as well as minimal SaO_2 were significant lower in subjects with MetS. (Table 1)

Among anthropometric variables, neck circumference, weight and BMI were significantly higher in subjects meeting OSAH criteria according to both ODI and AHI. Several variables showed a very significant difference between subjects with OSAH and those without it using ODI threshold compared to AHI threshold. Unsurprisingly, $SaO_{2\text{mean}}$ and time of $SaO_2 < 90\%$ differed between subjects with OSAH and those without it according to both indexes ODI and AHI. (Table 2)

In subjects with and without OSAH, all values of metabolic syndrome components were significantly different and worse using ODI threshold, while triglycerides level was the only MetS component not significantly different between subjects with and without OSAH according AHI > 15 threshold (Table 3). Thus, although correlation between ODI and AHI was strong, correlations of MetS components associated with them were weak (figure 2).

When ODI and AHI were separated into tertiles, all values of MetS components were significantly different between tertile groups and worsened as tertiles increased. The association between MetS and OSAH was stronger with ODI than with AHI tertiles by univariate analyses. (Table 4) HDL-cholesterol was not significantly different according to tertiles of both ODI and AHI in univariate regression analysis. Only highest AHI tertile was significantly associated with MetS as well as with all its components, except for HDL-cholesterol and triglycerides. Multivariate analysis revealed that hypertension and waist

circumference showed significantly different associations between highest AHI subjects and others. (Table 5)

In contrast, univariate analyses showed that only hypertension and waist circumference were significantly associated with both high and intermediate ODI tertiles. All but HDL-cholesterol components showed significantly different associations in high ODI tertiles.

Multivariate analyses showed that all metabolic criteria excepted triglycerides had significantly different associations with high ODI tertiles. Both hypertension and WC only were significantly associated with intermediate ODI tertiles. They also confirmed that associations between metabolic syndrome, as well as its components, were significantly stronger with OSAH when using ODI tertiles rather than AHI tertiles classification. (Table 6)

DISCUSSION

In our study, we confirmed that OSAH and metabolic syndrome were highly entangled, whereas we demonstrated that oxyhemoglobin desaturation index (ODI) was more strongly associated with metabolic syndrome components than apnea hypopnea index (AHI).

OSAH has been reported to trigger various metabolic abnormalities,⁴²³ and previous studies also supported the hypothesis of a high prevalence of metabolic abnormalities in patients with OSAH.⁴²⁹ Others have demonstrated that OSAH was independently correlated with several cardiovascular risk factors, such as hypertension,^{284,430,431} insulin resistance, impaired glucose tolerance, and dyslipidaemia. However, in contrast with the above, a study conducted in an Indian men cohort reported that OSAH was not independently associated with any of the components of MetS, including hypertension, insulin resistance, and dyslipidemia.⁴³² Coughlin et al.⁴²⁴ estimated that 87 % of patients with OSAH suffered from metabolic syndrome too, which represent higher prevalence rate than in our cohort. Another study performed in middle aged Chinese demonstrated that subjects with OSAH, defined as an AHI of 5 or greater had fivefold risk of having MetS⁴³³ while, in our cohort study 70.8 % of patients with MetS had OSAH. MetS was one of the independent predictors of OSAH, and the strength of the strong association with MetS increased with the severity of OSAH.

Recurrent obstructive events associated with intermittent hypoxia and potential sleep fragmentation in OSAH was thought to be a primary trigger for a cascade of pathophysiological mechanisms that predispose to the development of various cardiometabolic features seen in MetS. The effects of intermittent hypoxia exposure observed in human have been investigated in experimental animal models and cells cultures, and there is supportive evidence for the generation of some of the core feature of MetS, including hypertension, insulin resistance, and proatherogenic dyslipidemia.⁴³⁴ Repetitive episodes of intermittent hypoxia followed by re-oxygenation, as seen in OSAH, simulate ischemia-reperfusion, which may result in the generation of reactive oxygen species (ROS). A number of observational studies have demonstrated that OSAH is independently associated with enhanced markers of oxidative stress.^{303,304} On the other hand, sleep apnea leads to sleep fragmentation and a relative loss of sleep efficiency. Short sleep duration has been shown to predispose to hypertension,³⁰⁵ as well as to obesity and adverse glycaemia homeostasis. Mechanistically, sleep deprivation may modulate neurohumoral pathways, activate systemic inflammation,³⁰⁹ as well as increase susceptibility to oxidative stress³¹⁰.

In addition, abdominal obesity per se appears to induce a state of low grade inflammation, with adipocytes and macrophages in adipose tissues being major sources of proinflammatory mediators.³¹¹ The association of MetS with inflammation is well acknowledged^{311,312} but the underlying mechanisms are not well understood, and probably, in part, reflect the contribution from expanded adipose tissue mass. Furthermore, atherosclerosis is now established to be a chronic inflammatory condition.³¹⁴ Hence, inflammation may serve as an important mechanistic link in the complex interplay between OSAH and cardiometabolic dysfunction.

Interestingly, ODI was a more powerful predictor of the presence or absence of components of MetS than AHI. We suggest that AHI is not directly associated with metabolic disorders but rather with sleep fragmentation and cyclical pleural pressure fluctuations. Cyclical hypoxemia per se may turn to be the main factor associated with metabolic disorders, explaining why ODI better characterizes the severity of metabolic constraint put on the organism.

Several studies that established the association between MetS and symptomatic OSAH used only AHI thresholds to define OSAH severity. Sample size studies were small, based upon observational studies of highly selected populations of heterogeneous age. This may explain the discrepancy in the prevalence rate between them and the PROOF study results reported here and obtained from a general elderly unselected population. The lack of electroencephalogram (EEG) recording in our study may represent a limitation. Thus, sleep arousals index could not be evaluated as an independent parameter associated with MetS particularly in elderly.

Our study showed stronger associations between MetS and OSAH using ODI rather than AHI indexes threshold values. Thus, ODI could better represent metabolic syndrome strain. The prognostic implications of such association on cardiovascular morbidity / mortality need to be evaluated in the future.

ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge Arnauld Garcin for his constant support

DISCLORURE

The authors have not relevant conflict of interest to disclosure

References

1. I. Wilcox, S. G. McNamara, F. L. Collins, R. R. Grunstein and C. E. Sullivan. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998;53 Suppl 3:S25-28.
2. R. H. Eckel, S. M. Grundy and P. Z. Zimmet. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
3. S. M. Grundy. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *JACC* 2006;47:1093-1100.
4. A. N. Vgontzas, E. O. Bixler and G. P. Chrousos. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9:211-224.
5. S. R. Coughlin, L. Mawdsley, J. A. Mugarza, P. M. Calverley and J. P. Wilding. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:735-741.
6. M. S. Ip, B. Lam, M. M. Ng, W. K. Lam, K. W. Tsang and K. S. Lam. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-676.
7. R. Sasanabe, K. Banno, K. Otake, R. Hasegawa, K. Usui, M. Morita and T. Shiomi. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006;29:315-322.
8. J. C. Barthelemy, V. Pichot, V. Dauphinot, S. Celle, B. Laurent, A. Garcin, D. Maudoux, J. Kerleroux, J. R. Lacour, M. Kossovsky, J. M. Gaspoz and F. Roche. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the 'SYNAPSE' Study. *Neuroepidemiology* 2007;29:18-28.
9. D. J. Pitson and J. R. Stradling. Value of beat-to-beat blood pressure changes, detected by pulse transit time, in the management of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998;12:685-692.
10. C. L. Marcus, K. J. Omlin, D. J. Basinki, S. L. Bailey, A. B. Rachal, W. S. Von Pechmann, T. G. Keens and S. L. Ward. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1235-1239.
11. Y. Oki, T. Shiomi, R. Sasanabe, M. Maekawa, I. Hirota, K. Usui, R. Hasegawa and T. Kobayashi. Multiple cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea syndrome patients and an attempt at lifestyle modification using telemedicine-based education. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53:311-313.
12. P. E. Peppard, T. Young, M. Palta and J. Skatrud. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-1384.

13. F. J. Nieto, T. B. Young, B. K. Lind, E. Shahar, J. M. Samet, S. Redline, R. B. D'Agostino, A. B. Newman, M. D. Lebowitz and T. G. Pickering. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829-1836.
14. M. Kono, K. Tatsumi, T. Saibara, A. Nakamura, N. Tanabe, Y. Takiguchi and T. Kuriyama. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007;131:1387-1392.
15. S. K. Sharma, S. Kumpawat, A. Goel, A. Banga, L. Ramakrishnan and P. Chaturvedi. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007;8:12-17.
16. M. S. Ip, K. S. Lam, C. Ho, K. W. Tsang and W. Lam. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:580-586.
17. J. Li, M. Bosch-Marce, A. Nanayakkara, V. Savransky, S. K. Fried, G. L. Semenza and V. Y. Polotsky. Altered metabolic responses to intermittent hypoxia in mice with partial deficiency of hypoxia-inducible factor-1alpha. *Physiol Genomics* 2006;25:450-457.
18. R. Schulz, S. Mahmoudi, K. Hattar, U. Sibelius, H. Olschewski, K. Mayer, W. Seeger and F. Grimminger. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:566-570.
19. M. Yamauchi, H. Nakano, J. Maekawa, Y. Okamoto, Y. Ohnishi, T. Suzuki and H. Kimura. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127:1674-1679.
20. J. E. Gangwisch, S. B. Heymsfield, B. Boden-Albala, R. M. Buijs, F. Kreier, T. G. Pickering, A. G. Rundle, G. K. Zammit and D. Malaspina. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833-839.
21. H. K. Meier-Ewert, P. M. Ridker, N. Rifai, M. M. Regan, N. J. Price, D. F. Dinges and J. M. Mullington. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *JACC* 2004;43:678-683.
22. C. A. Everson, C. D. Laatsch and N. Hogg. Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R374-383.
23. I. Alam, K. Lewis, J. W. Stephens and J. N. Baxter. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev* 2007;8:119-127.
24. G. K. Hansson. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.

FIGURE AND LEGENDS

Table 1

Anthropometric and biological parameters of subjects with and without metabolic syndrome Data were presented as mean \pm SE. WC: waist circumference, NC: neck circumference, HC: hip Circumference, GLY: glycaemia, TRG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, CRP: C-reactive protein, BMI: body mass index, AAI: autonomic arousals index; AHI: index apnoea-hypopnoea, ODI: oxyhemoglobin desaturation index.

Table 2

Anthropometric, biological, and polygraphic parameters between subjects with and without OSAH according to AHI and ODI criteria

Data were presented as mean \pm SE. WC: waist circumference, NC: neck circumference, HC: hip circumference, GLY: glycaemia, TRG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, CRP: C-reactive protein, BMI: body mass index, AAI: autonomic arousals index; AHI: index apnoea-hypopnoea, ODI: oxyhemoglobin desaturation index.

Table 3

Relationship between metabolic syndrome components and ODI and AHI tertiles, respectively

Data were presented as mean \pm SE. MetS: metabolic syndrome; (a,b,c: first, second, third column, from left to right, respectively).

*(a,b), †(a,c), ‡ (b,c), §(a,b,c), $p < 0,05$; ** (a,b), ††(a,c), ‡‡ (b,c), § § (a,b,c), $p < 0,01$; ***(a,b), †††(a,c), ‡‡‡ (b,c), § § § (a,b,c), $p < 0,001$

Table 4

Association between metabolic syndrome, and its components, and AHI tertiles using univariate (*upper panel*) and multivariate (*lower panel*) logistic regression analyses adjusted for age and gender. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

GLY: glycaemia, TRG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, WC: waist circumference, HTA: hypertension

Table 5

Association between metabolic syndrome, and its components, and ODI tertiles, using univariate (*upper panel*) and multivariate (*lower panel*) logistic regression analysis adjusted for age and gender. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

GLY: glycaemia, TRG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, WC: waist circumference, HTA: hypertension

Table 6

Association between metabolic syndrome, and its components, and AAI tertiles, using univariate logistic regression analysis adjusted for age and gender. $*p<0.05$,

GLY: glycaemia, TRG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, WC: waist circumference, HTA: hypertension

Figure 1

Correlation between metabolic syndrome components between OSAH patients classified according to ODI and AHI.

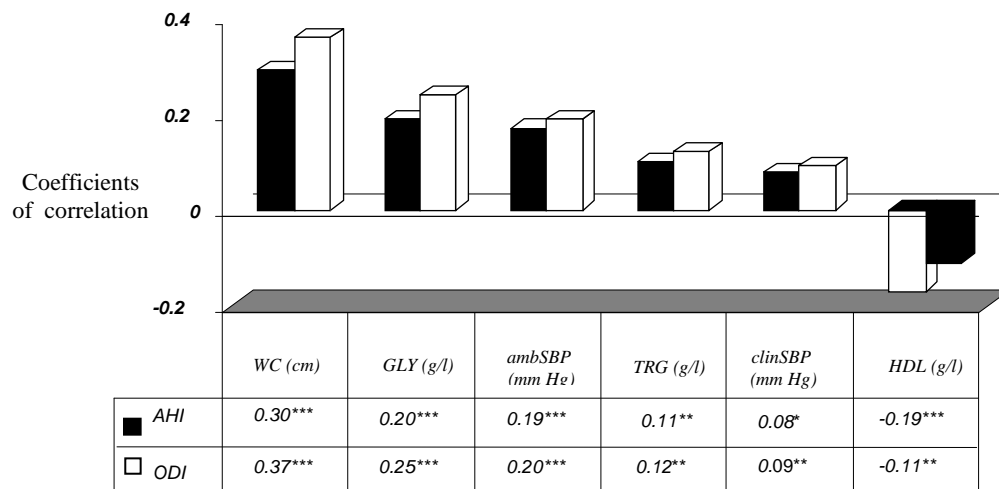
WC: waist circumference, GLY: glycaemia, clinSBP: clinical systolic blood pressure, TRG: triglycerides, ambSBP: ambulatory systolic blood pressure, HDL: high density lipoprotein, $**p<0.01$; $***p<0.001$

Figure 2

Representation of individual metabolic syndrome components according to OSAH severity established by apnoea/hypopnoea index, $*p<0.05$, $**p<0.01$, $***p<0.001$

FIGURES

Correlations of AHI and ODI indexes and metabolic syndrome components



WC: waist circumference, GLY: glycaemia, ambSBP: clinical systolic blood pressure, clinSBP: ambulatory systolic blood pressure, TRG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Figure 1

Correlations between individual MetS components between OSAH patients classified according to ODI and AHI.

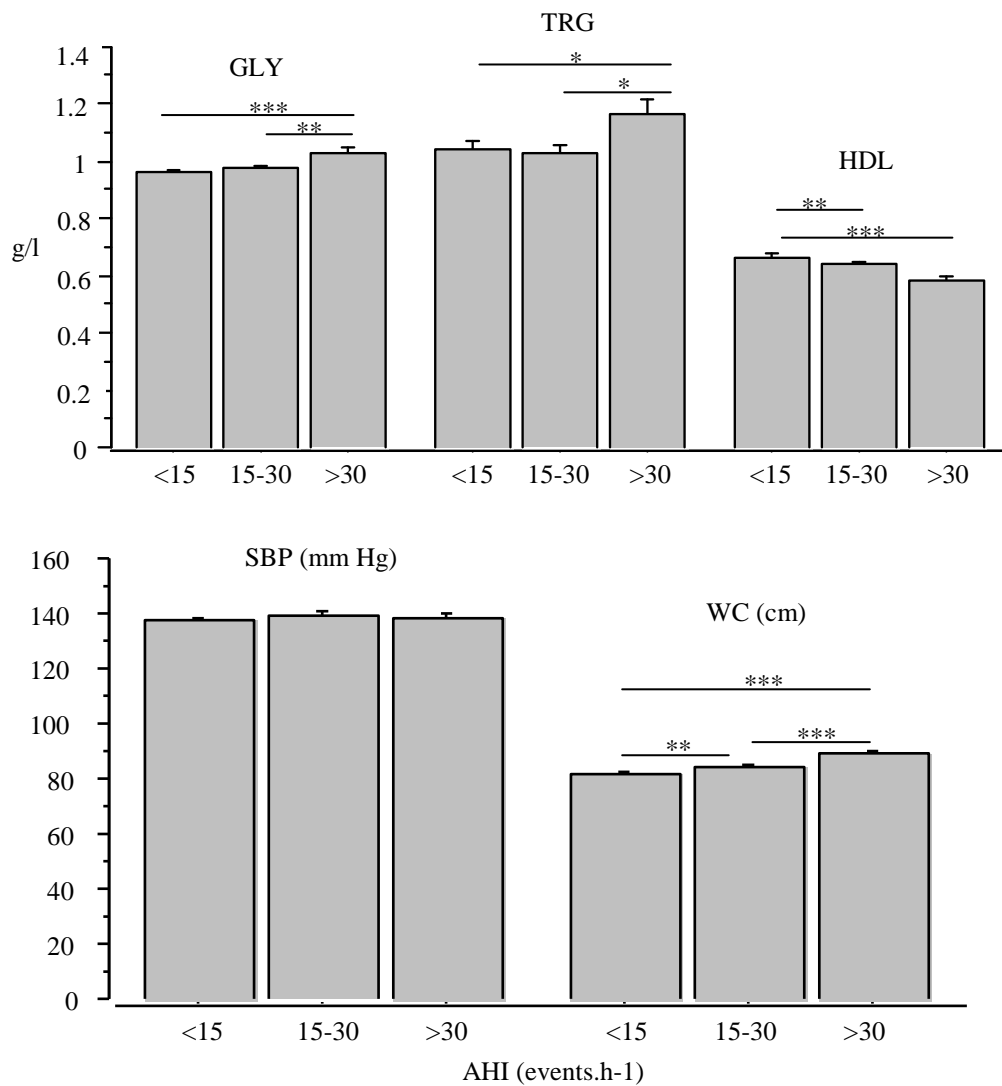


Figure 2

Representation of individual MetS components according to OSAH severity established by apnoea/hypopnoea index, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

GLY: glycaemia, TGR: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, SBP: systolic blood pressure, WC: waist circumference, AHI: index apnoea-hypopnoea

TABLES

Table 1

Anthropometric and biological parameters of subjects with and without metabolic syndrome

| | without MetS (n=727) | with MetS (n=79) | <i>p</i> |
|---|-----------------------|----------------------|----------|
| | <i>Mean ± SE</i> | | |
| Age (years) | 68.64 ± 0.03 | 68.82 ± 0.82 | ns |
| Height (m) | 1.64 ± 0.31 (n=726) | 1.65 ± 0.93 | ns |
| WC (cm) | 84.53 ± 0.39 | 99.30 ± 1.10 | <0.0001 |
| NC (cm) | 36.72 ± 0.15 (n=645) | 40.58 ± 0.41 (n=69) | <0.0001 |
| HC (cm) | 97.3 ± 0.28 | 105.41 ± 1.14 | <0.0001 |
| Body mass (kg) | 67.62 ± 0.43 (n=726) | 81.22 ± 1.21 | <0.0001 |
| BMI (kg/cm ²) | 25 ± 0.13 (n=726) | 29.70 ± 0.41 | <0.0001 |
| GLY (g/l) | 0.97 ± 0.005 | 1.21 ± 0.04 | <0.0001 |
| TRG (g/l) | 1.00 ± 0.02 | 1.70 ± 0.08 | <0.0001 |
| HDL (g/l) | 0.65 ± 0.006 | 0.48 ± 0.02 | <0.0001 |
| LDL (g/l) | 1.36 ± 0.01 | 1.35 ± 0.04 | ns |
| CRP (mg/l) | 2.85 ± 0.17 | 3.88 ± 0.44 | ns |
| Clinical systolic blood pressure (mm Hg) | 138.05 ± 0.60 (n=702) | 145.17 ± 1.93 (n=78) | <0.001 |
| Clinical diastolic blood pressure (mm Hg) | 85.58 ± 0.32 (n=702) | 88.94 ± 1.05 (n=78) | <0.001 |
| Ambulatory systolic blood pressure (mm Hg) | 117.95 ± 0.5 (n=716) | 126.5 ± 1.7 (n=76) | <0.0001 |
| Ambulatory diastolic blood pressure (mm Hg) | 74.02 ± 0.28 (n=716) | 76.57 ± 0.98 | <0.01 |
| AAI (/h) | 36.98 ± 0.63 (n=664) | 39.62 ± 1.94 | ns |
| AHI (/h) | 19.68 ± 0.53 (n=725) | 26.27 ± 1.97 (n=79) | <0.0001 |
| ODI (/h) | 8.69 ± 0.32 | 14.19 ± 1.49 | <0.0001 |
| SpO ₂ % mean | 95.45 ± 0.06 | 94.47 ± 0.26 | <0.0001 |
| SpO ₂ % min | 89.96 ± 1.15 | 87.91 ± 0.48 | <0.0001 |
| Time SpO ₂ <90 % | 1.62 ± 0.20 | 5.02 ± 1.46 | <0.0001 |

Data were presented as mean ± SE. WC: waist circumference, NC: neck circumference, HC: hip circumference, GLY: glycaemia, TRG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, CRP: C-reactive protein, BMI: body mass index, AAI: autonomic arousals index, AHI: index apnoea-hypopnoea, ODI: oxyhemoglobin desaturation index.

Table 2

Anthropometric, biological, and polygraphic parameters between subjects with and without OSAH according to AHI and ODI criteria

| | without OSAH (n=548) | with OSAH (n=283) | | without OSAH (n=367) | with OSAH (n=461) | |
|---|-----------------------|-----------------------|---------|-----------------------|-----------------------|---------|
| | ODI /h <10 (65.95%) | ODI /h >10 (34.06%) | | AHI /h <15 (44.32%) | AHI /h >15 (55.67%) | |
| | Mean ± SE | | p ODI | Mean ± SE | | p AHI |
| Age (years) | 68.53 ± 0.12 | 68.62 ± 0.05 | ns | 68.59 ± 0.04 | 68.54 ± 0.15 | ns |
| Height (m) | 1.64 ± 0.36 (n=547) | 1.66 ± 0.49 | 0.0006 | 1.64 ± 0.43 (n=366) | 1.65 ± 0.39 | 0.008 |
| NC (cm) | 36.07 ± 0.17 (n=472) | 38.95 ± 0.24 (n=260) | <0.0001 | 35.75 ± 0.20 (n=321) | 38.15 ± 0.19 (n=410) | <0.0001 |
| HC (cm) | 96.84 ± 0.35 (n=543) | 100.64 ± 0.48 (n=279) | <0.0001 | 97.07 ± 0.41 (n=365) | 98.96 ± 0.40 (n=454) | 0.001 |
| LDL (g/l) | 1.37 ± 0.01 (n=540) | 1.34 ± 0.02 (n=278) | ns | 1.34 ± 0.017 (n=360) | 1.37 ± 0.015 (n=456) | ns |
| Total cholesterol (g/l) | 2.23 ± 0.02 (n=540) | 2.18 ± 0.02 (n=278) | ns | 2.22 ± 0.02 (n=360) | 2.20 ± 0.02 (n=456) | ns |
| CRP (mg/l) | 2.69 ± 0.2 (n=540) | 3.43 ± 0.26 (n=278) | 0.03 | 2.81 ± 0.21 (n=360) | 3.06 ± 0.23 (n=456) | ns |
| Body mass (kg) | 66.17 ± 0.49 (n=547) | 74.58 ± 0.70 | <0.0001 | 65.92 ± 0.58 (n=366) | 71.48 ± 0.59 | <0.0001 |
| BMI (kg/cm ²) | 24.66 ± 0.16 (n=546) | 27.09 ± 0.21 | <0.0001 | 24.62 ± 0.18 (n=366) | 26.17 ± 0.18 | <0.0001 |
| Time SaO ₂ <90 % | 0.98 ± 0.27 | 4.00 ± 0.41 | <0.0001 | 1.14 ± 0.30 | 2.71 ± 0.34 | 0.0007 |
| SaO ₂ % mean | 95.66 ± 0.08 | 94.69 ± 0.09 | <0.0001 | 95.53 ± 0.10 | 95.18 ± 0.07 | 0.003 |
| SaO ₂ % min | 91.15 ± 0.12 | 86.87 ± 0.28 | <0.0001 | 91.31 ± 0.15 | 88.40 ± 0.21 | <0.0001 |
| AAI (events/h) | 35.04 ± 0.68 | 41.34 ± 1.07 | <0.0001 | 31.80 ± 0.81 | 41.32 ± 0.78 | <0.0001 |
| AHI obstructive (events/h) | 13.73 ± 0.40 (n=545) | 33.21 ± 0.88 | <0.0001 | 8.41 ± 0.20 | 29.93 ± 0.61 | <0.0001 |
| AHI central (events/h) | 1.59 ± 0.12 (n=545) | 3.24 ± 0.30 | <0.0001 | 0.78 ± 0.05 | 3.25 ± 0.22 | <0.0001 |
| ODI (events/h) | 4.00 ± 0.12 (n=548) | 19.62 ± 0.57 | <0.0001 | 3.77 ± 0.18 | 13.78 ± 0.48 | <0.0001 |
| Individual MetS components | | | | | | |
| WC (cm) | 83.15 ± 0.45 (n=543) | 91.50 ± 0.63 (n=279) | <0.0001 | 83.02 ± 0.55 (n=365) | 88.36 ± 0.53 (n=454) | <0.0001 |
| GLY (g/l) | 0.97 ± 0.007 (n=540) | 1.05 ± 0.014 (n=278) | <0.0001 | 0.98 ± 0.010 (n=360) | 1.01 ± 0.009 (n=456) | 0.008 |
| TRG (g/l) | 1.04 ± 0.024 (n=540) | 1.17 ± 0.031 (n=278) | <0.001 | 1.05 ± 0.03 (n=360) | 1.11 ± 0.03 (n=456) | ns |
| HDL (g/l) | 0.65 ± 0.008 (n=540) | 0.61 ± 0.010 (n=278) | 0.002 | 0.66 ± 0.010 (n=360) | 0.61 ± 0.008 (n=456) | <0.0001 |
| Clinical systolic blood pressure (mm Hg) | 137.87 ± 0.74 (n=532) | 140.71 ± 0.89 (n=273) | 0.02 | 137.41 ± 0.93 (n=357) | 139.94 ± 0.71 (n=445) | 0.03 |
| Clinical diastolic blood pressure (mm Hg) | 85.03 ± 0.36 (n=532) | 87.63 ± 0.53 (n=273) | <0.0001 | 85.08 ± 0.45 (n=357) | 86.57 ± 0.40 (n=445) | 0.01 |

Data were presented as mean ± SE. WC: waist circumference, NC: neck circumference, HC: hip circumference, GLY: glycaemia, TRG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, CRP: C-reactive protein, BMI: body mass index, AAI: autonomic arousals index; AHI: index apnoea-hypopnoea, ODI: oxyhemoglobin desaturation index.

Table 3

Relationship between metabolic syndrome components and ODI and AHI indexes tertiles, respectively.

| <i>Individual MetS Components</i> | | | | |
|--|--------------------|-----------------------|---------------------|------------------|
| <i>ODI tertiles events.hr⁻¹</i> | <3.6 = a | 3.6 - 10.3 = b | >10.3 = c | |
| | <i>Mean ± SE</i> | | | <i>p</i> |
| Glycemia (g/l) | 0.94 ± 0.007 | 0.99 ± 0.012 | 1.06 ± 0.016 | ** , ††††, § § § |
| Triglycerides (g/l) | 1.01 ± 0.03 | 1.04 ± 0.04 | 1.17 ± 0.03 | ††, § § § |
| Clinical diastolic blood pressure (mm Hg) | 84.79 ± 0.49 | 85.39 ± 0.52 | 87.59 ± 0.54 | †††† |
| Clinical systolic blood pressure (mm Hg) | 137.46 ± 1.08 | 138.03 ± 1.15 | 141.04 ± 0.97 | †, § |
| Waist circumference (cm) | 80.80 ± 0.66 | 84.79 ± 0.72 | 91.82 ± 0.67 | § § § |
| High-density lipoprotein (g/l) | 0.64 ± 0.012 | 0.65 ± 0.012 | 0.61 ± 0.010 | †, § |

| <i>AHI tertiles events.hr⁻¹</i> | | | | |
|--|----------------------|--------------------------|----------------------|------------------|
| | <11.86 = a | 11.86 - 23.74 = b | >23.74 = c | |
| | <i>Mean ± SE</i> | | | <i>p</i> |
| Glycemia (g/l) | 0.96 ± 0.01 | 0.99 ± 0.012 | 1.03 ± 0.015 | ††††, § |
| Triglycerides (g/l) | 1.02 ± 0.031 | 1.05 ± 0.033 | 1.15 ± 0.036 | †††, § |
| Clinical diastolic blood pressure (mm Hg) | 85.06 ± 0.50 | 85.83 ± 0.53 | 86.85 ± 0.53 | † |
| Clinical systolic blood pressure (mm Hg) | 137.01 ± 1.09 | 139.12 ± 1.16 | 140.51 ± 0.96 | § |
| Waist circumference (cm) | 82.15 ± 0.69 | 85.50 ± 0.78 | 89.89 ± 0.69 | ** , ††††, § § § |
| High-density lipoprotein (g/l) | 0.67 ± 0.013 | 0.63 ± 0.011 | 0.604 ± 0.010 | ††, § § § |

Data were presented as mean ± standard error (SE); MetS: metabolic syndrome; (a,b,c: first, second, third column, from left to right, respectively). *(a,b), †(a,c), ‡(b,c), §(a,b,c), p<0,05; ** (a,b), ††† (a,c), ‡‡ (b,c), § § (a,b,c), p<0,01; *** (a,b), †††† (a,c), ‡‡‡ (b,c), § § § (a,b,c), p<0,001

Table 4

Association between metabolic syndrome, and its components, and AHI tertiles using univariate (*upper panel*) and multivariate (*lower panel*) logistic regression analyses adjusted for obesity (BMI>30kg/m²), gender and sleep duration, **p*<0.05, ***p*<0.01.

| AHI tertiles (event.h ⁻¹) | GLY | TRG | HDL | WC | SBP |
|--|--------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------------|
| | OR [IC95%] | OR [IC95%] | OR [IC95%] | OR [IC95%] | OR [IC95%] |
| <11.86 (referent) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Univariate | | | | | |
| 11.86-23.74 | 1.42 [0.82-2.49] | 0.94 [0.56-1.60] | 0.99 [0.58-1.70] | 1.30 [0.79-2.13] | 1.22 [0.85-1.75] |
| >23.74 | 1.80 [1.04-3.10]* | 1.30 [0.78-2.16] | 1.07 [0.62-1.84] | 1.42 [0.85-2.36] | 1.86 [1.28-2.67]** |
| Multivariate | | | | | |
| 11.86-23.74 | 1.39 [0.79-2.45] | | | | 1.22 [0.85-1.75] |
| >23.74 | 1.64 [0.94-2.86] | | | | 1.85 [1.28-2.67]** |

AHI: apnoea hypopnoea index, GLY: glycaemia, TRG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, WC: waist circumference, SBP: clinical systolic blood pressure

Table 5

Association between metabolic syndrome, and its components, and ODI tertiles, using univariate (*upper panel*) and multivariate (*lower panel*) logistic regression analysis adjusted for obesity (BMI>30kg/m²), gender and sleep duration, **p*<0.05, ***p*<0.01, ****p*<0.001.

| ODI tertiles (events.h ⁻¹) | GLY | TRG | HDL | WC | SBP |
|---|----------------------------|------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|
| | OR [IC95%] | OR [IC95%] | OR [IC95%] | OR [IC95%] | OR [IC95%] |
| events.h-1 | OR [IC95%] | OR [IC95%] | OR [IC95%] | OR [IC95%] | OR [IC95%] |
| <3.6 (referent) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Univariate | | | | | |
| 3.6-10.3 | 1.17 [0.63-2.15] | 0.95 [0.55-1.63] | 0.90 [0.54-1.49] | 2.09 [1.24-3.52]** | 1.58 [1.10-2.26]* |
| >10.3 | 2.75 [1.59-4.77]*** | 1.57 [0.95-2.61] | 0.65 [0.37-1.13] | 2.71 [1.59-4.63]*** | 2.26 [1.56-3.27]*** |
| Multivariate | | | | | |
| 3.6-10.3 | 1.15 [0.62-2.15] | | | 1.81 [1.06-3.09]* | 1.48 [1.03-2.14]* |
| >10.3 | 2.47 [1.39-4.38]** | | | 2.23 [1.28-3.87]** | 1.94 [1.32-2.84]*** |

ODI: oxyhemoglobin desaturation, GLY: glycaemia, TRG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, WC: waist circumference, SBP: clinical systolic blood pressure

Table 6

Association between metabolic syndrome components and AAI tertiles, using univariate logistic regression analysis adjusted for obesity (BMI>30kg/m²), gender and sleep duration, **p*<0.05, ***p*<0.01, ****p*<0.001.

| AAI tertiles (events.h ⁻¹) | GLY | TRG | HDL | WC | SBP |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------------|
| Univariate | OR [IC95%] | OR [IC95%] | OR [IC95%] | OR [IC95%] | OR [IC95%] |
| <29.3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 29.3-43.1 | 0.95 [0.55-1.64] | 1.29 [0.76-2.21] | 0.92 [0.53-1.60] | 0.88 [0.52-1.48] | 0.67 [0.46-0.97]* |
| >43.1 | 1.39 [0.83-2.2] | 1.62 [0.96-2.71] | 1.11 [0.65-1.90] | 1.31 [0.80-2.15] | 0.83 [0.58-1.19] |

AAI: autonomic arousals index, GLY: glycaemia, TRG: triglycerides, HDL: high density lipoprotein, WC: waist circumference, SBP: clinical systolic blood pressure

V.3. Article 3

La baisse de sensibilité du baroreflexe est associée au syndrome métabolique chez le sujet âgé. L'Etude PROOF

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU, MSc¹; Vincent PICHOT, PhD¹; Frédérique BERTHOLON, PhD¹; Jean Claude BARTHELEMY, PhD¹; Sébastien CELLE, PhD¹; GOSSE Philippe, PhD²; Jean-Michel GASPOZ, MSc³; Frédéric ROCHE, PhD¹

Résumé de l'article 3

Article en soumission

L'activité du système nerveux autonome (SNA) est un prédicteur potentiel des événements cérébro- et cardiovasculaires. Le syndrome métabolique (MetS) est également considéré comme un prédicteur avéré de la mortalité cardio et cérébrovasculaire. Nous avons analysé les relations entre ces deux ensembles de prédicteurs.

Dans l'étude PROOF, un échantillon représentatif de 1011 sujets en bonne santé âgés de 65 ans, recrutés dans la liste électorale de Saint Etienne a été étudié dans le but d'évaluer de la valeur prédictive de l'activité du SNA chez le sujet âgé. La sensibilité spontanée du baroreflexe (BRS), marqueur de l'activité autonome, est mesurée par méthode séquentielle. Le MetS est défini par la présence d'au moins trois des cinq facteurs que sont l'hypertension, le tour de taille élevé, l'hyperglycémie, HDL-c bas et l'hypertriglycéridémie, d'après la définition du NCEP-ATP III. Tous ces paramètres ont été évalués systématiquement par des techniques standard.

Une baisse significative de la pente du BRS chez les sujets atteints du MetS (5,75 ms/mm Hg) par rapport au groupe contrôle (7,01 ms/mm HG) a été observée. La présence de MetS est associée à un BRS l'augmentation abaissé entre 3 et 6 ms / mm Hg avec une forte probabilité (OR 1,71; [IC:1,19-2,47]; $p < 0,001$), et un BRS de moins de 3 ms / mm Hg (OR: 4,12; [IC: 2,55-667]; $p < 0,001$). La pente du BRS est significativement inversement corrélée ($p < 0,001$) avec le nombre de composants du MetS.

Dans une large population âgée de 65 ans, la diminution de l'activité du SNA est corrélée avec la faible pente du BRS. Elle est d'autres part plus significativement associée avec la sévérité du MetS qu'avec chacun de ses composants pris individuellement.

Attenuation of baroreflex sensitivity is associated with metabolic syndrome in the elderly. The PROOF Study

Short running title: BRS and Metabolic syndrome

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU, MSc¹; Vincent PICHOT, PhD¹; Frédérique BERTHOLON, PhD¹; Jean Claude BARTHELEMY, PhD¹; Sébastien CELLE, PhD¹; GOSSE Philippe, PhD²; Jean-Michel GASPOZ, MSc³; Frédéric ROCHE, PhD¹

¹Clinical and Exercise Physiology Laboratory, University Hospital and Jean Monnet University, Saint-Etienne, France.

²Hypertension Clinics, University Hospitals of Bordeaux, France.

³Department of Community medicine and primary care, Geneva University Hospitals and Geneva University medical school, Geneva, Switzerland.

Funding sources

The PROOF study was funded through three consecutive grants from the French Ministry of Health (Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique: PHRC National PROOF, 1998; PHRC National SYNAPSE, 2002; PHRC Regional Telamons, 2003). Further financing came from a grant from the Mutual Insurance Companies, AG2R and MPCL and the Association SYNAPSE (Michel Ségura)

Address for correspondence: **Hourfil-Gabin NTOUGOUASSOUMOU**

Service de Physiologie Clinique et de l'Exercice

CHU Nord – Niveau 6

F-42055 Saint-Etienne Cedex 2, France

Phone : +33 4 77 82 83 00

Fax : +33 4 77 82 84 47

E-mail : gabingabon@hotmail.com

Abstract

OBJECTIVE - Autonomic nervous system (ANS) activity is a powerful predictor of cardiovascular and cerebrovascular events in healthy subjects. Metabolic syndrome (MetS) is also a predictor of cardiovascular and cerebrovascular morbidity. We evaluated the relationship between these two sets of predictors.

RESEARCH DESIGN AND METHODS - The analyses were performed on the 1011 subjects (65.6 ± 0.8 years old), enrolled in the prospective longitudinal PROOF Cohort Study designed to assess the predictive value of ANS activity in a representative sample of an elderly population. Spontaneous baroreflex sensitivity (BRS) was evaluated using the sequence method as an indicator of autonomic activity. MetS status, defined as the presence of three of the recognised five criteria (NCEP definition), was systematically assessed.

RESULTS - BRS slope was significantly lower in subjects with MetS (5.75 ± 0.25 ms/mm Hg) as compared with those without it (7.01 ± 0.13 ms/mm Hg, $p < 0.0001$). The presence of MetS was associated with increased Odds of having a BRS Slope 3-6 ms/mm Hg (OR: 1.71; [CI]: [1.19-2.47], ($p < 0.01$)) and of having a BRS Slope < 3 ms/mm Hg (OR: 4.12; [CI]: [2.55-6.67], ($p < 0.001$)). BRS slope was significantly and inversely correlated with the number of MetS criteria ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS - In large sample of elderly men and women of 65 years of age, decreased ANS activity measured by BRS slope was significantly correlated with the severity of MetS, more than with its individual components.

Autonomic nervous system activity (ANS) gradually decreases throughout human life. This decrease is a major predictor of death, suggesting that precise autonomic control is important for longevity.⁴³⁵

Cardiovascular risk factors, such as hypertension, reduce spontaneous baroreflex sensitivity (BRS,) a recognized marker of ANS activity.⁴³⁶ Moreover, in hypertension, altered BRS is associated with enhanced cardiovascular morbidity. Such a decrease in ANS activity has also been described in obesity.⁴³⁷⁻⁴³⁹

More generally, some association between decreased BRS and metabolic syndrome (MetS)^{440,441} has been shown for populations including healthy and cardiovascular disease. On the other end, MetS itself has been shown to be predictor of cardiovascular events and mortality.⁴⁴²

The originality of present study was to test the association between BRS and metabolic syndrome as well as its individual components, in an adult population of men and women of the same age, free of previous myocardial infarction, stroke, or heart failure.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Subjects

The PROgnostic indicator of cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF) study is a prospective longitudinal cohort study of 1,011 subjects (mean age on inclusion 65.6 ± 0.8 years) designed to prospectively assess the predictive value of ANS activity level for cardiovascular and cerebrovascular events and death in the general population.³⁸⁹

Subjects were recruited from amongst the inhabitants of the city of Saint Etienne, France, and were eligible if aged 65 the inclusion date. No subject in the Proof study, showed evidence of heart disease. Exclusion criteria were prior myocardial infarction or stroke, heart failure, atrial fibrillation, type 2 diabetes, a cardiac pacemaker, Parkinson's disease, any other disease limiting life expectancy to less than 5 years, dependant persons or those living in institution, as well as persons with contraindications for magnetic resonance imaging (MRI).

The Proof study and the SYNAPSE sub-study were approved by the University Hospital and the IRB-IEC (CCPRB Rhône-Alpes Loire). The French governing body for data collection gave its consent to the study. All subjects signed an informed consent form before being enrolled in the study.

Spontaneous Baroreflex (BRS) activity

Spontaneous cardiac baroreflex activity was calculated using the sequence method. Blood pressure and respiratory rate were recorded simultaneously over 15 minutes, at rest in the supine position and an electrocardiogram was recorded. The electrocardiographic lead with the greatest R wave amplitude and greatest signal-to-noise ratio was continuously monitored by means of an oscillographic monitor. Finger arterial blood pressure was measured by the volume-clamp method by means of a non-invasive continuous blood pressure monitor (Finapres 2300, Ohmeda^R). The plethysmographic cuff was placed around the middle phalanx of the finger and the cuff pressure was modulated to maintain transmural pressure at an effective zero. All recordings were continuously digitalized at a sampling rate of 500 Hz after appropriate calibration, stored though Labview^R files and transferred off-line to a Macintosh computer. Matlab^R software was then used to detect the R wave peaks, and RR intervals were calculated after removal of any non-sinusal beats or artefacts. Each RR interval was paired with the corresponding systolic pressure wave.

For the calculation of spontaneous cardiac baroreflex activity using the sequence method, the software listed all sequences of at least three or more successive heart beats in which there were concordant increases and decreases in systolic blood pressure, and the RR interval. For each sequence, the linear regression slope was calculated. Then, the spontaneous cardiac baroreflex activity (expressed in milliseconds per millimeter of Hg) was calculated as the mean of the slopes of all the sequences. Although the vasoactive drug bolus technique is widely used, the spontaneous method provides a reliable non-invasive assessment of human vagal cardiac baroreflex activity.³⁷⁸

Metabolic syndrome (MetS)

Metabolic syndrome was defined by modified National Cholesterol Education Program criteria⁴⁴³ if three or more of the following were present: waist circumference > 102 cm for men and > 88 cm for women; fasting triglyceride level ≥ 1.69 mmol/l (150 mg/dl); high density lipoprotein cholesterol level (HDL) <1.04 mmol/l (40 mg/dl) if male or <1.20 mmol/l (50 mg/dl) if female; blood pressure $\geq 130/85$ mm Hg for clinical analysis; fasting glucose level ≥ 6.1 mmol/l (110 mg/dl).

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using the StatView software (SAS Institute Inc.). Anthropometric and biological variables were first compared for between subjects with and

without metabolic syndrome using an unpaired student *t*-test. They were then separated into three groups as a function of their baroreflex slopes, using the thresholds <3 ms/mm Hg (lower group), 3-6 ms/mm Hg (intermediate group) and >6 ms/mm Hg (upper group) using ANOVA. For the ANOVA, Fisher's exact post-hoc test was used for pair-wise comparisons of the three groups. All variables are presented as the mean \pm standard error (SE).

Logistic regression was used to analyse the relationship between BRS and criteria retained for diagnosis of metabolic syndrome. These analyses were adjusted for gender. Results with a *p* value <0.05 were considered to be statistically significant.

RESULTS

All clinical and biological variables, with the exception of LDL-c and height, were significantly different ($p < 0.0001$) between subjects with and without. BRS slope and HDL-c were significantly lower in subjects with MetS, while all other parameters showed higher values in subjects with this syndrome (**Table 1**).

All variables, except CRP, total-cholesterol and LDL-c, were significantly different between the three pre-specified categories of BRS slope. Conversely, there were very strong relationships between the categories of BRS slope and the number of metabolic syndrome components present, particularly for triglycerides, HDL-c and waist circumference (**Table 2**).

Logistic regression analysis showed that patients with MetS had an enhanced risk of presenting a decreased BRS slope: the presence of MetS was associated with increased odds of having a BRS Slope 3-6 ms/mmHg (intermediate group) (OR: 1.71; [CI]: [1.19-2.47], ($p < 0.01$) and of having a BRS Slope < 3 (lower BRS group) (OR: 4.12; CI: [2.55-6.67], ($p < 0.001$)). BRS slope significantly decreased as the number of components of MetS criteria increased, indicating an inverse correlation of BRS slope with the severity of the metabolic syndrome. (Figure1).

The values of all individual MetS components were significantly higher in the lower BRS slope category, while only TG and HDL-c demonstrated significant differences in intermediate and lower category.

Multiple logistic regression analysis demonstrated that high triglycerides were significantly associated with the odds of belonging to the intermediate and lower slope categories of BRS ($p < 0.01$ and $p < 0.01$, respectively), while increased waist circumference was significantly associated with the lower BRS category only. The association between BRS slope categories and the other components of MetS lost statistical significance (**Table 3**).

CONCLUSIONS

We showed that decreased BRS slope was significantly and strongly correlated with MetS in a large sample of elderly men and women aged 65 years. This association also independently existed for components of the MetS: triglycerides, and waist circumference. The latter parameter was the most strongly correlated with a decrease in ANS activity. Our findings revealed that the association between BRS decrease and MetS was far stronger than the association between BRS decrease and each of the individual components. Other studies have established a link between MetS component and BRS; hypertension to reduce BRS sensitivity,⁴³⁶ as is cholesterol, through its oxidative mechanism.^{444,445} Raised triglycerides levels are also frequently associated with high serum cholesterol and glucose intolerance, and both these conditions are associated with low BRS values. Insulin resistance is also associated with impaired baroreceptor sensitivity.⁴⁴⁰ More generally, an association between decreased BRS and MetS has been shown in several heterogeneous populations.^{440,441} However, the impairment of BRS associated with MetS severity based on five metabolic criteria had never been investigated

In one study of middle-aged subjects, central obesity was found to be associated with abnormal ANS activity as measured by BRS.⁴³⁹ However, in that population, 18 years younger than ours, BRS was associated with hypertension. This would suggest that BRS is initially altered through metabolic disorders and that such alteration may lead later to hypertension.

The impairment of baroreceptor sensitivity in subjects with MetS or insulin resistance⁴⁴⁰ was also demonstrated in the study performed in Uppsala. However the inclusion of as many as 27 % of subjects with severe cardiovascular disease may have introduced a bias the cardiovascular disease further decreased BRS. Nevertheless, our study confirms this relationship between baroreceptor impairment and MetS in a population free of stroke, myocardial infarction, heart failure, or type 2 diabetes.

When using data from computed tomography, BRS gain was found to be inversely correlated to abdominal visceral fat in euglycemic subjects,⁴³⁸ A decrease in ANS activity was also described in obesity,⁴³⁷⁻⁴³⁹ but the predictive strength of abdominal visceral fat and triglycerides were not compared.

We can only speculate on the mechanisms responsible for the BRS decrease seen with increased waist circumference which represents an in abdominal and total visceral fat. Both mechanical and neural factors determine BRS function.⁴⁴⁶ First, increasing levels of total body and abdominal visceral fat have been associated with reduced arterial distensibility,

Carotid artery distensibility is an important physiological determinant of BRS gain⁴⁴⁷ through mechanical transduction of arterial pressure into barosensory stretch.

Second, it is possible that central integration of afferent vagal nerve traffic is also altered in individuals with elevated total body and abdominal visceral fat. In this regard, circulating neurohumoral factors could act centrally to modify the BRS. It has been established that obesity is associated with an elevated activity of the renin-angiotensin-aldosterone system,^{448,449} as angiotensinogen is over expressed in abdominal visceral than in subcutaneous fat.⁴⁵⁰ In addition, angiotensin II infusion reduces BRS⁴⁵¹ while pharmacological reduction in angiotensin II concentrations improves BRS gain⁴⁵² This may participate in BRS reduction in MetS. Impaired muscarinic receptor function has been demonstrated in diet-induced obesity in animals.⁴⁵³ It is possible that the reduction in BRS gain observed in individuals with MetS and elevated abdominal visceral fat is due, in part, to reduced muscarinic receptor number and/or sensitivity.

Visceral obesity and MetS have also been described as neuroendocrine disorder characterized by dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis associated with sympathetic nervous system activation.⁴⁵⁴ A previous report⁴⁵⁵ indicated that cardiac vagal tone is reduced in obesity. Therefore, altered regulation of both the parasympathetic and sympathetic nervous activities may be a common feature of the neuroendocrine disorder that is characteristic of visceral obesity and MetS. There are some important clinical implications. Excess adiposity, particularly in the abdominal visceral region, is an important risk factor of cardiovascular disease.⁴⁵⁶ Reduced BRS gain is also associated with increased cardiovascular mortality.^{378,457} Therefore, reduced BRS may contribute to the greater risk observed in individuals with characteristics of MetS.

In a logistic regression model, decreased BRS is thus correlated with the severity of MetS, more than with its individual components. Whether a decrease in BRS is the initial step in ANS decrease has not been established. Follow-up of the PROOF cohort may help answer this question, as well as the predictive power of cardiovascular morbidity and mortality of BRS compared to the one of the individual components of MetS.

Acknowledgements

This study was supported by a National PHRC grant from Minister of Health.

Disclosure

The authors have not relevant conflict of interest to disclose.

References

1. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D: Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 145:899-908, 1997
2. Pikkujamsa SM, Huikuri HV, Airaksinen KE, Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Kesaniemi YA: Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens* 11:523-31, 1998
3. Laederach-Hofmann K, Mussgay L, Ruddel H: Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *J Endocrinol* 164:59-66, 2000
4. Beske SD, Alvarez GE, Ballard TP, Davy KP: Reduced cardiovagal baroreflex gain in visceral obesity: implications for the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282:H630-5, 2002
5. Del Colle S, Milan A, Caserta M, Dematteis A, Naso D, Mulatero P, Rabbia F, Veglio F: Baroreflex sensitivity is impaired in essential hypertensives with central obesity. *J Hum Hypertens* 21:473-8, 2007
6. Lindgren K, Hagelin E, Hansen N, Lind L: Baroreceptor sensitivity is impaired in elderly subjects with metabolic syndrome and insulin resistance. *J Hypertens* 24:143-50, 2006
7. Lucini D, Cusumano G, Bellia A, Kozakova M, Difede G, Lauro R, Pagani M: Is reduced baroreflex gain a component of the metabolic syndrome? Insights from the LINOSA study. *J Hypertens* 24:361-70, 2006
8. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J: The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J* 28:857-64, 2007
9. Barthelemy JC, Pichot V, Dauphinot V, Celle S, Laurent B, Garcin A, Maudoux D, Kerleroux J, Lacour JR, Kossovsky M, Gaspoz JM, Roche F: Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the 'SYNAPSE' Study. *Neuroepidemiology* 29:18-28, 2007

10. Parlow J, Viale JP, Annat G, Hughson R, Quintin L: Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension* 25:1058-68, 1995
11. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 285:2486-97, 2001
12. Straznicky NE, Howes LG, Barrington VE, Lam W, Louis WJ: Effects of dietary lipid modification on adrenoceptor-mediated cardiovascular responsiveness and baroreflex sensitivity in normotensive subjects. *Blood Press* 6:96-102, 1997
13. Tauseef M, Sharma KK, Fahim M: Aspirin restores normal baroreflex function in hypercholesterolemic rats by its antioxidative action. *Eur J Pharmacol* 556:136-43, 2007
14. Hunt BE, Farquhar WB, Taylor JA: Does reduced vascular stiffening fully explain preserved cardiovagal baroreflex function in older, physically active men? *Circulation* 103:2424-7, 2001
15. Bonyhay I, Jokkel G, Kollai M: Relation between baroreflex sensitivity and carotid artery elasticity in healthy humans. *Am J Physiol* 271:H1139-44, 1996
16. Engeli S: Role of the renin-angiotensin- aldosterone system in the metabolic syndrome. *Contrib Nephrol* 151:122-34, 2006
17. Engeli S, Schling P, Gorzelnik K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, Teboul M, Massiera F, Sharma AM: The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 35:807-25, 2003
18. van Harmelen V, Elizalde M, Ariapart P, Bergstedt-Lindqvist S, Reynisdottir S, Hoffstedt J, Lundkvist I, Bringman S, Arner P: The association of human adipose angiotensinogen gene expression with abdominal fat distribution in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:673-8, 2000
19. Mace PJ, Watson RD, Skan W, Littler WA: Inhibition of the baroreceptor heart rate reflex by angiotensin II in normal man. *Cardiovasc Res* 19:525-7, 1985
20. Marakas SA, Kyriakidis MK, Vourlioti AN, Petropoulakis PN, Toutouzas PK: Acute effect of captopril administration on baroreflex sensitivity in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 16:914-21, 1995
21. Pelat M, Verwaerde P, Merial C, Galitzky J, Berlan M, Montastruc JL, Senard JM: Impaired atrial M(2)-cholinoceptor function in obesity-related hypertension. *Hypertension* 34:1066-72, 1999

22. Bjorntorp P, Rosmond R: The metabolic syndrome--a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr* 83 Suppl 1:S49-57, 2000
23. Arrone LJ, Mackintosh R, Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J: Cardiac autonomic nervous system activity in obese and never-obese young men. *Obes Res* 5:354-9, 1997
24. Eckel RH: Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 96:3248-50, 1997
25. La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 351:478-84, 1998

Legend Figures

Figure 1

Spontaneous BRS as a function of the number of MetS criteria present

*vs0, †vs1; *, †p<0.05 ; **, ††p<0.01 ; ***, †††p<0.001

TABLES

Table 1

Unpaired comparison, clinical, biological variables and BRS slope of subjects with

| Parameters | Metabolic syndrome | | |
|---|--------------------|---------------|---------|
| | without (n=736) | with (n=137) | |
| Women | | | |
| BRS slope | 7.26 ± 0.17 | 5.57 ± 0.34 | <0.0001 |
| HDL-cholesterol (mmol/l) | 1.67 ± 0.02 | 1.24 ± 0.03 | <0.0001 |
| Waist Circumference (cm) | 79.74 ± 0.41 | 94.86 ± 0.96 | <0.0001 |
| Men | | | |
| BRS slope | 6.77 ± 0.22 | 5.65 ± 0.45 | 0.04 |
| HDL-cholesterol (mmol/l) | 1.41 ± 0.02 | 1.07 ± 0.03 | <0.0001 |
| Waist Circumference (cm) | 88.93 ± 0.53 | 98.79 ± 1.13 | <0.0001 |
| BRS slope | 7.06 ± 0.14 | 5.60 ± 0.27 | <0.0001 |
| BMI (kg/m ²) | 24.59 ± 0.13 | 28.30 ± 0.33 | <0.0001 |
| Weight (kg) | 66.75 ± 0.45 | 76.44 ± 0.96 | <0.0001 |
| Height (cm) | 164.34 ± 0.30 | 164.66 ± 0.67 | ns |
| CRP (mg/l) | 2.26 ± 0.07 | 3.32 ± 0.20 | <0.0001 |
| Triglycerides (mmol/l) | 1.13 ± 0.02 | 1.84 ± 0.05 | <0.0001 |
| LDL-cholesterol (mmol/l) | 3.97 ± 0.03 | 3.96 ± 0.07 | ns |
| Glycaemia (mmol/l) | 5.44 ± 0.03 | 6.49 ± 0.15 | <0.0001 |
| Clinical systolic blood pressure (mm Hg) | 142.51 ± 0.67 | 148.18 ± 1.65 | 0.001 |
| Clinical diastolic blood pressure (mm Hg) | 87.13 ± 0.38 | 90.64 ± 0.84 | 0.0002 |
| Ambulatory systolic blood pressure (mm Hg) | 118.22 ± 0.50 | 124.04 ± 1.31 | <0.0001 |
| Ambulatory diastolic blood pressure (mm Hg) | 75.65 ± 0.29 | 70.09 ± 0.67 | 0.0009 |

and without metabolic syndrome

Values are presented as mean ± standard error (SE); BMI: body mass index, BRS: baroreflex sensitivity, HDL: high density lipoprotein cholesterol, CRP: C-reactive protein,

Table 2

Comparison of the clinical and biological variables of the three BRS categories

| Parameters | Lower group: a | Intermediate group: b | Upper group: c | <i>p</i> |
|---|-------------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------|
| | <3 (ms/mm Hg) (n=87) | [3 - 6] (ms/mm Hg) (n=326) | >6 (ms/mm Hg) (n=460) | |
| BMI (kg/m ²) | 27.34 ± 0.34 | 25.16 ± 0.19 | 24.77 ± 0.19 | \$\$\$, ### |
| Weight (kg) | 76.82 ± 1.25 | 68.37 ± 0.66 | 67.87 ± 0.59 | \$\$\$, ###, I |
| Height (cm) | 166.31 ± 0.91 | 164.53 ± 0.44 | 163.93 ± 0.38 | \$, ## |
| CRP (mg/l) | 2.71 ± 0.23 | 2.46 ± 0.12 | 2.35 ± 0.09 | ns |
| LDL-cholesterol (mmol/l) | 3.86 ± 0.09 | 3.99 ± 0.05 | 3.98 ± 0.04 | ns |
| Total cholesterol (mmol/l) | 5.93 ± 0.11 | 6.05 ± 0.06 | 6.05 ± 0.05 | ns |
| Clinical diastolic blood pressure (mm Hg) | 92.08 ± 1.19 | 87.60 ± 0.59 | 87.91 ± 0.45 | \$\$, ### |
| Ambulatory systolic blood pressure (mmHg) | 126.78 ± 1.77 | 120.06 ± 0.77 | 117.02 ± 0.62 | \$\$\$, ###, H |
| Ambulatory diastolic blood pressure (mm Hg) | 80.23 ± 0.94 | 76.17 ± 0.42 | 75.15 ± 0.36 | \$\$\$, ### |
| Metabolic syndrome components | | | | |
| Men | | | | |
| Waist circumference (cm) | 96.16 ± 1.27 (n=51) | 90.47 ± 0.86 (n=130) | 88.95 ± 0.71 (n=173) | \$\$\$, ### |
| HDL-cholesterol (mmol/l) | 1.37 ± 0.05 | 1.27 ± 0.03 | 1.44 ± 0.03 | H |
| Women | | | | |
| Waist circumference (cm) | 88.97 ± 1.75 (n=36) | 82.21 ± 0.72 (n=196) | 81.06 ± 0.58 (n=287) | \$\$, ### |
| HDL-cholesterol (mmol/l) | 1.44 ± 0.06 | 1.60 ± 0.03 | 1.63 ± 0.03 | #, I |
| Glycemia (mmol/l) | 5.92 ± 0.12 | 5.71 ± 0.07 | 5.47 ± 0.04 | \$, ###, H |
| Triglycerides (mmol/l) | 1.47 ± 0.06 | 1.31 ± 0.03 | 1.16 ± 0.02 | \$\$, ###, H |
| Clinical systolic blood pressure (mmHg) | 151.52 ± 2.19 | 144.28 ± 1.03 | 141.23 ± 0.83 | \$\$\$, ###, I |

Values are presented as mean ± standard error (SE), comparison between groups a, b and c

\$(ab), #(ac), *(bc) <0.05; \$\$\$(ab), ##\$(ac), **\$(bc) <0.01; \$\$\$\$(ab), ####\$(ac), ***\$(bc) <0.001

Table 3

Relationship between decreases of BRS slope and individual components of metabolic syndrome using logistic regression analysis, *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

| BRS slope (ms/mm Hg) | SBP | TG | HDL | GLY | WC |
|----------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| >6 (referent) | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | OR [CI 95%] | | |
| Univariate | | | | | |
| (3-6) | 1.28 [0.94-1.76] | 1.81 [1.28-2.57]*** | 1.50 [1.06-2.11]* | 1.37 [0.96-1.97] | 1.28 [0.90-1.82] |
| <3 | 1.92 [1.09-3.41]* | 3.03 [1.87-4.91]*** | 1.97 [1.18-3.28]** | 2.36 [1.45-3.87]*** | 3.51 [2.14-5.76]*** |
| Multivariate | | | | | |
| (3-6) | 1.89 [0.86-1.64] | 1.63 [1.13-2.34]** | 1.24 [0.87-1.79] | 1.21 [0.83-1.77] | 1.14 [0.79-1.65] |
| <3 | 1.45 [0.80-2.62] | 2.22 [1.33-3.69]** | 1.25 [0.72-2.17] | 1.66 [0.99-2.81] | 2.79 [1.65-4.72]*** |

SBP: systolic blood pressure, TG –triglycerides, HDL – high density lipoprotein cholesterol, GLY – fasting glucose level (glycaemia, WC – waist circumference * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

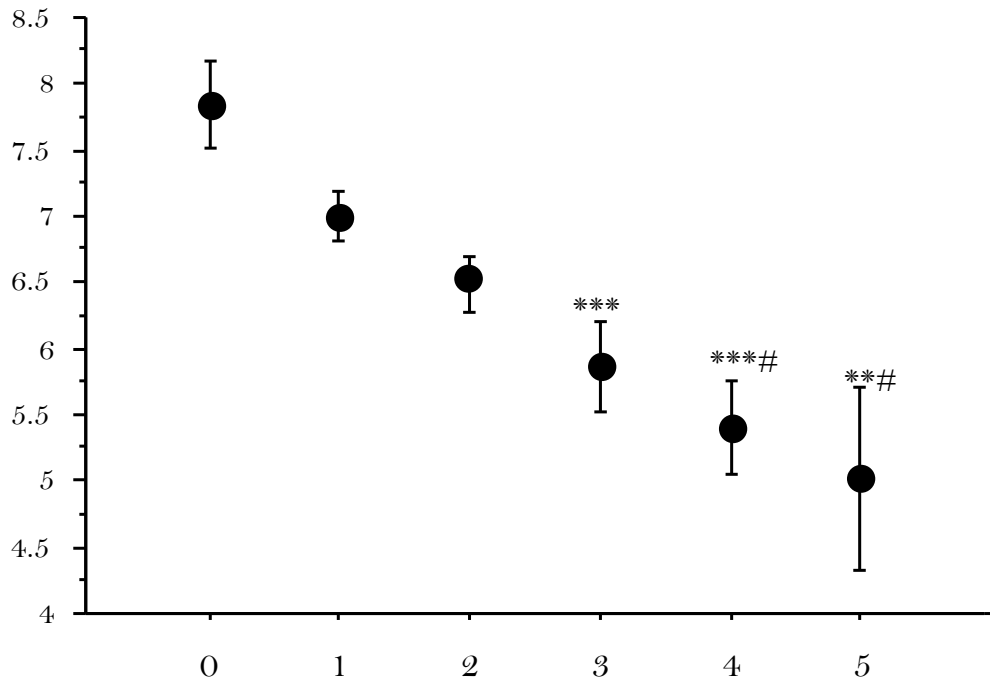


Figure 1

Spontaneous BRS as a function of the number of MetS criteria present

*vs0, #vs1; *#p<0.05, **##p<0.01, ***###p<0.001

V.4. Article 4

Le syndrome métabolique et évolution à court et à long-terme de la variabilité de la fréquence cardiaque chez le sujet âgé libre de problèmes cardiovasculaires. L'Etude PROOF

H.G. NTOUGOU ASSOUMOU*, MSc, V. PICHOT*, PhD; J.C. BARTHELEMY*, MD, PhD; V. DAUPHINOT**, PhD; S. CELLE*, PhD; P. GOSSE*, MSc; M. KOSOVSKY†, MD, MSc; J.M. GASPOZ† MD, MSc; F. ROCHE*, MD, PhD

Résumé de l'article 4

Article accepté pour publication

La baisse de l'activité du système nerveux autonome a été associée à une augmentation des maladies cardiovasculaires. Nous explorons les interrelations entre le contrôle nerveux autonome du système cardiovasculaire et le syndrome métabolique (MetS).

Nous avons analysé les relations entre la variabilité de la fréquence cardiaque (HRV) à court et à long-terme et le MetS dans une étude transversale appelée Proof, sur une cohorte de 1011 sujets âgés de 65 ans au moment de l'inclusion, recrutés sur la liste électorale de la ville de Saint-Etienne, France. Les évaluations anthropométriques incluaient, la masse corporelle, la taille, les pressions systolique et diastolique, le tour de taille, et les paramètres biologiques. Les variables de HRV sont mesurées sur des intervalles de 5 minutes enregistrés pendant la mesure du baroréflexe, puis sur la nuit, et sur 24-heures par Holter ECG ambulatoire.

Après ajustement pour le diabète de type 2, la dépression et le tabagisme, nous avons trouvé que le nombre de critères du MetS, l'HDL-c et le tour de taille étaient significativement ($p < 0.005$) associés avec le pouvoir spectral total de très basse fréquence, du ratio basse sur haute fréquence et de la basse fréquence normalisée. HDL-c et MetS sont significativement associés avec la baisse de HRV calculé sur une période de 24 heures. Les variabilités enregistrées pendant la période nocturne et sur 24 heures sont plus étroitement associées avec le MetS que les enregistrements réalisés sur une période de 5 minutes. La sévérité du MetS est également associée avec la diminution à la fois de HRV à long et à court-terme.

L'altération du contrôle nerveux autonome du système cardiovasculaire est plus prononcée quand l'évaluation de l'HRV se fait sur des périodes de 24 heures plutôt que de 5 minutes, et plus particulièrement chez la femme.

Metabolic syndrome, short-term and long-term heart rate variability in elderly free of clinical cardiovascular disease - The PROOF study

H.G. NTOUGOU ASSOUMOU^{*}, MSc, V. PICHOT^{*}, PhD; J.C. BARTHELEMY^{*}, MD, PhD; V. DAUPHINOT^{**}, PhD; S. CELLE^{*}, PhD; P. GOSSE^{*}, MSc; M. KOSSOVSKY[†], MD, MSc; J.M. GASPOZ[†] MD, MSc; F. ROCHE^{*}, MD, PhD

^{*}SNA-EPIS Research Unit, Exercise and Clinical Physiology Laboratory, University Hospital and Jean Monnet University, Saint-Etienne, France; ^{**} Neurology unit D, Research Memory Centre, University medical hospital of Lyon, Lyon, France; [†]Department of Community Medicine and Primary Care, Geneva University Hospitals and Geneva University Medical School, Geneva, Switzerland.

Address for correspondence: **Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU**

Service de Physiologie Clinique et de l'Exercice

CHU Nord – Niveau 6

F-42055 Saint-Etienne Cedex 2, France

Phone : +33 4 77 82 83 00

Fax : +33 4 77 82 84 47

E-mail : gabingabon@hotmail.com

Abstract

Objective - Autonomic nervous activity decrease has been associated with a higher risk of sudden cardiovascular and cerebrovascular disease. We thus explored the relationship between autonomic nervous control of the cardiovascular system and metabolic syndrome (MetS).

Methods - We analysed the relationship with both short-term and long-term heart rate variability (HRV) and metabolic syndrome (MetS) in the cross-sectional PROOF cohort study of 1011 elderly subjects recruited amongst the inhabitants of the city of Saint Etienne, France, aged 65.6 ± 0.8 years at the inclusion date. Physical examination included measurements of height, weight, systolic and diastolic blood pressure, waist circumference, and biological parameters. HRV variables were measured over 5-minute, nighttime and 24-hour periods using Holter monitoring.

Results - After adjustment for current type 2 diabetes, depression and smoking we found that MetS status, HDL-c and waist circumference were significantly ($p < 0.05$) associated with total power, very-low frequency, LF/HF ratio and normalized LF. HDL-c and MetS status were significantly associated with decreased long-term HRV variables. Both night-time and 24-hour HRV showed closer associations with MetS than did short-term HRV (5-minute). MetS severity was associated with a decrease in both the long-term and short-term HRV variables.

Conclusions - Autonomic nervous control alteration of the cardiovascular system was more pronounced when evaluated by long-term than short-term HRV recordings, particularly in women.

Introduction

The Metabolic syndrome (MetS) is characterized by the presence in an individual at least three of the following : glucose intolerance, insulin resistance, central obesity, dyslipidemia, and hypertension. Each condition is in itself a risk factor for the development of cardiovascular and cerebrovascular disease (CVD),¹ acute coronary syndrome, cardiac death, and stroke, as well as overall mortality and an increased likelihood of developing diabetes mellitus.²⁻⁴ The risk of future CVD events is more strongly correlated with the MetS than with its individual components,^{2,3} although this issue is still debated. One possible mechanism underlying the link between MetS and CVD events may be an abnormal modulation of autonomic activity, which is linked to increased risk for both MetS and CVD.⁵⁻⁷ In the general population, three longitudinal studies underlined the predictive value of decreased ANS activity for death, mainly cardiovascular, the ARIC, the ZUTPHEN and the FRAMINGHAM studies.⁸⁻¹⁰ The same predictive value was attributed to a decrease in ANS after stroke of myocardial infarction¹¹ More specifically in animal model, increased sympathetic activity and decreased parasympathetic activity¹² are associated with a higher risk of sudden cardiac death.^{13,10,11,14} In particular, reduced 24-hour HRV is independently associated with an increased risk of myocardial infarction, congestive heart failure, death from cardiovascular disease, and total mortality.^{10,11,14,15} Experimental evidence also suggests that the autonomic nervous system is implicated in the development of vascular atheroma and occlusion.¹⁶

Heart rate variability (HRV) is a complex measure of heart rate modulation that incorporates both sympathetic and parasympathetic effects as well as their interaction.^{17,18} While several studies have suggested a link between the MetS and HRV, some of them were limited by modest sample size and short-term HRV recordings.^{5,7,19} Short-term HRV recordings (i.e. 2-5 min rather than 24-hour) do not quantify the very-low and ultra-low

frequency components of HRV, which are the most powerful predictors of adverse CVD events.^{14,17,20} Finally none of these studies compared short-term and long-term HRV indices in a large elderly general population.

We thus proposed to explore the autonomic nervous control of the cardiovascular system, analysing the relationship between both short-term and long-term HRV with metabolic syndrome in a large cohort of elderly subjects of homogenous age.

Materials and methods

The PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF) study is a prospective longitudinal cohort study of 1011 subjects (mean age upon study entry 65.6 ± 0.8 years) designed to prospectively assess the predictive value of the level of autonomic nervous system (ANS) activity in the general population for cardiovascular and cerebrovascular events, and for death. Subjects with previous serious cardiac events (myocardial infarction, failure heart-disease), type 1 diabetes, Parkinson's disease, contraindication for MRI or with a life-expectancy of less than 5 years, dependant persons or those living in institutions were excluded from the study.

The PROOF study and the SYNAPSE sub-study were approved by the University Hospital. The National Committee for Information and Liberty (CNIL) gave its consent for data collection (NCT 00759304).

All subjects gave their written informed consent before participating in the study.

Study population

Subjects were recruited from amongst the inhabitants of the city of Saint Etienne, France, and were eligible if aged close to 65.6 years at the inclusion date. For the Proof study, the subjects had to be without any evidence of heart disease. Exclusion criteria were prior

myocardial infarction, stroke, heart failure, insulin-treated type1 diabetes, cardiac pacemaker, any disease limiting life expectancy to less than 5 years, and living in an institution.

Physical examination and lifestyle risk factors

The physical examination included measurements of height, weight, systolic and diastolic blood pressure and waist circumference. Height was measured with an anthropometer to the nearest centimetre and subjects were weighed. Waist circumference was measured midway between the iliac crest and the lowest rib and the average of two measurements was used with an accuracy of 0.1cm. Obesity was defined as a body mass index (BMI; weight in kg divided by squared height in metres) of $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$.

Subjects rested for 5 minutes in a lying position before arterial blood pressure was measured with a sphygmomanometer. Readings to the nearest even number of millimetres of mercury were performed at least three times on each subject. The mean of these measurements was used for the analysis. Hypertension was defined as systolic blood pressure $\geq 130 \text{ mm Hg}$ or diastolic blood pressure $\geq 85 \text{ mm Hg}$.

The MetS was defined when subjects met at least three of the criteria as defined by the National Cholesterol Education Program Expert Panel (NCEP).^{21,22} The study subjects also completed a standardized health questionnaire containing questions about their medical history, use of medication and their alcohol and smoking habits.

Biochemical analysis

Venous samples were drawn from the right antecubital vein after a 12-hour fasting. Standard enzymatic methods were used for serum total cholesterol, triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c).²³ HDL-c was calculated using the Friedewald formula ($C_{LDL} = C_{\text{plasma}} - C_{\text{HDL}} - TG/5$),²⁴ glucose concentrations were analysed enzymatically.

Plasma C-reactive protein (CRP) levels were measured with a Flex® reagent cartridge (Date Behring, Newark, DE), a method based on a particle-enhanced, turbidimetric, immunoassay technique. This method has a detection level of 0.05 mg /dl and exhibits linear behaviour up to 255 mg/dl, with intra-assay coefficients of variability of 9% and 18%, respectively

Measurements of heart rate variability

5-min heart rate measurements

At rest, in the supine position an electrocardiogram, blood pressure and respiratory rate were recorded simultaneously over 15 min. Electrocardiographic lead with the greatest R wave amplitude and greatest signal-to-noise ratio was continuously monitored by means of an oscillographic monitor.

24-hour heart rate measurements

Heart rate variability was measured using 24-hour Holter monitoring (Vista, Novacor, Rueil-Malmaison, France) at home. Each beat-to-beat (RR) interval was manually validated before analysis. Heart rate variability indices were calculated for the entire 24-hour period and separately for both daytime and night-time periods which were defined according to the heart rate trend using the heart rate transition between day and night and, if that transition was unclear, on the subject diary only. Variations arising from differences in the subject's daily environment were avoided by analysing heart rate variability over the night-time periods. We calculated mean RR, mean heart rate, time domain indices and frequency indices (Fourier transform) for each of the three periods (24-hour, daytime, night-time). For a recording to be eligible for this study, we required it to be ≥ 4 -hour for daytime and night-time periods defined

manually from visual RR trend also Recordings with >10% interpolation or <18-hour of recorded data from 24-hour were excluded from the analysis.

The advantages of short-term HRV data analysis include its simplicity and since it is collected in a controlled environment, it is may be more suitable for analysis. However, only long-term studies allow analysis of HRV at different times of the day and during a variety of everyday activities. Thus, short-term and long-term HRV recordings are not directly comparable.

Before performing the Fourier analysis, the RR signal was re-sampled at 4 Hz. For the indices calculated over the entire 24-hour period, all the RR intervals were analysed; for the day and night indices, they were calculated as the mean of the values calculated over 256 successive RR intervals (approximately 5-minute) as described by Bigger et al.¹⁴ The various bands of the power spectrum were defined as follows: ultra-low frequency (ULF) <0.003 Hz, very-low (VLF) 0.003 to <0.04 Hz, low frequency (LF) 0.04 to <0.05 Hz, high frequency (HF) 0.15 to <0.40 Hz, and total power (TP) <0.40 Hz. The dependence of power spectrum on frequency is described by the following law: $P=Cf^\alpha$

Where P is the power spectral density, f the frequency, α is a negative exponent, and C is a proportionality constant²⁵; α corresponds also to the slope of the $\ln P / \ln f$ relation.

Definition of the Metabolic Syndrome (MetS)

We used the definition of MetS proposed by the NCEP-ATP III²⁶ which states that a diagnosis of MetS can be made when at least three of the following five characteristics are present; waist circumference >102 cm for men and >88 cm for women, triglyceride level = 1.69 mmol/l (150 mg/dl) if fasting, High Density Lipoprotein cholesterol level (HDL) <1.04 mmol/l (40 mg/dl) if male or <1.20 mmol/l (50 mg/dl) if female, blood pressure =130/85 mm Hg, fasting blood glucose level =6.1 mmol/l (110 mg/dl).

Statistical analyses

Anthropometric and biological data were first compared between men and women using an unpaired student t-test, and then between the five criteria for MetS and the HRV indices using ANOVA. In the ANOVA, the Fischer's exact post-hoc test was used for pairwise comparisons. Anthropometric and biological data are presented as the mean \pm standard deviation (SD).

Simple and multiple regression analyses were performed to analyse the relationship between the natural unit logarithm transformed HRV indices and the MetS and its individual components adjusted for current depression, type 2 diabetes and smoking.

Results were considered as significant for p values less than 0.05. Statistics were performed using Statview 5 (SAS Institute Inc.) software.

Results

Comparisons of clinical parameters for men and women

When comparing men and women, the percentage values for all clinical characteristics except current hypertension were significantly different as were all the anthropometric components excepted age. The percentage of both current smokers and with current depression was significantly higher in women, but all other clinical characteristic showed significantly higher percentage in men. All anthropometric parameters, excepted age, were significantly higher in men. All the components of the metabolic syndrome were also significantly different, but not its prevalence. Among these components, HDL-cholesterol was significantly lower, while the others components were significantly higher in men. The three other biological parameters with the exception of CRP showed a significant gender-related difference and both total and HDL-cholesterol were significantly higher in women (**Table 1**).

Comparisons of HRV components between men and women and between subjects with and without MetS

When comparing men and women for the short-term (5-minute) HRV analysis, only HF was significantly higher in women ($p < 0.0002$).

In night recordings, HRV parameters were significantly higher in men.

In 24-hour recordings, TP, VLF and LF were lower in women, while alpha fractal slope was higher.

In subjects with MetS, HRV frequency parameters from the 5-minute, the night-time and 24-hour analysis excepted HF, were significantly lower than in subjects without MetS. Only normalized HF was higher.

Globally, the link between HRV and MetS was seen more clearly in the longer than the short-term recordings (**Table 2**).

Comparisons of HRV parameters with MetS including its individual components

- Associations for the short-term HRV indices

In men, ANS indices were not associated with either MetS or any of its components, with the exception of both the total power and VLF for HDL-cholesterol, which are positively associated.

In women, MetS was significantly negatively associated with both LF/HF ratio and normalized LF. For the MetS components, waist circumference and biological variable as HDL-cholesterol showed similar associations whereas Hypertension, TRG and GLY did not significantly differ.

When taking all subjects into consideration, the significant relationships were similar to those observed in women (**Table 3**).

- Associations for the nighttime HRV indices

In men, for nighttime recordings, the MetS status was significantly negatively associated to TP, and VLF. Amongst the MetS components, only TRG showed a significantly negative association with TP, LF and HF. In women only VLF and LF were significantly negatively associated with HDL-cholesterol.

When analyzing the total population, we found a negative significant relationship between HDL-cholesterol and TP and VLF (**Table 3**).

- Associations for 24-h HRV indices

In men, amongst individual MetS components, significant associations were observed only for hypertension and TRG. Hypertension was significantly negatively associated with

TP, LF and HF. For TRG, negative significant associations were observed with all HRV indices, but LF/HF ratio.

In women, MetS was significantly negatively associated to TP and VLF. HDL-cholesterol was significantly negatively associated to TP, ULF, VLF and LF while GLY was significantly negatively associated to HF and positively associated to LF/HF ratio. For the Total population, MetS and HDL-cholesterol were significantly negatively associated with HRV indices except for HF and LF/HF ratio. Only Hypertension, WC and GLY seem to be independent of alteration in the ANS indices, an only TP and HF showed significant negative associations with hypertension and glycaemia, respectively (**Table 3**).

- *Globally*, when analysing table 3 the results underline two coherent groups of results which are: 1) In men 24-hour HRV parameters are significantly associated with hypertension and triglycerides; 2) In women, 24-hour HRV parameters are associated with HDL-c.

Evaluation of short-term HRV and the total number of MetS criteria

Significant relationship was seen between the number of MetS criteria and the all the short-term 5-minute HRV variables with the exception of HF (**Figure 1**).

Evaluation of long-term (24-hour) HRV and the total number of MetS criteria

The long-term HRV variables and number of MetS criteria showed a significant association, but for HF.

Severity of the MetS was associated with a decrease in both the long-term and short-term HRV variables (**Figure 2**).

Discussion

The main results of the present study are: a) MetS was associated with lower HRV values in elderly; b) the relationships were stronger with HDL-cholesterol, waist circumference and triglycerides; c) there were different degrees of independent associations for men and women; d) the variations in the long-term HRV indices are stronger indicators of the severity of the metabolic syndrome than short-term indices.

Previous study showed that MetS was associated with lower short-term HRV in young adults.²⁷ The individual components of MetS were differently associated with lower HRV in men and in women. It was suggested that, in young adults, sex difference in vagal activity and sympathovagal balance may partly explain the greater increase in cardiovascular risk associated with MetS in women than in men²⁷ and we confirmed that. Our findings confirmed that in elderly subjects, the metabolic syndrome is associated with altered HRV^{19,28} and global ANS activity indices are more negatively associated to MetS in women while there is no association with HF. Other studies have shown that hypertension, dyslipidemia, obesity, diabetes and impaired glucose metabolism are associated with lower HRV.^{20,29,30} Our results differ somewhat of those found on 5-min recordings in another general population,²⁰ however younger and not homogeneous in age. In men we did not find associations with waist circumference, triglycerides, glycaemia versus low frequency and total power while they did. The only similitude was the association we found between HDL-cholesterol and spectral total power (table 3). In women, we did not find any association with, either waist circumference, triglycerides or glycaemia versus low frequency or total power, as they found. However, we found an association between HDL-cholesterol and LF/HF ratio in the Proof Study, both in men and women, while this was not described in the above study. It may be that we were less sensitive due to an older population in the Proof Study. Long-term recordings in the Proof Study brought some negative association in men and in women, that did not appear on 5-min

recordings, as triglycerides in men and HDL-cholesterol in women, with low frequency and total power (table 3) which are the same negative associations than those of the above study.²⁰ It may be that the decrease in autonomic modulation with age is compensated by the recording duration. However, there was no association between HDL-cholesterol and low frequency and total power, which may be related again to the age in the Proof Study. We were not able to compare with data recorded during controlled ventilation as we did not record these data in the Proof study. In other adult cohorts, MetS was associated with lower HRV in both genders, regardless of the criteria used to define MetS.

In a more global approach, MetS variables the more associated with autonomic disorders in the Proof Study are hypertension and triglycerides in men, and HDL-cholesterol in women. When considering MetS itself, it appears that there is a lack of autonomic variations in the 24-hour analysis in men while TP and VLF significantly differ in women.

The reduction in ANS activity observed in the MetS subjects may be explained by the underlying pathophysiology of MetS. Obesity and insulin resistance are known as essential factors in MetS.³¹⁻³³ Obesity is responsible for decreasing adiponectin, which is produced by adipose tissue, resulting in insulin resistance.^{34, 35} Insulin resistance, in turn, leads to increased serum insulin levels, which can activate the sympathetic nervous system via glucose metabolism in the ventral medial hypothalamus.³⁶ Reduced activity of the cardiac autonomic nervous system, which is reflected in the reduced HRV, may be associated not only with increased sympathetic activity but also with sleep apnoea which elevates mean heart rate and could reflect an increased risk of cardiovascular disease. Individuals with MetS have higher levels of adipose tissue, atherogenic dyslipidemia, hypertension, and pro-inflammatory events, each of which has been associated with cardiac autonomic imbalance.³⁷ Therefore, MetS, or a number of its components, can have adverse effects on cardiac autonomic control.

After adjustment for depression, smoking and type 2 diabetes, short-term normalized LF was more significantly negatively associated with the MetS in women than in men, which may indicate that women with MetS are specifically at risk. In that process of adjustment for covariables, depression seems to play an important role. Depression was independently positively associated with metabolic syndrome, waist circumference and HDL-cholesterol. It has also been established that HDL-cholesterol is independently associated with the sympathetic activity of sleep related breathing disorders.³⁸

Cardiac sympatho-vagal imbalance may affect blood pressure.^{20,39,40} Contrary to previous findings, our study did not show hypertension to be associated with decreased long-term HRV measurements. Hypertension is strongly correlated with MetS but not with the HRV parameters, particularly from short-term data collection. A possible explanation could be that subjects in the cohort are receiving particular attention from their primary care physicians, especially with regards to blood pressure.²⁰

The strength of the present study resides in the fact that the study subjects were of similar age and that the large sample is representative of an average elderly European population, predominantly Caucasian.²³ The fact that all the short-term and long-term HRV data was obtained from the same elderly people may explain why parasympathetic activity does not appear to be strongly associated to MetS and its components, as parasympathetic activity is progressively reduced with increasing age.

HRV measurements over a longer-term gave additional information as to ULF component. Being able to see abnormalities in this parameter underlines the severity of the disorders due to MetS as they represent the regulation of the renin-angiotensin and thermoregulatory systems. High plasma renin activity is an independent determinant of diminished modulation of vagal activity.⁴¹

This study design was cross-sectional, and longitudinal studies will be needed to confirm the impact of MetS and HRV components and their potential cardiovascular consequences. The lack of insulin measurement is a limitation of our study.

In summary, MetS is associated with altered HRV in elderly subjects, particularly in women, while such alteration concerns more the disequilibrium of indices when regarding short-term recordings, and more total and (U/V)-LF parameters when using long-term indices.

ACKNOWLEDGMENTS

The PROOF study group would like to thank all persons who took part in this study, Mrs Delphine Maudoux and Marc Charles for her constant support.

CONFLICT OF INTEREST

Financial Disclosure (s):

- Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSSOUMOU: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Vincent PICHOT: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Jean Claude BARTHELEMY: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Sébastien CELLE: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Philippe GOSSE: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Michel KOSSOVSKY: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Jean Michel GASPOZ: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Frédéric ROCHE: has not relevant financial interest in this manuscript.

FUNDING SOURCES:

The PROOF study was made possible through three consecutive grants from the French Ministry of Health (Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique: PHRC National PROOF, 1998; PHRC National SYNAPSE, 2002; PHRC Regional Telamons, 2003). The study was also funded through grants from Mutual Insurance Companies, AG2R and MPCL. Additional funding came from the Association SYNAPSE (Michel Ségura).

References

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-1428.
2. Aguilar D, Fisher MR, O'Connor CM, Dunne MW, Muhlestein JB, Yao L, Gupta S, Benner RJ, Cook TD, Edwards D, Pfeiffer MA. Metabolic syndrome, C-reactive protein, and prognosis in patients with established coronary artery disease. *Am Heart J* 2006; 152:298-304.
3. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110:1245-1250.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112:3066-3072.
5. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, Shipley MJ, Kumari M, Andrew R, Seckl JR, Papadopoulos A, Checkley S, Rumley A, Lowe GD, Stansfeld SA, Marmot MG. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation* 2002; 106:2659-2665.
6. Grassi G, Seravalle G. Autonomic imbalance and metabolic syndrome: unravelling interactions, mechanisms and outcomes. *J Hypertens* 2006; 24:47-49.
7. Hemingway H, Shipley M, Brunner E, Britton A, Malik M, Marmot M. Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study. *Circulation* 2005; 111:3071-3077.
8. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, Schouten EG. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation* 2000; 102:1239-1244.
9. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:899-908.
10. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94:2850-2855.
11. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-262.
12. Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, Hull SS, Jr., Foreman RD, Schwartz PJ. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991; 68:1471-1481.
13. Chen PS, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007; 4:S61-64.
14. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:164-171.
15. Vikman S, Makikallio TH, Yli-Mayry S, Nurmi M, Airaksinen KE, Huikuri HV. Heart rate variability and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Ann Med* 2003; 35:36-42.

16. Hamaad A, Lip GY, MacFadyen RJ. Heart rate variability estimates of autonomic tone: relationship to mapping pathological and procedural stress responses in coronary disease. *Ann Med* 2004; 36:448-461.
17. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT, Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10:88-101.
18. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1725-1733.
19. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, Cai J, Sharrett AR. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 1998; 21:2116-2122.
20. Kuch B, Hense HW, Sinnreich R, Kark JD, von Eckardstein A, Sapoznikov D, Bolte HD. Determinants of short-period heart rate variability in the general population. *Cardiology* 2001; 95:131-138.
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
22. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16:442-443.
23. Juonala M, Viikari JS, Hutri-Kahonen N, Pietikainen M, Jokinen E, Taittonen L, Marniemi J, Ronnema T, Raitakari OT. The 21-year follow-up of the Cardiovascular Risk in Young Finns Study: risk factor levels, secular trends and east-west difference. *J Intern Med* 2004; 255:457-468.
24. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
25. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Comput Cardiol* 1988; 14:419-422.
26. NCEP. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001; 285:2486-2497.
27. Koskinen T, Kahonen M, Jula A, Mattsson N, Laitinen T, Keltikangas-Jarvinen L, Viikari J, Valimaki I, Ronnema T, Raitakari OT. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. *Diabet Med* 2009; 26:354-361.
28. Stein PK, Barzilay JI, Domitrovich PP, Chaves PM, Gottdiener JS, Heckbert SR, Kronmal RA. The relationship of heart rate and heart rate variability to non-diabetic fasting glucose levels and the metabolic syndrome: the Cardiovascular Health Study. *Diabet Med* 2007; 24:855-863.
29. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000; 86:309-312.
30. Britton A, Shipley M, Malik M, Hnatkova K, Hemingway H, Marmot M. Changes in heart rate and heart rate variability over time in middle-aged men and women in the general population (from the Whitehall II Cohort Study). *Am J Cardiol* 2007; 100:524-527.
31. Reaven GM. Insulin resistance and human disease: a short history. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998; 9:387-406.
32. Reaven GM. Insulin resistance may or may not play a role in blood pressure regulation. *J Intern Med* 1998; 244:359-360.

33. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: Direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45:633-638.
34. Goldfine AB, Kahn CR. Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity. *Lancet* 2003; 362:1431-1432.
35. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001; 19:523-528.
36. Landsberg L, Young JB. Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int J Obes* 1985; 9 Suppl 2:63-68.
37. Moller DE, Kaufman KD. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med* 2005; 56:45-62.
38. Roche F, Sforza E, Pichot V, Maudoux D, Garcin A, Celle S, Picard-Kossofsky M, Gaspoz JM, Barthelemy JC. Obstructive sleep apnoea/hypopnea influences high-density lipoprotein cholesterol in the elderly. *Sleep Med* 2009; 10:882-886.
39. Laitinen T, Hartikainen J, Niskanen L, Geelen G, Lansimies E. Sympathovagal balance is major determinant of short-term blood pressure variability in healthy subjects. *Am J Physiol* 1999; 276:H1245-1252.
40. Laederach-Hofmann K, Mussgay L, Ruddle H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *J Endocrinol* 2000; 164:59-66.
41. Virtanen R, Jula A, Kuusela T, Helenius H, Voipio-Pulkki LM. Reduced heart rate variability in hypertension: associations with lifestyle factors and plasma renin activity. *J Hum Hypertens* 2003; 17:171-179.

TABLES

Table 1
Comparison of clinical and biological data for men and women

| | <i>Men (n=399)</i> | <i>Women (n=611)</i> | <i>p</i> |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| <i>Clinical characteristics</i> | | | |
| | <i>Mean ± SD</i> | <i>Mean ± SD</i> | |
| <i>Current smokers (%)</i> | 12.5 (n=46) | 9.5 (n=35) | 0.04 |
| <i>Ex smokers (%)</i> | 24.4 (n=246) | 11.6 (n=117) | <0.0001 |
| <i>Current type 2 diabetes (%)</i> | 3.8 (n=38) | 2.1 (n=21) | <0.0001 |
| <i>Current hypertension (%)</i> | 14.7 (n=148) | 21.3 (n=214) | 0.50 |
| <i>Current depression (%)</i> | 4.3 (n=13) | 29.6 (n=90) | 0.005 |
| <i>History of depression (%)</i> | 6.1 (n=61) | 22.7 (n=229) | <0.0001 |
| <i>Anthropometrics parameters</i> | | | |
| <i>Age (years)</i> | 65.7 ± 0.7 (n=397) | 65.5 ± 0.8 (n=610) | 0.4 |
| <i>Weight (Kg)</i> | 75.9 ± 10.3 (n=398) | 63.9 ± 11.9 (n=610) | <0.0001 |
| <i>Height (cm)</i> | 171.0 ± 6.2 (n=398) | 160.1 ± 6.0 (n=610) | <0.0001 |
| <i>BMI (kg/m²)</i> | 25.9 ± 3.2 (n=398) | 25.0 ± 4.4 (n=610) | 0.0002 |
| <i>Metabolic syndrome and its components</i> | | | |
| <i>Metabolic syndrome (%)</i> | 7.13 (n=72) | 10.20 (n=103) | 0.7 |
| <i>Waist circumference (cm)</i> | 90.9 ± 9.9 (n=396) | 82.6 ± 10.9 (n=603) | <0.0001 |
| <i>HDL-Cholesterol (g/l)</i> | 0.5 ± 0.1 (n=393) | 0.6 ± 0.2 (n=601) | <0.0001 |
| <i>Triglycerides (g/l)</i> | 1.2 ± 0.6 (n=393) | 1.1 ± 0.5 (n=601) | 0.001 |
| <i>Glycaemia (g/l)</i> | 1.1 ± 0.3 (n=393) | 1.0 ± 0.2 (n=601) | <0.0001 |
| <i>Systolic Blood Pressure (mm Hg)</i> | 147 ± 19 (n=397) | 141 ± 17 (n=610) | <0.0001 |
| <i>Diastolic Blood Pressure (mm Hg)</i> | 90 ± 10 (n=397) | 86 ± 10 (n=610) | <0.0001 |
| <i>Others biological parameters</i> | | | |
| <i>CRP (mg/l)</i> | 3.3 ± 4.50 (n=393) | 3.7 ± 6.2 (n=600) | 0.3 |
| <i>LDL-Cholesterol (g/l)</i> | 1.5 ± 0.3 (n=390) | 1.6 ± 0.3 (n=594) | 0.005 |
| <i>Total Cholesterol (g/l)</i> | 2.3 ± 0.4 (n=393) | 2.4 ± 0.4 (n=601) | <0.0001 |

Values are presented as mean ± SD (Standard deviation). BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein.

Table 2

Comparison of HRV indices for men and women and between subjects with and without MetS for various recording periods

| <i>HRV parameters</i> | <i>Men (n=399)</i> | <i>Women (n=611)</i> | | | <i>With MetS (n=175)</i> | <i>Without MetS (n=836)</i> | |
|----------------------------|---------------------|----------------------|-------------------|--|--------------------------|-----------------------------|-------------------|
| | <i>Mean ± SD</i> | <i>Mean ± SD</i> | <i>p</i> | | <i>Mean ± SD</i> | <i>Mean ± SD</i> | <i>p</i> |
| 5-minute recordings | | | | | | | |
| lnTP (ms ²) | 5.89 ± 0.84 (n=376) | 5.90 ± 0.90 (n=587) | 0.86 | | 5.73 ± 0.90 (n=169) | 5.94 ± 0.87 (n=794) | 0.004 |
| lnVLF (ms ²) | 5.22 ± 0.91 (n=378) | 5.14 ± 0.98 (n=587) | 0.22 | | 4.93 ± 1.01 (n=169) | 5.22 ± 0.94 (n=796) | 0.0004 |
| lnLF (ms ²) | 4.57 ± 1.03 (n=378) | 4.52 ± 1.03 (n=587) | 0.41 | | 4.31 ± 1.08 (n=169) | 4.59 ± 1.01 (n=796) | 0.001 |
| lnHF (ms ²) | 3.66 ± 1.12 (n=378) | 3.94 ± 1.13 (n=587) | 0.0002 | | 3.78 ± 1.12 (n=169) | 3.84 ± 1.14 (n=796) | 0.56 |
| lnLF/HF ratio | 1.28 ± 1.04 (n=378) | 1.24 ± 0.99 (n=587) | 0.52 | | 0.81 ± 1.10 (n=168) | 1.35 ± 0.97 (n=797) | <0.0001 |
| LF/LF+HF | 0.74 ± 0.18 (n=378) | 0.74 ± 0.17 (n=587) | 0.85 | | 0.66 ± 0.21 (n=168) | 0.76 ± 0.16 (n=797) | <0.0001 |
| HF/HF+LF | 0.26 ± 0.18 (n=378) | 0.26 ± 0.17 (n=587) | 0.41 | | 0.34 ± 0.21 (n=168) | 0.24 ± 0.16 (n=797) | <0.0001 |
| Night recordings | | | | | | | |
| lnTP (ms ²) | 7.40 ± 0.59 (n=389) | 7.13 ± 0.61 (n=602) | <0.0001 | | 7.10 ± 0.69 (n=172) | 7.27 ± 0.59 (n=819) | 0.0008 |
| lnVLF (ms ²) | 6.96 ± 0.58 (n=389) | 6.62 ± 0.61 (n=602) | <0.0001 | | 6.59 ± 0.72 (n=172) | 6.79 ± 0.60 (n=819) | 0.0002 |
| lnLF (ms ²) | 5.71 ± 0.74 (n=389) | 5.48 ± 0.74 (n=602) | <0.0001 | | 5.41 ± 0.84 (n=172) | 5.60 ± 0.72 (n=819) | 0.002 |
| lnHF (ms ²) | 4.94 ± 0.83 (n=389) | 5.01 ± 0.84 (n=602) | 0.21 | | 4.95 ± 0.82 (n=172) | 4.99 ± 0.84 (n=819) | 0.57 |
| lnLF/HF ratio | 0.77 ± 0.73 (n=389) | 0.46 ± 0.64 (n=602) | <0.0001 | | 0.46 ± 0.66 (n=172) | 0.61 ± 0.70 (n=819) | 0.01 |
| LF/LF+HF | 0.62 ± 0.16 (n=389) | 0.60 ± 0.14 (n=602) | <0.0001 | | 0.57 ± 0.15 (n=172) | 0.60 ± 0.16 (n=819) | 0.01 |
| HF/HF+LF | 0.35 ± 0.14 (n=389) | 0.41 ± 0.13 (n=602) | <0.0001 | | 0.42 ± 0.14 (n=172) | 0.38 ± 0.14 (n=819) | 0.002 |
| 24-hour recordings | | | | | | | |
| lnTP (ms ²) | 8.18 ± 0.59 (n=389) | 8.06 ± 0.55 (n=599) | 0.002 | | 7.90 ± 0.64 (n=172) | 8.15 ± 0.55 (n=816) | <0.0001 |
| lnULF (ms ²) | 7.77 ± 0.66 (n=389) | 7.70 ± 0.61 (n=599) | 0.06 | | 7.53 ± 0.69 (n=172) | 7.77 ± 0.61 (n=816) | <0.0001 |
| lnVLF (ms ²) | 6.43 ± 0.64 (n=389) | 6.19 ± 0.59 (n=599) | <0.0001 | | 6.03 ± 0.68 (n=172) | 6.34 ± 0.59 (n=816) | <0.0001 |
| lnLF (ms ²) | 5.39 ± 0.70 (n=389) | 5.21 ± 0.70 (n=599) | <0.0001 | | 5.03 ± 0.78 (n=172) | 5.33 ± 0.68 (n=816) | <0.0001 |
| lnHF (ms ²) | 4.57 ± 0.89 (n=389) | 4.61 ± 0.84 (n=599) | 0.42 | | 4.48 ± 0.87 (n=172) | 4.62 ± 0.86 (n=816) | 0.66 |
| α (fractal slope) | 1.08 ± 0.15 (n=389) | 1.11 ± 0.15 (n=599) | <0.0008 | | 1.11 ± 0.12 (n=172) | 1.10 ± 0.15 (n=816) | 0.36 |

Values are presented as mean ± SD (standard deviation). MetS: metabolic syndrome, TP: total power, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency, ULF: ultra low frequency, HF/HF+LF: normalized high frequency, LF/LF+HF: normalized low frequency, α: fractal slope, HRV indices transformed in natural logarithm units

Table 3

Correlation between the short-term and long term HRV indices and MetS and its individual components for men, women, and the total population

| <i>lnHRV indices</i> | <i>Men</i> | | | <i>Women</i> | | | <i>Total population</i> | | |
|------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------------|------------------|------------------------|
| | <i>5-min</i> | <i>Night</i> | <i>24-hour</i> | <i>5-min</i> | <i>Night</i> | <i>24-hour</i> | <i>5-min</i> | <i>Night</i> | <i>24-hour</i> |
| <i>MetS</i> | | | | | | | | | |
| TP (ms ²) | 0.03 (0.06) | -0.19 (-0.30)* | -0.12 (-0.22) | -0.02 (-0.05) | -0.009 (-0.01) | -0.09 (-0.13)* | -0.14 (-0.03) | -0.44 (-0.07) | -0.10 (-0.15)** |
| ULF (ms ²) | | | -0.09 (-0.18) | | | -0.07 (-0.11) | | | -0.08 (-0.05)* |
| VLF (ms ²) | 0.005 (0.01) | -0.21 (-0.03)* | -0.13 (-0.22) | -0.02 (-0.06) | -0.007 (-0.01) | -0.09 (-0.14)* | -0.02 (-0.05) | -0.05 (-0.07) | -0.12 (-0.16)** |
| LF (ms ²) | 0.05 (0.13) | -0.09 (-0.17) | -0.08 (-0.16) | -0.02 (-0.06) | 0.003 (0.006) | -0.06 (-0.11) | -0.01 (-0.03) | -0.02 (-0.03) | -0.07 (-0.12)* |
| HF (ms ²) | 0.02 (0.06) | -0.05 (-0.15) | -0.03 (-0.09) | -0.005 (-0.01) | 0.004 (0.009) | -0.04 (-0.10) | 0.002 (0.005) | -0.009 (-0.07) | -0.04 (-0.09) |
| LF/HF ratio | 0.004 (0.01) | 0.01 (0.03) | | -0.11 (-0.28)*** | -0.004 (-0.005) | | -0.09 (-0.22)*** | -0.002 (-0.07) | |
| LF/HF+LF | -0.03 (-0.01) | 0.04 (0.03) | | -0.32 (-0.29)*** | -0.07 (-0.04) | | -0.30 (-0.26)*** | -0.05 (-0.03) | |
| <i>WC</i> | | | | | | | | | |
| TP (ms ²) | -0.07 (-0.14) | -0.03 (-0.05) | -0.05 (-0.08) | -0.02 (-0.04) | 0.03 (-0.04) | -0.05 (-0.06) | -0.03 (-0.06) | -0.0001 (0.0002) | -0.05 (-0.07) |
| ULF (ms ²) | | | -0.05 (-0.10) | | | -0.05 (-0.07) | | | -0.05 (-0.08) |
| VLF (ms ²) | -0.12 (-0.27) | -0.10 (-0.16) | -0.07 (-0.12) | -0.02 (-0.05) | 0.02 (0.03) | -0.05 (-0.06) | -0.04 (-0.08) | -0.02 (-0.03) | -0.06 (-0.09) |
| LF (ms ²) | 0.01 (0.04) | -0.03 (-0.06) | -0.03 (-0.06) | -0.04 (-0.09) | 0.04 (0.06) | -0.003 (-0.005) | -0.04 (-0.08) | 0.01 (0.02) | -0.02 (-0.02) |
| HF (ms ²) | -0.01 (-0.03) | 0.05 (0.13) | 0.03 (0.09) | 0.02 (0.05) | 0.05 (0.09) | 0.02 (0.05) | 0.02 (0.05) | 0.04 (0.09) | 0.02 (0.05) |
| LF/HF ratio | -0.06 (-0.15) | -0.09 (-0.20) | | -0.16 (-0.35)*** | -0.04 (-0.05) | | -0.15 (-0.32)*** | -0.06 (-0.10) | |
| LF/HF+LF | -0.32 (-0.17) | -0.31 (-0.23) | | -0.42 (-0.32)*** | -0.09 (-0.05) | | -0.41 (-0.30)*** | -0.17 (-0.10) | |
| <i>Hypertension</i> | | | | | | | | | |
| TP (ms ²) | 0.01 (0.03) | -0.06 (-0.08) | -0.18 (-0.28)* | 0.03 (0.05) | 0.04 (0.05) | -0.05 (-0.07) | 0.02 (0.04) | 0.02 (0.02) | -0.09 (-0.12)* |
| ULF (ms ²) | | | -0.13 (0.23) | | | -0.05 (-0.07) | | | -0.07 (-0.11) |
| VLF (ms ²) | -0.04 (-0.08) | -0.03 (-0.05) | -0.15 (-0.23) | 0.01 (0.02) | 0.04 (0.05) | -0.05 (-0.06) | 0.002 (0.06) | 0.02 (0.03) | -0.07 (-0.10) |
| LF (ms ²) | 0.03 (0.07) | -0.06 (-0.10) | -0.16 (-0.28)* | 0.02 (0.04) | 0.03 (0.05) | -0.006 (-0.009) | 0.02 (0.04) | 0.006 (0.01) | -0.04 (-0.07) |
| HF (ms ²) | 0.01 (0.03) | -0.10 (-0.23) | -0.13 (-0.30)* | 0.02 (0.04) | 0.005 (0.01) | -0.01 (-0.02) | 0.01 (0.03) | -0.03 (-0.05) | -0.04 (-0.09) |
| LF/HF ratio | -0.05 (-0.82) | 0.10 (0.19) | 0.09 (0.15) | 0.0002 (0.0004) | 0.03 (0.04) | 0.02 (0.02) | -0.009 (-0.02) | 0.05 (0.08) | -0.15 (0.05) |
| LF/HF+LF | -0.24 (-0.11) | 0.33 (0.23) | | -0.04 (-0.03) | 0.04 (0.02) | | -0.05 (-0.04) | 0.12 (0.07) | |

HDL-c

| | | | | | | | | | |
|------------------------|---------------------|-----------------|---------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| TP (ms ²) | 0.15 (0.33)* | -0.04 (-0.07) | 0.007 (0.01) | -0.04 (-0.07) | -0.09 (-0.12) | -0.15 (-0.20)** | -0.01 (-0.02) | -0.09 (-0.13)* | -0.11 (-0.16)** |
| ULF (ms ²) | | | 0.004 (0.009) | | | -0.13 (-0.18)** | | | -0.09 (-0.13)* |
| VLF (ms ²) | 0.14 (0.32)* | -0.08 (-0.13) | 0.02 (0.04) | -0.04 (-0.09) | -0.11 (-0.15)* | -0.16 (-0.22)*** | -0.02 (-0.05) | -0.12 (-0.17)** | -0.13 (-0.18)** |
| LF (ms ²) | 0.08 (0.22) | 0.04 (0.09) | 0.11 (0.22) | -0.04 (-0.10) | -0.08 (-0.13)* | -0.14 (-0.21)** | -0.03 (-0.06) | -0.06 (-0.10) | -0.09 (-0.14)* |
| HF (ms ²) | 0.05 (0.15) | 0.01 (0.03) | 0.03 (0.10) | 0.001 (0.002) | -0.02 (-0.03) | -0.06 (-0.12) | 0.02 (0.04) | -0.009 (-0.02) | -0.04 (-0.08) |
| LF/HF ratio | -0.008 (-0.02) | 0.01 (0.04) | | -0.11 (-0.25)*** | -0.08 (-0.10) | | -0.10 (-0.22)*** | -0.06 (-0.09) | |
| LF/HF+LF | -0.02 (-0.01) | -0.005 (-0.004) | | -0.04 (-0.07)*** | -0.13 (-0.07) | | -0.33 (-0.26)*** | -0.13 (-0.07) | |

TRG

| | | | | | | | | | |
|------------------------|---------------|-----------------------|------------------------|---------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| TP (ms ²) | -0.10 (-0.17) | -0.22 (-0.29)* | -0.23 (-0.35)** | 0.03 (0.08) | -0.008 (-0.04) | -0.02 (-0.03) | 0.02 (0.05) | -0.03 (-0.04) | -0.06 (-0.10) |
| ULF (ms ²) | | | -0.18 (-0.31)* | | | -0.02 (-0.04) | | | -0.06 (-0.11) |
| VLF (ms ²) | -0.06 (-0.12) | -0.16 (-0.21) | -0.21 (-0.32)* | 0.03 (0.08) | -0.007 (-0.01) | -0.02 (-0.03) | 0.03 (0.07) | -0.01 (-0.02) | -0.05 (-0.08) |
| LF (ms ²) | -0.04 (-0.09) | -0.17 (-0.28)* | -0.15 (-0.25)* | 0.02 (0.04) | -0.006 (-0.01) | -0.03 (-0.06) | 0.009 (0.02) | -0.03 (-0.05) | -0.05 (-0.09) |
| HF (ms ²) | -0.04 (-0.09) | -0.12 (-0.29)* | -0.12 (-0.27)* | 0.01 (0.03) | 0.002 (0.005) | -0.009 (-0.02) | 0.002 (0.005) | -0.03 (-0.06) | -0.03 (-0.08) |
| LF/HF ratio | 0.04 (0.07) | 0.06 (0.11) | | -0.04 (-0.12) | -0.01 (-0.02) | | -0.03 (-0.07) | 0.02 (0.03) | |
| LF/HF+LF | 0.15 (0.07) | 0.21 (0.13) | | -0.09 (-0.09) | -0.02 (-0.01) | | -0.06 (-0.05) | 0.05 (0.03) | |

GLY

| | | | | | | | | | |
|------------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------|---------------|---------------|-----------------------|
| TP (ms ²) | 0.02 (0.03) | -0.03 (-0.05) | -0.07 (-0.12) | 0.02 (0.06) | -0.02 (-0.04) | -0.06 (-0.09) | 0.03 (0.06) | -0.02 (-0.03) | -0.06 (-0.09) |
| ULF (ms ²) | | | -0.06 (-0.11) | | | -0.04 (-0.07) | | | -0.04 (-0.07) |
| VLF (ms ²) | 0.02 (0.04) | -0.04 (-0.07) | -0.03 (-0.05) | 0.01 (0.03) | -0.03 (-0.04) | -0.05 (-0.09) | 0.01 (0.04) | -0.02 (-0.04) | -0.04 (-0.07) |
| LF (ms ²) | -0.02 (-0.04) | -0.09 (-0.16) | -0.13 (-0.19) | 0.03 (0.09) | 0.003 (0.005) | -0.03 (-0.07) | 0.02 (0.06) | -0.10 (-0.02) | -0.04 (-0.08) |
| HF (ms ²) | 0.03 (0.08) | -0.05 (-0.13) | -0.04 (-0.09) | 0.02 (0.05) | -0.03 (-0.07) | -0.05 (-0.12)* | 0.02 (0.07) | -0.03 (-0.07) | -0.04 (-0.11)* |
| LF/HF ratio | 0.00005 (0.0004) | 0.04 (0.03) | | -0.01 (-0.03) | 0.06 (0.10) | | -0.01 (-0.03) | 0.04 (0.07) | |
| LF/HF+LF | 0.01 (0.005) | 0.04 (0.03) | | 0.04 (0.04) | 0.09 (0.06) | | 0.03 (0.02) | 0.07 (0.05) | |

*HRV indices, defined as independent variables versus dependent both MetS (metabolic syndrome) and its individual components were analysed by a simple and multiple regression model. All HRV values adjustment for current smoking, depression and type 2 diabetes are presented as coefficient β (Sd), β parameter estimate indicating the change in spectral HRV components caused by one unit change in the explaining variable, (Sd): standardized regression coefficient; \ln HRV indices transformed in natural logarithm units (Ln), TP: total power, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency. Metabolic syndrome components: WC: waist circumference, HDL-c: High density lipoprotein cholesterol, Hypertension, TRG: triglycerides, GLY: glycaemia, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$*

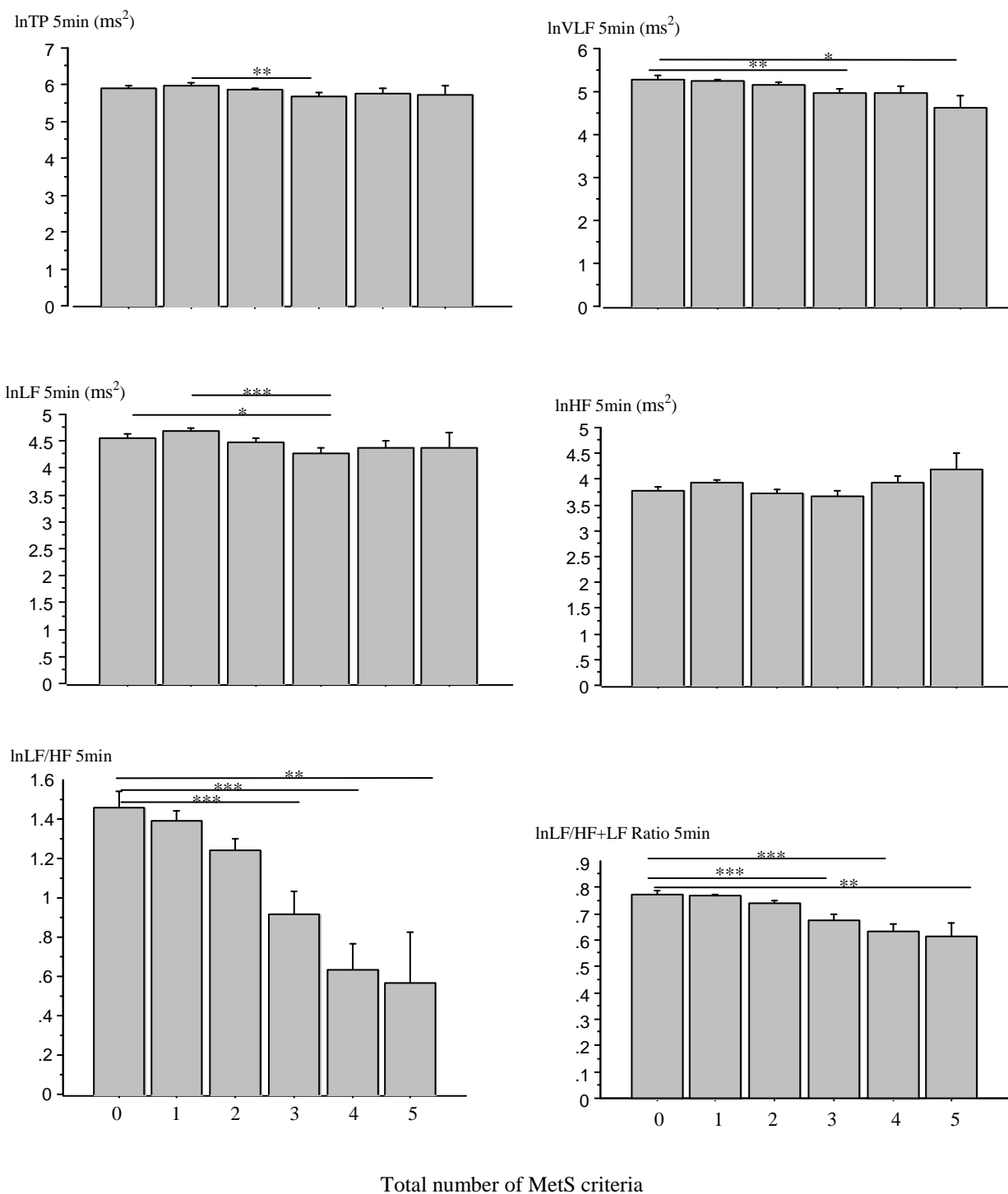


Figure 1
 Short-term (5-minute) HRV and total number of MetS criteria, $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$

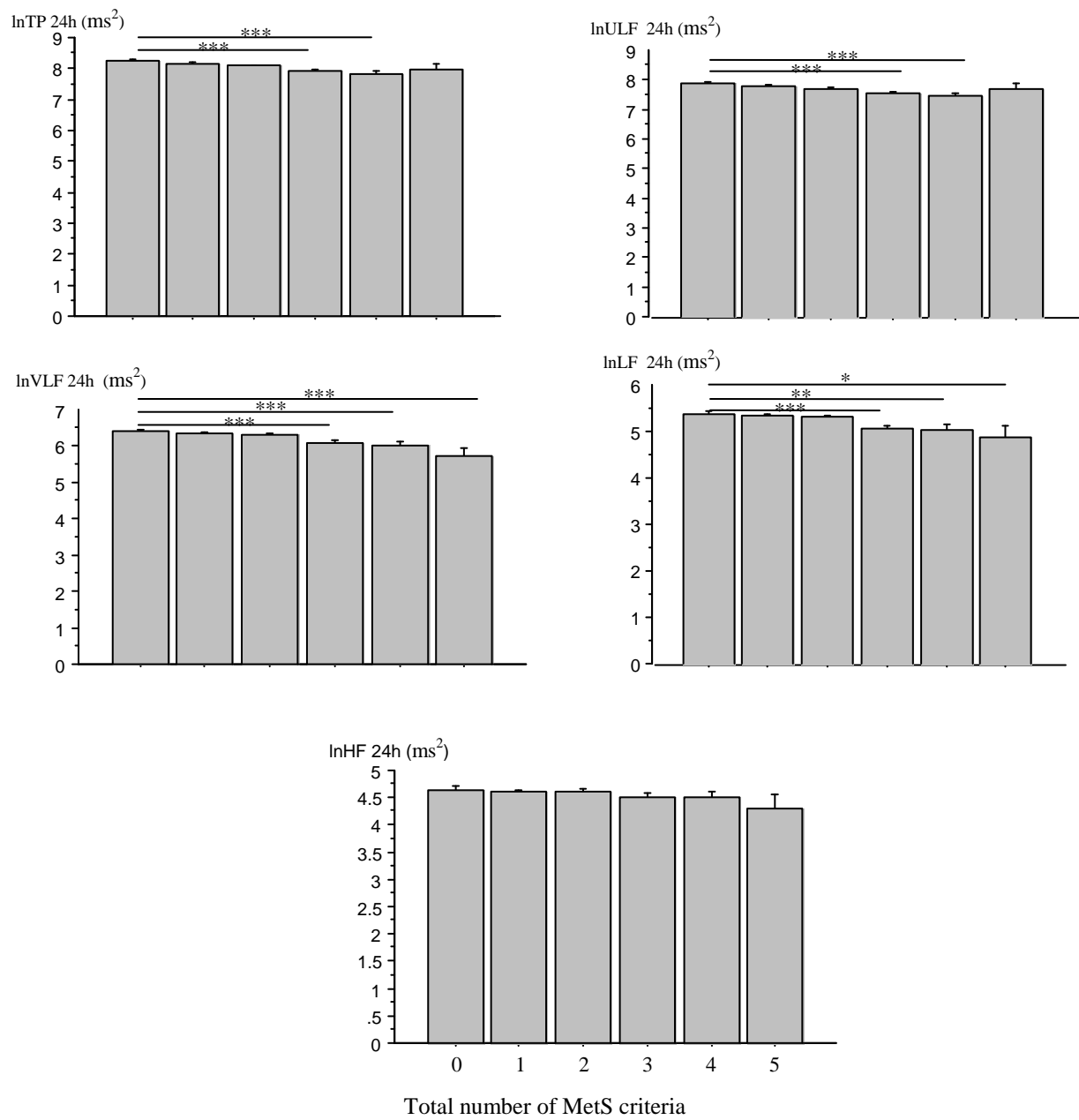


Figure 2
 Long-term (24-hour) HRV and total number of MetS criteria, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

V5. Article 5

Les désordres du système nerveux autonome sont préférentiellement associés à un nouvel indicateur de l'obésité, l'Indice de Masse Grasse Corporelle. L'Etude PROOF

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU*, MSc; Vincent PICHOT*, PhD; Jean Claude BARTHELEMY*, MD, PhD, Sébastien CELLE*, Philippe COLLET**, PhD; PhD; Jean-Michel GASPOZ† MD, MSc; Frédéric ROCHE*, MD, PhD

Résumé de l'article 5

Article soumis

Cette étude, basée sur 832 sujets sains de la cohorte PROOF âgés de 65 ans dont 344 (41,35 %) hommes et 488 femmes, a été menée pour évaluer de façon prospective de la valeur prédictive du niveau d'activité du SNA dans une population générale pour des événements cardio et cérébrovasculaires, et pour la mortalité. L'absorptiométrie biphotonique X-ray a été utilisée pour évaluer la répartition de masse grasse et de masse maigre. L'activité du SNA a été évaluée par les mesures de variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) 24 heures.

Un nouvel index représentant l'obésité est créé, c'est le Body Fat Index (BFI) égal à la masse grasse totale / taille au carré. Les indices de VFC sont négativement associés avec le tertile supérieur de BFI ($>9,3 \text{ kg/m}^2$, $p<0.0001$) par comparaison avec le tertile inférieur ($\text{BFI}<6,9 \text{ kg/m}^2$). En analyse de régression univariée, BFI est plus fortement et négativement associé avec $\log \text{SDNN}$ ($-0,0008$, $p<0.0001$) que toutes les autres variables anthropométriques. Quand les variables SNA significatives en analyse monovariée étaient introduites dans la régression pas à pas, BFI est la seule variable à rentrer dans le modèle, significativement associé au $\log \text{SDNN}$ ($F=37,69$; $p<0.0001$).

Il existe une association indépendante entre le BFI et la baisse de l'activité du SNA.

V5. Article 5

Autonomic nervous system disorders are best associated to a new obesity related indicator, the Body Fat Index. The PROOF Study

Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU*, MSc; Vincent PICHOT*, PhD; Jean Claude BARTHELEMY*, MD, PhD, Sébastien CELLE*, PhD; Frédérique BERTHOLON*, PhD; Philippe COLLET**, PhD; PhD; Jean-Michel GASPOZ† MD, MSc; Frédéric ROCHE*, MD, PhD

*Clinical and Exercise Physiology Laboratory, University Hospital and Jean Monnet University, Saint-Etienne, France, PRES of Lyon; **Service de Rhumatologie, Pole NOL, CHU Saint-Etienne; †Department of Community medicine and primary care, Geneva University Hospitals and Geneva University medical school, Geneva, Switzerland

Address for correspondence: **Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSOUMOU**

Service de Physiologie Clinique et de l'Exercice ; CHU Nord – Niveau 6

F-42055 Saint-Etienne Cedex 2 ; France

Phone : +33 4 77 82 83 00 ; Fax : +33 4 77 82 84 47 ; E-mail :

gabingabon@hotmail.com

Abstract

Background - Autonomic nervous system (ANS) dysfunction is a major predictor of all-cause mortality. The precise impact of an increase in total body fat on autonomic function is still unclear.

Methods and Results - This study, based on of 832 healthy subjects of the Proof cohort aged 68.6 ± 0.8 years, (344 (41.35 %) men and 488 women) was designed to prospectively assess the predictive value of the ANS activity level in the general population for severe cardiovascular and cerebrovascular events, and for death. Extensive clinical and biological measures were performed. Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) was used to evaluate body fat and lean mass repartition. ANS activity was assessed through 24h heart rate variability (HRV).

HRV variables were strongly negatively associated with higher ($> 9.3 \text{ kg/m}^2$) Body Fat Index (BFI; total body fat / squared height) tertiles compared to lowers ($< 6.9 \text{ kg/m}^2$) ($p < 0.0001$). In univariate regression analysis, BFI was more strongly associated negatively with logSDNN (-0.008 , $p < 0.0001$) than all other anthropometric variables. When significant variables were introduced in stepwise regression, only BFI entered the model ($F=37.69$, $p < 0.0001$) explaining logSDNN. This independent relation between BFI and logSDNN was confirmed using multiple logistic regression analysis according to logSDNN quartiles.

Conclusions - In our elderly healthy population, an increase in total body fat mass was associated with a significant decrease in ANS activity. Amongst the variables representing body fat mass, BFI was the most strongly associated with autonomic activity decrease.

Key words : Autonomic nervous activity, body fat index, elderly

Introduction

Autonomic nervous system (ANS) dysfunction represented through heart rate variability (HRV) is a major risk predictor of all-cause mortality, as well as of myocardial infarction in the general adults population.^{15,16,435,458-460} Obesity has been associated with significant abnormalities of cardiac autonomic regulation,⁴⁶¹ and abdominal adiposity, as measured by waist size, is a recognized risk factor for coronary heart disease (CHD) in men⁴⁶²⁻⁴⁶⁴ and women.⁴⁶⁵⁻⁴⁶⁷ Body Mass Index (BMI), as well as both waist and hip circumferences, have shown to be associated with type-2 diabetes. For clinical risk evaluation, central obesity is known to generate more diabetogenic substances and could, therefore, be more informative than general obesity.⁴⁶⁸ This has been confirmed in obese Asian adults.⁴⁶⁹ However, whether total body fat mass which represents global obesity, or abdominal obesity, which represents central obesity, is better related with ANS dysfunction, has never well been established.⁴⁷⁰

Thus, we searched to establish which of the parameters of obesity were the most strongly associated with a decrease in ANS activity. While waist size has gained a large recognition, we explored other parameters representing general obesity, such as total body fat mass, waist to hip ratio, BMI, as well as a new index we established, Body Fat Index (BFI). BFI was calculated as total fat body mass, evaluated by Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA), divided by the squared height in meters, BFI may be more specifically associated with fat content than BMI, avoiding the confusion linked to body lean mass.

The aim of our study was, thus, to describe fat distribution in subjects who presented with increased values of BFI, BMI, waist and hip circumferences, as well as waist / hip ratio, and to analyse the specific relationships of these indices with the alterations of autonomic function measured through HRV indexes.

Materials and methods

Study population

The PROgnostic indicator OF cardiovascular and cerebrovascular events (PROOF) study³⁸⁹ is a prospective longitudinal cohort study of 1011 subjects (mean age upon study entry 65.6±0.8 years) recruited amongst the inhabitants of the city of Saint Etienne, France. This study was designed to prospectively assess the predictive value of the ANS activity level in the general population for cardiovascular and cerebrovascular events, and for total mortality. Subjects with prior cardiac events such as myocardial infarction and congestive heart disease, with type-1 diabetes, Parkinson's disease, contraindication for MRI, or life expectancy shorter than 5 years, dependant people or people living in institutions were excluded from the study.

The Proof study was approved by the University Hospital and the IRB-IEC (CCPRB Rhône-Alpes Loire). The National Committee for Information and Liberty (CNIL) gave consent for data collection.

All subjects signed an informed consent for the study.

Measurements of body fat compartments

Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA, Delphi WS/N70453, USA) was used to evaluate body fat, and lean mass repartition. Fat deposits are mainly subcutaneous and intra abdominal; however, considerable amounts of fat can also reside amongst and inside muscles, particularly in the elderly. Since fat is widespread and inaccessible, it is impossible to directly measure whole body adiposity. DEXA is a well-accepted method for evaluating body composition and is now a standard because of its precision and simplicity. The fundamental principle behind DEXA is the measurement of the transmission of X-rays of two different photon energies through body. Because of the dependence of the attenuation coefficient on

atomic number and photon energy, measurement of the transmission factors at two energies enables the “areal” densities (i.e., the mass per unit projected area) of two different types of tissue to be inferred.⁴⁷¹ Radiation dose to the patient is very low (1 to 10 μSv)⁴⁷² and is comparable to the average daily dose from natural ground radiation of 7 μSv .

Physical examination and lifestyle risk factors

Physical examination included measurements of height, weight, systolic and diastolic blood pressure, as well as waist and hip circumferences. Height was measured with an anthropometer to the nearest centimeter and weight with weighing scales to the nearest 100g. Waist circumference was calculated midway between the iliac crest and lowest rib as the average of two measurements with an accuracy of 0.1 cm. Obesity was defined as a body mass index (BMI; weight in kg divided by the squared height in meters) of $>30.0 \text{ kg/m}^2$. BMI thresholds were Low (< 25), Middle (25-30), and High (> 30). BFI was calculated as total body fat mass evaluated by DEXA divided by the squared height in meters and classified **into tertiles** using the following tertiles thresholds expressed in kg/m^2 , Low (< 6.9), Middle (6.9–9.3) and High ($> 9.3 \text{ kg/m}^2$).

Arterial blood pressure was measured with a sphygmomanometer, the subject in a lying position after a 5 min rest. Readings to the nearest even number of millimetres of mercury were performed three times on each subject. The mean of these measurements was used in the analysis.

All study subjects completed a standardized health questionnaire containing questions about medical history, medication used, alcohol and smoking habits.

Biochemical analysis

Venous samples were drawn from the right antecubital vein after 12-h fasting. Standard enzymatic methods were used for serum total cholesterol, triglycerides and high-density lipoprotein (HDL-cholesterol).⁴⁷³ Low-density lipoprotein-cholesterol was calculated by the Friedewald formula.⁴⁷⁴ Glucose concentrations were measured enzymatically.

Plasma C-reactive protein (CRP) level were measured with a flex reagent cartridge (Date Behring, Newark, DE), which is based on a particle-enhanced, turbidimetric, immunoassay technique. This method has a detection level of 0.05 mg /dl and exhibits linear behaviour up to 255 mg/dl, with both intra and inter-assay coefficients of variability of 9 % and 18 %, respectively.

Measurements of heart rate variability

HRV was measured from 24-hour ECG Holter monitoring (Vista, Novacor, Rueil-Malmaison, France). Each RR interval was manually validated before analysis. Heart rate variability indices were calculated from the entire 24-hour period. We calculated mean RR, mean heart rate, and time-domain indices, such as standard deviation of normal inter R-R intervals (SDNN), standard deviation of normal RR intervals average each 5 minutes (SDANN), square root of the mean of squared differences between adjacent the mean RR intervals averaged each 5 minutes (SDNNDIX), square root of the mean squared differences of successive R-R intervals (rMSSD), differences between consecutive normal RR intervals > 50 milliseconds (NN50), percentage of differences between normal RR intervals > 50 milliseconds (p%NN50). Before performing Fourier analysis, the RR signal was re-sampled at 4 Hz.⁴⁷⁵ We calculated also frequency-domain HRV variables⁴⁷⁶ (Fourier transform), the various bands of power spectrum being defined as follows: ultra-low frequency (ULF) <0.0033 Hz, very-low frequency (VLF) 0.0033 to <0.04 Hz, low frequency (LF) 0.04 to

<0.15 Hz, high frequency (HF) 0.15 to < 0.40 Hz, and total power (TP) < 0.40 Hz. Recordings with > 10 % interpolation or <18 recorded hours of data were excluded from the analysis.

All HRV variables were log transformed and log SDNN was considered as representing global autonomic activity. Log SDNN variable was separated into quartile groups as (lower, < 2.04; moderate lower, 2.04-2.11; moderate higher, 2.11-2.19; higher > 2.19).

Statistic analyses

Anthropometric and biological variables were compared between BMI groups and between log SDNN groups, respectively, using ANOVA. Then, HRV variables were compared with BMI and BFI groups using ANOVA. The Fischer's exact post-hoc test was used for pair-wise comparisons. All data were presented as mean \pm standard deviation (SD).

Multiple logistic regressions were performed to analyse the relationship between log SDNN quartiles and the different obesity parameters. Stepwise logistic regression was performed to analyse the interrelations between body fat mass parameters. Odds ratios are presented with their 95 % confident intervals. Results were considered as significant for a p value less than 0.05.

Statistics were performed with Stat view 5 (SAS Institute Inc.).

Results

Comparison of anthropometric, clinical and biological variables across BMI groups revealed significant ($p < 0.03$) differences for all variables, but total and LDL-cholesterol, waist size and HDL-cholesterol being analysed separately for men and women using their own thresholds. BFI, weight, waist size and hip size showed the largest differences ($p < 0.0001$). Body height and HDL-cholesterol decreased, whereas all other variables significantly increased with higher BMI groups ($p < 0.003$) (**Table 1**).

Anthropometrics variables but weight, age, neck size and waist to hip ratio were significantly different between quartiles ($p < 0.05$), and BFI showed the significantly strongest differences ($p < 0.0001$). All body fat and lean mass, but head fat and head lean mass, were also significantly different between quartiles ($p < 0.05$). Anthropometric and logarithmic transformed body fat mass and body lean mass varied significantly between quartiles of logarithmic transformed SDNN values. While, on the other hand, biological and clinical variables were not significantly different between quartiles of logSDNN (**Table 2**).

Comparison between logarithmic transformed HRV variables categorised by BMI groups demonstrated that most variables but, LF and SDNNIDX significantly differed. BMI was inversely correlated with these HRV variables (**Table 3**).

Comparison between logarithmic transformed HRV variables categorised by BFI groups demonstrated that most variables but HF, rMSSD, NN50 and p%NN50, significantly differed. BFI was inversely correlated with HRV variables. HRV time domain variables decreased more with increasing BFI than frequency variables (**Table 4 and figure 1**).

Using stepwise regression modelling to analyse the association between body fat variables and logSDNN, BFI was the only variable retained into the final model ($F=37.69$, $p<0.0001$) (**Table 5**).

Figure 1 shows the linear decrease of SDNN as BFI increases. The same trend was observed for BMI, however with a less significant relationship.

Comparison of logarithmic transformed HRV variables between BFI groups revealed that BFI was inversely associated with all HRV variables. Time-domain variable SDNN and frequency variables TP, ULF and VLF were more strongly and inversely associated with BFI than both LF and HF (**Figure 2**).

Discussion

In the elderly, body fat mass increase determines a proportional decrease in autonomic nervous system activity. Amongst the variables representing body fat repartition, BFI, calculated in the same manner as body mass index, showed the strongest association with autonomic activity decrease.

While BFI was the only variable entering the stepwise model, total body fat mass and truncular fat mass were also identified as significantly associated with several HRV variables using ANOVA and stepwise regression. Surprisingly, LF/HF ratio decreased with obesity, probably due to the fact that HF already decreased with age and that a further decrease in autonomic nervous system activity concerns mainly the remaining sympathetic activity. On the whole, all variables representing sympathetic activity decreased with fat increase, while those representing parasympathetic activity remained unchanged.

In our study, BMI was not the best variable to represent the deleterious effect of fat mass on autonomic nervous system activity, as only BFI entered the stepwise model. This was probably due to the fact that BFI takes into account body lean mass, which is beneficial to autonomic nervous system activity. Low autonomic nervous system activity has been identified in the Framingham study as the main risk factor for stroke, myocardial infarction, and sudden cardiac death.¹⁵ Several studies have showed that abdominal obesity was associated with autonomic nervous system abnormalities,⁴⁷⁷ and abdominal obesity, rather than general obesity, was identified as the main predictor in Asian subjects.⁴⁶⁹ Abdominal obesity, appreciated through simple means such as waist size, already proved to be a strong predictor of severe cardiovascular events.^{478,479} The close relationship between abdominal obesity and autonomic dysfunction may partially account for the close relationship between abdominal adiposity and higher risk of mortality and morbidity in subjects with obesity.⁴⁶⁹

One study showed that abdominal adiposity did not remain an independent predictor of cardiovascular disease (CVD) after adjustment for BMI,⁴⁸⁰ and abdomen-to-hip ratio was not found significantly associated with decreased HRV.⁴⁸¹

The increased total body fat mass affects global autonomic regulation by decrease of SDNN and total power spectral density. The association between decreases in HRV and obesity has also been observed in young^{461,482-484} and adults.⁴⁸⁴ In our large sample of aged participants from the general population, we confirmed that HRV time-domain and frequency-domain variables decreased with obesity defined as BMI>30 kg/m². Moreover, we found a negative linear relationship between obesity measured by BFI and autonomic nervous system activity measured by logarithmic transformed SDNN.

Some studies have found significantly lower RMSSD,⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁷ SDNN,^{486,487} normalized HF,^{485,488} and increased LF/HF ratio^{482,483,485-487} in obese compared to normal weight children. No differences in sympathetic activity but reduced parasympathetic activity were associated with obesity in childhood.⁴⁸⁹ Duration of obesity may participate in the dysregulation of autonomic nervous system activity. Children recently obese, for less than 4 years, had a significant increase in sympathetic activation, while children who had been obese for more than 4 years were not different in sympathetic activity than healthy controls, which suggests that the duration of obesity might be a factor explaining the differences seen in studies assessing sympathovagal balance.⁴⁸⁶ The decrease in parasympathetic activity, associated to an increase in LF/HF ratio,⁴⁸⁵ observed in children, was not observed in our cohort; this may be due to the age of our subjects, which is already associated with a general decrease in parasympathetic activity, as well as to the oldness of their obesity. This supports the fact that LF/HF ratio did increase with obesity in our study.

Indeed, both sympathetic^{488,490} and parasympathetic activity are decreased with obesity in children. One possible explanation may be that sympathetic activity is associated to the

mobilization of body energy, which is reduced in obese children⁴⁹¹ and thus participates less in the control of glucose and fat metabolism.^{490,492} These authors showed that lower sympathetic activity is associated to lower energy expenditure and, consequently, to a positive energy balance and increase of body weight. Some authors underline that, the reduction in autonomic nervous system activity may be the etiological factor triggering the obesity.⁴⁹⁰ This may also be the case in our older cohort as the decrease in sympathetic tone is associated with age and thus a higher prevalence of long term obesity. Also, obesity and hypertension themselves trigger a sympathetic activation and an impairment in baroreflex cardiovascular control.⁴⁹³

Other controversial data on cardiac autonomic nervous system activity in obese humans have been reported.^{492,494,495} These discrepancies may be related to the difficulty of controlling variables such as sex, age, and family history, other medical complications, diets, behavioural habits, physical activity level and emotional stress. The conflicting results among indexes can also be attributed to methodological limitations in the evaluation of sympathetic autonomic nervous system activity, since LF and LF/HF ratio are not pure indexes of the activity of this component of ANS⁴⁸⁸ and that catecholamines have not been measured. However, catecholamines themselves are not a true representation of sympathetic activity.

In conclusion, in our elderly population, BFI is the parameter of obesity the most strongly associated to autonomic nervous system activity decrease. As suggested in the literature, low autonomic nervous system activity is determinant of obesity, reactivation of autonomic activity being a key answer. This should be supported through an increase in physical activity, with the needed intensity.

ACKNOWLEDGMENTS

The PROOF study group would like to thank all persons who took part in this study, and particularly Delphine MAUDOUX, Arnaud GARCIN and Marc CHARLES for their constant support.

DISCLOSURE

Financial Disclosure (s):

- Hourfil-Gabin NTOUGOU ASSSOUMOU: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Vincent PICHOT: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Jean Claude BARTHELEMY: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Sébastien CELLE: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Frédérique BERTHOLON: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Philippe COLLET: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Jean Michel GASPOZ: has not relevant financial interest in this manuscript.
- Frédéric ROCHE: has not relevant financial interest in this manuscript.

References

1. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1996;94:2850-2855.
2. Task F. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*. 1996;93:1043-1065.
3. Hemingway H, Shipley M, Brunner E, Britton A, Malik M, Marmot M. Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study. *Circulation*. 2005;111:3071-3077.
4. Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR. Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:565-571.
5. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;59:256-262.
6. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:899-908.
7. Sztajzel J, Golay A, Makoundou V, Lehmann TN, Barthassat V, Sievert K, Pataky Z, Assimacopoulos-Jeannet F, Bobbioni-Harsch E. Impact of body fat mass extent on cardiac autonomic alterations in women. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:649-656.
8. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol*. 1995;141:1117-1127.
9. Folsom AR, Stevens J, Schreiner PJ, McGovern PG. Body mass index, waist/hip ratio, and coronary heart disease incidence in African Americans and whites. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Am J Epidemiol*. 1998;148:1187-1194.
10. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;288:1401-1404.
11. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289:1257-1261.
12. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998;280:1843-1848.
13. Prineas RJ, Folsom AR, Kaye SA. Central adiposity and increased risk of coronary artery disease mortality in older women. *Ann Epidemiol*. 1993;3:35-41.
14. Vasquez-Garibay EM, Romero-Velarde E, Ortiz-Ortega MA, Gomez-Cruz Z, Gonzalez-Rico JL, Corona-Alfaro R. [Clinical guide for diagnosis, treatment and prevention of overweight and obesity in children]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2007;45:173-186.

15. Chen GY, Hsiao TJ, Lo HM, Kuo CD. Abdominal obesity is associated with autonomic nervous derangement in healthy Asian obese subjects. *Clin Nutr.* 2008;27:212-217.
16. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, Schouten EG. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation.* 2000;102:1239-1244.
17. Barthelemy JC, Pichot V, Dauphinot V, Celle S, Laurent B, Garcin A, Maudoux D, Kerleroux J, Lacour JR, Kossovsky M, Gaspoz JM, Roche F. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the 'SYNAPSE' Study. *Neuroepidemiology.* 2007;29:18-28.
18. Blake GM, Fogelman I. Dual energy x-ray absorptiometry and its clinical applications. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2002;6:207-218.
19. Njeh CF, Fuerst T, Hans D, Blake GM, Genant HK. Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot.* 1999;50:215-236.
20. Juonala M, Viikari JS, Hutri-Kahonen N, Pietikainen M, Jokinen E, Taittonen L, Marniemi J, Ronnema T, Raitakari OT. The 21-year follow-up of the Cardiovascular Risk in Young Finns Study: risk factor levels, secular trends and east-west difference. *J Intern Med.* 2004;255:457-468.
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
22. Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994;90:878-883.
23. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85:164-171.
24. Gao YY, Lovejoy JC, Sparti A, Bray GA, Keys LK, Partington C. Autonomic activity assessed by heart rate spectral analysis varies with fat distribution in obese women. *Obes Res.* 1996;4:55-63.
25. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341:1097-1105.
26. Gaglione MM. Obesity and risk of death. *N Engl J Med.* 2009;360:1042; author reply 1043-1044.
27. Rexrode KM, Buring JE, Manson JE. Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1047-1056.
28. Freeman R, Weiss ST, Roberts M, Zbikowski SM, Sparrow D. The relationship between heart rate variability and measures of body habitus. *Clin Auton Res.* 1995;5:261-266.
29. Kaufman CL, Kaiser DR, Steinberger J, Dengel DR. Relationships between heart rate variability, vascular function, and adiposity in children. *Clin Auton Res.* 2007;17:165-171.
30. Kaufman CL, Kaiser DR, Steinberger J, Kelly AS, Dengel DR. Relationships of cardiac autonomic function with metabolic abnormalities in childhood obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15:1164-1171.

31. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA*. 2004;291:2847-2850.
32. Martini G, Riva P, Rabbia F, Molini V, Ferrero GB, Cerutti F, Carra R, Veglio F. Heart rate variability in childhood obesity. *Clin Auton Res*. 2001;11:87-91.
33. Rabbia F, Grosso T, Cat Genova G, Conterno A, De Vito B, Mulatero P, Chiandussi L, Veglio F. Assessing resting heart rate in adolescents: determinants and correlates. *J Hum Hypertens*. 2002;16:327-332.
34. Riva P, Martini G, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Chiandussi L, Veglio F. Obesity and autonomic function in adolescence. *Clin Exp Hypertens*. 2001;23:57-67.
35. Nagai N, Matsumoto T, Kita H, Moritani T. Autonomic nervous system activity and the state and development of obesity in Japanese school children. *Obes Res*. 2003;11:25-32.
36. Yakinci C, Mungen B, Karabiber H, Tayfun M, Evereklioglu C. Autonomic nervous system functions in obese children. *Brain Dev*. 2000;22:151-153.
37. Nagai N, Moritani T. Effect of physical activity on autonomic nervous system function in lean and obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:27-33.
38. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol*. 2007;74:224-242.
39. Peterson HR, Rothschild M, Weinberg CR, Fell RD, McLeish KR, Pfeifer MA. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med*. 1988;318:1077-1083.
40. Piccirillo G, Vetta F, Fimognari FL, Ronzoni S, Lama J, Cacciafesta M, Marigliano V. Power spectral analysis of heart rate variability in obese subjects: evidence of decreased cardiac sympathetic responsiveness. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20:825-829.
41. Hirsch J, Leibel RL, Mackintosh R, Aguirre A. Heart rate variability as a measure of autonomic function during weight change in humans. *Am J Physiol*. 1991;261:R1418-1423.
42. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2000;36:538-542.

Figure Legends

Figure 1

A) - BFI variations according to logSDNN quartiles (ms); **B)** - BMI variations according to logSDNN quartiles (ms)

BFI: Body Fat Index, BMI: Body Mass Index, Log: logarithm, SDNN: standard deviation of normal to normal RR intervals.

Figure 2

Respective comparisons of HRV time-domain (SDNN) and frequency-domain variables (TP, ULF, VLF, LF, HF) according to BFI groups

Log: logarithm, TP: total power, ULF: ultra low frequency, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency. Low BFI: < **6.9**, Middle BFI: **6.9-9.3**, High BFI: > **9.3 kg/m²**.

TABLES

Table 1

Comparison of clinical and biological parameters between BMI groups

| | BMI (kg/m ²) | | | <i>P</i> |
|----------------------------------|--|---|--|--|
| | Low (<25) = a ₁ (n=336) | Middle (25-30) = b ₁ (n=264) | High (>30) = c ₁ (n=85) | |
| Height (cm) | 163.64 ± 7.86 | 165.75 ± 8.60 | 162.60 ± 8.92 | (a ₁ b ₁ , b ₁ c ₁)† |
| Weight (kg) | 60.46 ± 8.05 | 73.31 ± 8.31 | 85.68 ± 9.72 | (a ₁ b ₁ , b ₁ c ₁ , a ₁ c ₁)‡ |
| Hip size (cm) | 93.22 ± 5.60 | 100.31 ± 5.57 | 109.35 ± 8.78 | (a ₁ b ₁ , b ₁ c ₁ , a ₁ c ₁)‡ |
| Neck size (cm) | 35.23 ± 3.09 | 38.66 ± 3.80 | 39.87 ± 3.75 | (a ₁ b ₁ , a ₁ c ₁)‡, (b ₁ c ₁)† |
| Waist circumference (cm) | | | | |
| <i>Women</i> | 76.68 ± 7.35 | 86.86 ± 7.54 | 96.94 ± 10.45 | (a ₁ b ₁ , b ₁ c ₁ , a ₁ c ₁)‡ |
| <i>Men</i> | 83.70 ± 7.6 | 93.94 ± 7.26 | 104.46 ± 8.01 | (a ₁ b ₁ , b ₁ c ₁ , a ₁ c ₁)‡ |
| Glycaemia (g/l) | 0.95 ± 0.15 | 1.02 ± 0.20 | 1.09 ± 0.26 | (a ₁ b ₁ , a ₁ c ₁)‡, (b ₁ c ₁)† |
| Triglyceridaemia (g/l) | 0.94 ± 0.45 | 1.21 ± 0.55 | 1.22 ± 0.42 | (a ₁ b ₁ , a ₁ c ₁)‡ |
| Total cholesterol (g/l) | 2.23 ± 0.34 | 2.21 ± 0.33 | 2.18 ± 0.32 | ns |
| HDL-cholesterol (g/l) | | | | |
| <i>Women</i> | 0.71 ± 0.18 | 0.65 ± 0.17 | 0.61 ± 0.16 | (a ₁ b ₁)†, (a ₁ c ₁)‡ |
| <i>Men</i> | 0.62 ± 0.17 | 0.54 ± 0.13 | 0.54 ± 0.17 | (a ₁ b ₁)‡, (a ₁ c ₁)† |
| LDL-cholesterol (g/l) | 1.37 ± 0.32 | 1.38 ± 0.31 | 1.34 ± 0.31 | ns |
| CRP (mg/l) | 2.47 ± 5.24 | 2.94 ± 3.23 | 4.13 ± 3.94 | (a ₁ c ₁ , b ₁ c ₁)† |
| Systolic Blood Pressure (mm Hg) | 136.3 ± 16.1 | 140.7 ± 15.8 | 142.5 ± 15.4 | (a ₁ b ₁ , a ₁ c ₁)† |
| Diastolic Blood Pressure (mm Hg) | 84.0 ± 7.9 | 87.6 ± 8.6 | 88.5 ± 8.8 | (a ₁ b ₁ , a ₁ c ₁)‡ |
| BFI (kg/m ²) | 6.82 ± 2.10 | 8.86 ± 2.48 | 12.68 ± 3.51 | (a ₁ b ₁ , b ₁ c ₁ , a ₁ c ₁)‡ |

BFI: Body Fat Index, BMI: Body Mass Index, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, CRP: C-reactive protein. *Values are represented as mean ± standard deviation (SD), † p<0.01, ‡ p<0.0001*

Table 2

Comparison of clinical and biological parameters between logSDNN quartiles

| | Log SDNN quartiles (ms) | | | | P |
|----------------------------------|--|---|--|---|---|
| | Lower = a ₂ (<2.04, n=144) | middle lower = b ₂ (2.04-2.11, n=151) | middle higher = c ₂ (2.11-2.19, n=153) | Higher = d ₂ (>2.19, n=156) | |
| Age (yrs) | 65.60 ± 0.86 | 65.19 ± 0.79 | 65.60 ± 0.82 | 65.72 ± 0.87 | ns |
| Height (cm) | 164.01 ± 8.63 | 163.70 ± 8.80 | 163.91 ± 7.92 | 166.06 ± 8.36 | (a ₂ d ₂ , b ₂ d ₂ , c ₂ d ₂)* |
| Weight (kg) | 69.90 ± 12.48 | 68.47 ± 11.20 | 67.95 ± 12.82 | 68.85 ± 11.43 | ns |
| BFI (kg/m ²) | 9.09 ± 3.05 | 8.65 ± 3.22 | 8.13 ± 3.03 | 7.12 ± 2.52 | (a ₂ c ₂ , c ₂ d ₂)† ; (a ₂ d ₂ , b ₂ d ₂)‡ |
| BMI (kg/m ²) | 25.93 ± 3.84 | 25.51 ± 3.50 | 25.20 ± 3.91 | 24.89 ± 3.17 | a ₂ d ₂ * |
| Hip size (cm) | 99.09 ± 7.87 | 97.94 ± 7.95 | 97.52 ± 8.31 | 96.77 ± 7.30 | a ₂ d ₂ * |
| Neck size (cm) | 37.23 ± 4.41 | 36.73 ± 3.54 | 36.72 ± 3.74 | 37.47 ± 3.73 | ns |
| Waist to hip ratio | 1.15 ± 0.12 | 1.15 ± 0.9 | 1.16 ± 0.10 | 1.15 ± 0.10 | ns |
| Waist size (cm) | | | | | |
| <i>Women</i> | 83.64 ± 11.22 | 83.09 ± 9.99 | 81.75 ± 11.32 | 80.80 ± 9.56 | ns |
| <i>Men</i> | 93.94 ± 9.71 | 90.90 ± 8.13 | 89.99 ± 10.50 | 88.67 ± 9.80 | a ₂ c ₂ * ; a ₂ d ₂ † |
| Glycaemia (g/l) | 1.00 ± 0.16 | 1.01 ± 0.23 | 0.98 ± 0.14 | 0.98 ± 0.16 | ns |
| Triglyceridaemia (g/l) | 1.11 ± 0.47 | 1.10 ± 0.60 | 1.07 ± 0.49 | 1.04 ± 0.47 | ns |
| Total cholesterol (g/l) | 2.24 ± 0.37 | 2.22 ± 0.36 | 2.22 ± 0.33 | 2.19 ± 0.33 | ns |
| HDL-cholesterol (g/l) | | | | | ns |
| <i>Women</i> | 0.67 ± 0.19 | 0.67 ± 0.18 | 0.70 ± 0.16 | 0.69 ± 0.19 | ns |
| <i>Men</i> | 0.56 ± 0.16 | 0.57 ± 0.11 | 0.58 ± 0.18 | 0.58 ± 0.14 | ns |
| LDL-cholesterol (g/l) | 1.39 ± 0.33 | 1.36 ± 0.33 | 1.36 ± 0.31 | 1.35 ± 0.31 | ns |
| CRP (mg/l) | 2.47 ± 1.96 | 2.34 ± 1.62 | 2.13 ± 1.74 | 2.24 ± 1.94 | ns |
| Systolic blood pressure (mm Hg) | 138.8 ± 14.5 | 138.9 ± 15.4 | 138.8 ± 16.5 | 138.4 ± 16.8 | ns |
| Diastolic blood pressure (mm Hg) | 86.1 ± 7.4 | 86.0 ± 8.9 | 85.7 ± 8.4 | 85.2 ± 8.8 | ns |
| Log transformed | | | | | |
| Log trunk fat (g) | 4.06 ± 0.18 | 4.05 ± 0.14 | 4.01 ± 0.20 | 3.98 ± 0.17 | (a ₂ c ₂ , b ₂ c ₂)* ; b ₂ d ₂ † ; a ₂ d ₂ ‡ |
| Log head fat (g) | 3.09 ± 0.12 | 3.10 ± 0.12 | 3.07 ± 0.13 | 3.08 ± 0.12 | ns |
| Log total fat (g) | 4.36 ± 0.15 | 4.33 ± 0.21 | 4.31 ± 0.16 | 4.26 ± 0.15 | c ₂ d ₂ * ; (a ₂ c ₂ , b ₂ d ₂)† ; a ₂ d ₂ ‡ |
| Log trunk + head fat (g) | 1.10 ± 0.16 | 1.10 ± 0.13 | 1.06 ± 0.18 | 1.03 ± 0.15 | (a ₂ c ₂ , b ₂ c ₂)* ; a ₂ d ₂ ‡ ; b ₂ d ₂ † |
| Log trunk lean (g) | 4.34 ± 0.10 | 4.33 ± 0.09 | 4.34 ± 0.09 | 4.37 ± 0.09 | (a ₂ d ₂ , b ₂ d ₂)† ; c ₂ d ₂ * |
| Log head lean (g) | 3.63 ± 0.10 | 3.64 ± 0.09 | 3.62 ± 0.10 | 3.63 ± 0.10 | ns |
| Log total lean (g) | 4.65 ± 0.09 | 4.64 ± 0.09 | 4.65 ± 0.09 | 4.67 ± 0.11 | (a ₂ d ₂ , b ₂ d ₂ , c ₂ d ₂)* |

LogSDNN: logarithmic transformed of standard deviation of normal to normal RR intervals, BFI: Body Fat Index, BMI: Body Mass Index, HDL: high density lipoprotein, CRP: C-reactive protein, Values are represented as mean ± standard deviation (SD), * p<0.05, † p<0.01, ‡ p<0.0001

Table 3

Comparison of HRV variables between BMI groups

| | BMI (kg/m ²) | | | <i>P</i> |
|-------------------------------|---|---|---|--|
| | Normal (<25) = a ₃ (n=401) | Middle (25-30) = b ₃ (n=314) | High (>30) = c ₃ (n=101) | |
| logPtot (ms ²) | 3.58 ± 0.23 | 3.55 ± 0.25 | 3.51 ± 0.23 | (a ₃ c ₃)* |
| logULF (ms ²) | 3.43 ± 0.25 | 3.39 ± 0.27 | 3.33 ± 0.26 | (a ₃ c ₃)†, (b ₃ c ₃)* |
| logVLF (ms ²) | 2.73 ± 0.25 | 2.72 ± 0.28 | 2.63 ± 0.25 | (a ₃ c ₃)†, (b ₃ c ₃)† |
| logLF (ms ²) | 2.30 ± 0.30 | 2.28 ± 0.32 | 2.24 ± 0.30 | ns |
| logHF (ms ²) | 2.24 ± 0.42 | 2.27 ± 0.41 | 2.36 ± 0.42 | (a ₃ c ₃)* |
| LF/HF ratio | 3.05 ± 2.13 | 2.83 ± 2.08 | 2.17 ± 1.57 | (a ₃ c ₃)†, (b ₃ c ₃)† |
| logSDNN (ms) | 2.12 ± 0.11 | 2.12 ± 0.12 | 2.08 ± 0.11 | (a ₃ c ₃ , b ₃ c ₃)† |
| logSDANN (ms) | 2.07 ± 0.12 | 2.07 ± 0.13 | 2.03 ± 0.13 | (a ₃ c ₃ , b ₃ c ₃)† |
| logRMSSD (ms ²) | 1.51 ± 0.21 | 1.53 ± 0.20 | 1.57 ± 0.21 | (a ₃ c ₃)* |
| logSDNNIDX (ms ²) | 1.69 ± 0.13 | 1.69 ± 0.13 | 1.67 ± 0.13 | ns |
| logNN50 (ms ²) | 3.33 ± 0.43 | 3.37 ± 0.41 | 3.48 ± 0.38 | (a ₃ c ₃)†, (b ₃ c ₃)* |
| logp%NN50 | 0.36 ± 0.44 | 0.40 ± 0.42 | 0.51 ± 0.41 | (a ₃ c ₃)†, (b ₃ c ₃)* |

BMI: Body Mass Index, TP: total power, ULF: ultra low frequency, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency, SDNN: standard deviation of normal to normal RR intervals, SDANN: standard deviation of the mean RR intervals average each 5 minutes, NN50: differences between consecutive normal RR intervals > 50 milliseconds, pNN50: percentage of differences between normal RR intervals > 50 milliseconds, rMSSD: square root of the mean of squared differences between adjacent normal RR intervals, SDNNIDX: square root of the mean of squared differences between adjacent the mean RR intervals average each 5 minutes, Values are represented as mean ± standard deviation (SD), *p<0.05; †p<0.01

Table 4

Comparison of HRV variables between BFI groups

| | BFI (kg/m ²) | | | <i>P</i> |
|-----------------------------|---|---|--|--|
| | Low <6.9 = a ₄ (n=232) | Middle (6.9 - 9.3) = b ₄ (n=242) | High >9.3 = c ₄ (n=243) | |
| logTP (ms ²) | 3.61 ± 0.25 | 3.55 ± 0.21 | 3.50 ± 0.24 | a ₄ c ₄ ‡, (b ₄ c ₄ , a ₄ b ₄)* |
| logULF (ms ²) | 3.46 ± 0.27 | 3.40 ± 0.23 | 3.34 ± 0.25 | b ₄ c ₄ *; ab†; a ₄ c ₄ ‡ |
| logVLF (ms ²) | 2.77 ± 0.28 | 2.72 ± 0.23 | 2.65 ± 0.26 | a ₄ b ₄ *; b ₄ c ₄ †; a ₄ c ₄ ‡ |
| logLF (ms ²) | 2.31 ± 0.34 | 2.30 ± 0.28 | 2.23 ± 0.31 | b ₄ c ₄ *; a ₄ c ₄ † |
| logHF (ms ²) | 2.23 ± 0.43 | 2.27 ± 0.41 | 2.27 ± 0.41 | ns |
| logSDNN (ms) | 2.14 ± 0.11 | 2.12 ± 0.10 | 2.08 ± 0.11 | a ₄ b ₄ *; b ₄ c ₄ †; a ₄ c ₄ ‡ |
| logSDANN (ms) | 2.10 ± 0.12 | 2.07 ± 0.11 | 2.03 ± 0.13 | a ₄ b ₄ *; b ₄ c ₄ †; a ₄ c ₄ ‡ |
| logRMSSD (ms ²) | 1.51 ± 0.21 | 1.52 ± 0.20 | 1.52 ± 0.21 | ns |
| logSDNNIDX (ms) | 1.71 ± 0.14 | 1.69 ± 0.11 | 1.66 ± 0.13 | b ₄ c ₄ †; a ₄ c ₄ ‡ |
| logNN50 (ms ²) | 3.32 ± 0.44 | 3.36 ± 0.39 | 3.37 ± 0.41 | ns |
| logpNN50 % | 0.35 ± 0.45 | 0.39 ± 0.41 | 0.40 ± 0.43 | ns |

BFI: Body Fat Index, TP: total power, ULF: ultra low frequency, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency, SDNN: standard deviation of normal to normal RR intervals, SDANN: standard deviation of the mean RR intervals average each 5 minutes, rMSSD: square root of the mean of squared differences between adjacent normal RR intervals, SDNNIDX: square root of the mean of squared differences between adjacent the mean RR intervals average each 5 minutes, NN50: differences between consecutive normal RR intervals > 50 milliseconds, pNN50: percentage of differences between consecutive normal RR intervals > 50 milliseconds, Values are represented as mean ± standard deviation (SD), * p<0.05, † p<0.01, ‡ p<0.0001

Table 5
Analysis of body composition variables according to logSDNN using stepwise regression modeling

| <i>Step1</i> | | |
|--|---|----------------|
| Stepwise regression | <i>Variable which entered the Model</i> | |
| | β | <i>F</i> |
| BFI (kg/m²) | -0.008 | 37.69 ‡ |
| <i>Variables which did not entered the Model</i> | | |
| Log total fat mass (g) | 0.04 | 1.13 |
| Log trunk+head fat mass (g) | 0.02 | 0.19 |
| Log trunk fat mass (g) | 0.02 | 0.28 |
| BMI (kg/m ²) | 0.07 | 3.19 |
| Hip size (cm) | 0.05 | 1.60 |
| Waist size (cm) | 0.01 | 0.14 |
| Weight (kg) | 0.06 | 2.48 |
| Waist to hip ratio | 0.004 | 0.01 |

values adjusted for gender

BFI: Body Fat Index, BMI: body mass index; ‡ p<0.0001

Figures

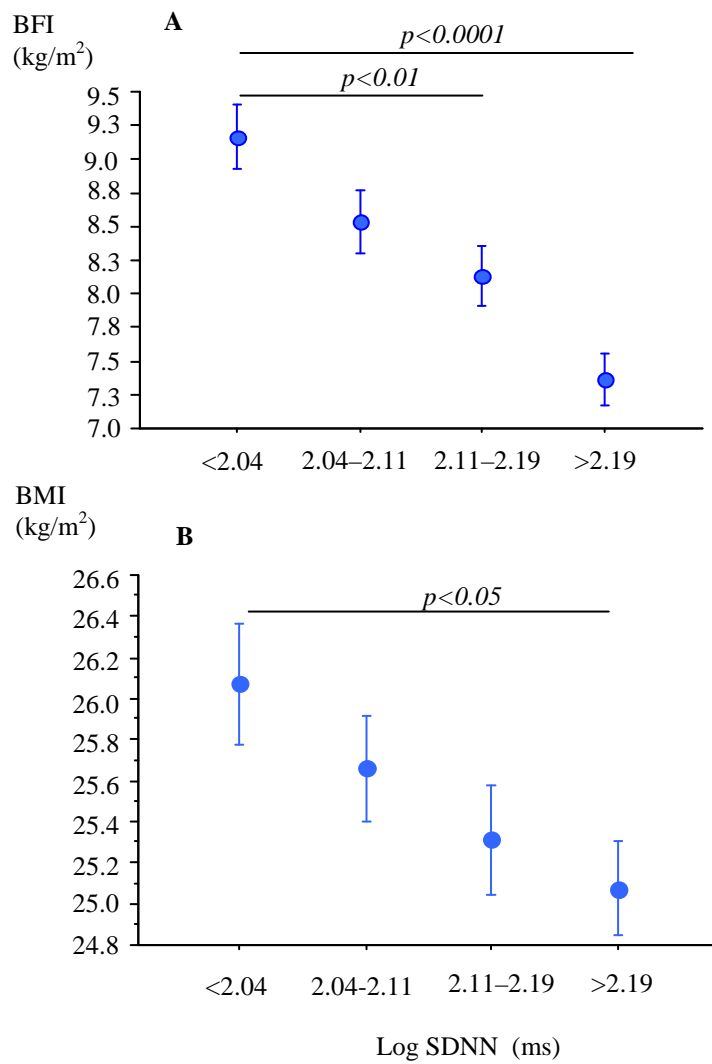


Figure 1

A) Variations of BFI according to logSDNN quartiles (ms),

B) Variations of BMI according to logSDNN quartiles (ms)

BFI: body fat index, BMI: body mass index, Log: logarithm, SDNN: standard deviation of normal to normal RR intervals

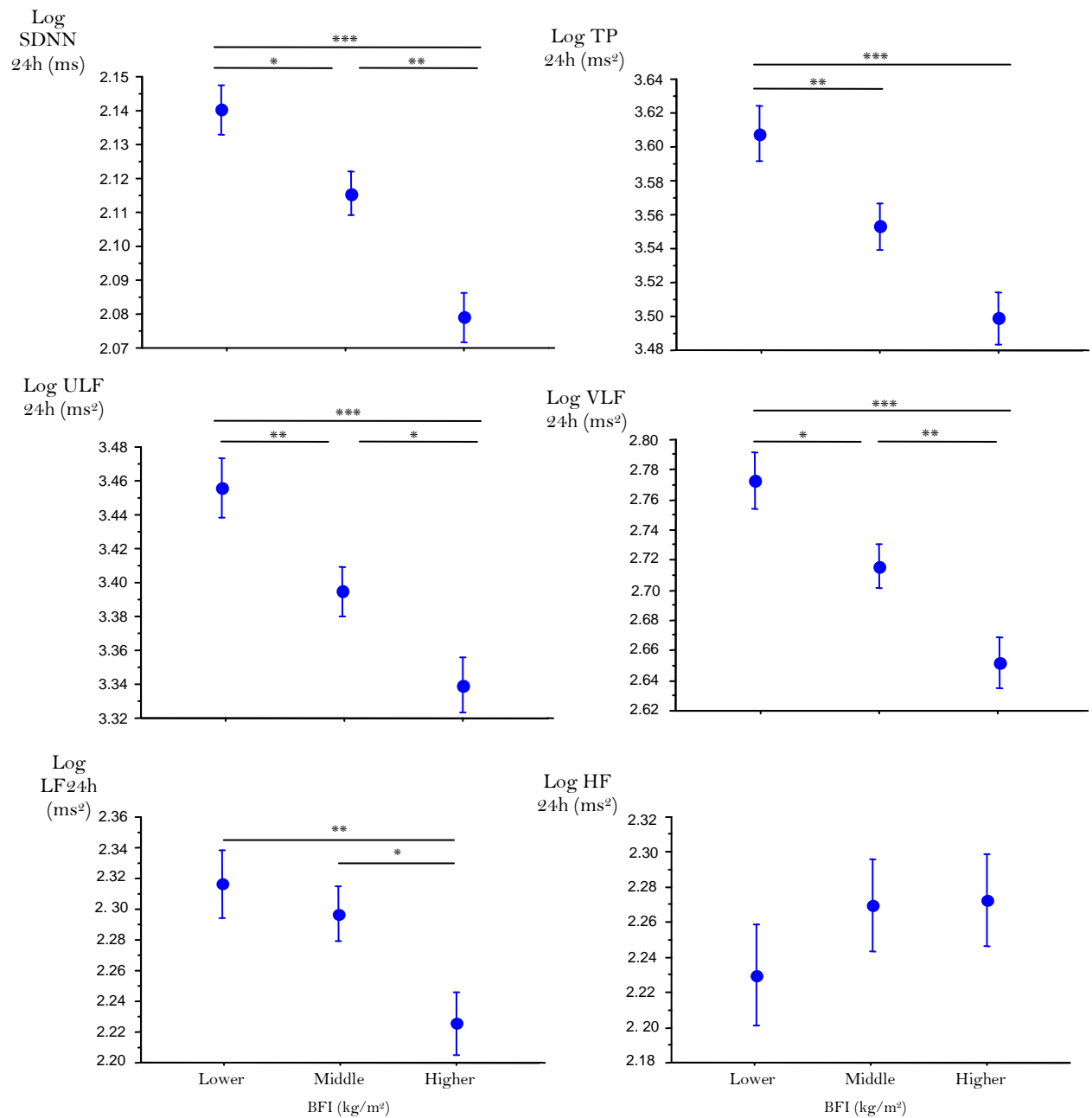


Figure 2

Respective comparisons of HRV time domain (SDNN) and frequency domain variables (TP, ULF, VLF, LF, HF) according to BFI groups.

SDNN: standard deviation of normal to normal RR intervals, Log: logarithm, TP: total power, ULF: ultra low frequency, VLF: very low frequency, LF: low frequency, HF: high frequency, Lower: <6.9, Middle: 6.9-9.3, Higher: >9.3; *** $p < 0.0001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

DISCUSSION et CONCLUSIONS

La considération et la caractérisation du MetS ne doivent plus être des options, admises par les uns et ignorées par les autres. Ce syndrome s'impose comme un véritable défi majeur pour les prochaines décennies. Actuellement le MetS atteint environ 5 à 10 % de la population mondiale et particulièrement des hommes, et sa prévalence est en perpétuelle progression aussi bien chez des adultes que des sujets jeunes. Son statut actuel trouve son explication dans le style de vie adopté depuis quelques décennies dans les pays développés où la suralimentation ainsi et le manque de pratique d'activité physique dominant dans l'ensemble des classes socio-économiques quel que soit le genre et l'âge. Ce constat devient tout autant alarmant dans les pays en voie de développement.

Le MetS est une association de facteurs de risques liés au développement de problèmes cardiovasculaires, et également à d'autres causes de morbi-mortalités, entre autre le diabète de type 2. Les principaux facteurs du MetS sont à titre de rappel l'hypertension, l'hyperglycémie, l'obésité abdominale (tour de taille), l'hypertriglycéridémie et une dyslipidémie. Tous ces facteurs peuvent constituer des points de départ indépendants de pathologies multiples. Si l'un des maillons de la chaîne du MetS constitue en lui seul une pathologie à part entière, à plus forte raison un « cocktail » de plusieurs facteurs représente un danger permanent, d'abord pour le sujet concerné.

Parmi tous les facteurs du MetS, nous avons mis l'accent sur l'analyse des effets de l'obésité et du SAOS. En effet, nos premières analyses soulignaient l'importance du poids dans ce syndrome. Le MetS reste omniprésent dans le cas de l'obésité bien que tous les obèses ne présentent pas de MetS.

Il a été montré que la répartition de la graisse avait un rôle important. L'augmentation de la protéine C-réactive durant le MetS montre bien que l'augmentation de la masse grasse, particulièrement la graisse abdominale, prédispose entre autre à l'inflammation. L'obésité abdominale a été reportée comme prédisposant à toutes formes de dysfonctionnement métaboliques chez le jeune et l'adulte, chez la femme comme chez l'homme. Mais, nous avons montré que l'impact de cette obésité abdominale s'estompait progressivement puisque l'effet délétère sur la régulation autonome était plus prononcé avec l'obésité globale définie par notre nouvel index, le BFI. Si le BMI peut expliquer les risques relatifs à l'obésité dans plusieurs contextes, le BFI fait mieux dans le contexte d'une altération de l'activité

autonome chez le sujet âgé et cette activité est un marqueur intégratif majeur du vieillissement. Les différents résultats rapportent que la durée de l'obésité reste une donnée importante et d'autres suggèrent le contraire. Pour certains, si la durée de l'obésité est située au-delà de 7 ans, elle serait moins grave, à l'inverse si la durée reste en deçà de 4 ans, il existe un vrai risque pathologique. La phase intermédiaire serait mixte. Ceci semble mettre en évidence l'existence d'une « désensibilisation » métabolique de l'organisme vis-à-vis de la graisse, et encore plus avec l'âge.

Il est rapporté que le déséquilibre provoqué par l'obésité prédispose aussi à la résistance à l'insuline. Ce phénomène est le résultat d'une incapacité fonctionnelle de l'insuline à réguler le métabolisme du glucose, et ceci se traduit généralement par une hyperinsulinémie. Cette surproduction de l'insuline provoquée dans ce cadre par une prise alimentaire peut être à l'origine de l'inefficacité de l'insuline ; une perte de la sensibilité de l'insuline peut être due à l'action du TNF alpha sur la phosphorylation du substrat insuline dépendant intracellulaire ; une diminution du nombre de transporteurs du glucose, GLUT4, peut être due soit à une insuffisance de synthèse ou soit à son incorporation dans la membrane cellulaire. Le glucose et les acides gras étant les principaux substrats énergétiques, leurs processus d'oxydation peuvent interagir. En effet, l'oxydation des acides gras inhibe la captation du glucose. Le TNF alpha peut également inhiber l'utilisation des triglycérides par le muscle et stimuler en même temps sa libération hépatique. Un excès d'acides gras libres stimule le système sympathique qui stimule à son tour l'augmentation de la pression artérielle. Ces acides gras libres et surtout des VLDL sont très réactifs et peuvent s'agglomérer.

Une étude a montré que la fréquence et l'intensité des SAOS, et particulièrement une relation avec une atteinte anatomique du tronc cérébral (NTS) vue à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Dans ce contexte, les relations entre SAOS et MetS, nous ont paru importantes à analyser.

Le métabolisme du glucose peut être perturbé par les pathologies respiratoires du sommeil comme le SAOS. Ces conséquences métaboliques peuvent être liées au stress oxydatif provoqué par les hypoxies intermittentes accompagnant le SAOS. Il a été montré que le SAOS s'accompagnait d'une stimulation sympathique et d'une hypertension artérielle. Les espèces réactives à l'oxygène générées durant des cycles hypoxie / réoxygénation sont à l'origine des dysfonctions endothéliales, des processus d'athérosclérose et prothrombotiques comme dans le cas du MetS. La désaturation de l'oxyhémoglobine constitue l'index de pronostic du SAOS le plus associé au déséquilibre métabolique. Ainsi, le SAOS contribue largement à l'apparition du MetS. En effet, les deux syndromes possèdent des conséquences

physiopathologiques proches. Ainsi, certains ont pu dire que le SAOS est un « composant supplémentaire » du MetS.

Que l'on analyse les conséquences de l'obésité ou du SAOS, on retrouve une atteinte importante du SNA. Ainsi, nous avons analysé les relations entre ces éléments. L'obésité s'accompagne d'une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque et donc d'une altération de l'activité autonome. Par ailleurs, on sait également que le SAOS est également fortement altéré proportionnellement au SAOS (données PROOF). On sait également que le nerf vague remonte les informations de satiété venant de l'estomac via des mécanorécepteurs et celles venant des entérocytes via la cholécystokinine (CCK). On imagine l'importance de l'activité vagale dans le contrôle de la prise alimentaire.

Dans une approche plus globale, la plupart des observations rapportées par d'autres études, sont faites le plus souvent dans des contextes méthodologiques différents et parfois à la puissance limitée. En effet, dans ces études les populations étudiées sont parfois très hétérogènes pour l'âge, parfois avec de faibles effectifs, ou même dans certains cas des pathologies associées sont admises. Il existe donc un nombre important de biais susceptibles d'influencer la pertinence des résultats, ceci pouvant être la source de résultats contradictoires. L'une des forces de notre étude est qu'elle est basée sur une population générale homogène en âge et son effectif est conséquent. En effet, Le grand nombre de sujets étudiés, d'âge homogène, permet de souligner avec force l'importance du tour de taille, et donc de la prise de poids, comme critère clinique primordial.

Dans l'ensemble, nous regrettons néanmoins l'absence de certaines données inflammatoires ou de l'insuline qui pouvaient nous fournir des éléments de réponse pour une approche explicative plus complète sur certains éléments physiopathologiques du MetS. Une analyse longitudinale de ces données permettra certainement d'établir l'évolution des liens de causes à effets dans une autre approche explicative encore plus approfondie.

Nos travaux décrivent le MetS dans un contexte particulier lié au vieillissement, mais donnent un aperçu relativement global sur les causes et conséquences physiopathologiques associées, et visent à une identification précoce pour une meilleure prévention. Ils montrent aussi la force de ces associations sur le plan clinique et introduisent l'importance des pathologies respiratoires du sommeil dans le contexte.

Le MetS affecte l'intégrité métabolique et son traitement n'est pas chose facile. Il est proposé de traiter chacun des facteurs à risque constitutif séparément. Il existe à cet effet quelques avancés thérapeutiques ciblés essentiellement sur la dyslipidémie et l'hypertension artérielle.

Enfin, l'importance des interrelations entre les éléments du MetS rend difficile la reconnaissance d'un facteur « causal ». L'excès de poids qui apparaît comme primordial est peut-être l'arbre qui cache la forêt. Le facteur causal pourrait bien être le système nerveux autonome comme le montre, d'une part, la sensibilité de ce système au MetS, et d'autre part, la possibilité de correction du syndrome métabolique par la réactivation du système nerveux autonome. En effet, l'activation du système nerveux autonome par l'activité physique est un élément crucial de protection. A cet effet, la neurostimulation vagale, qui active le système nerveux autonome en l'absence d'activité physique, est à même de réduire le poids, l'inflammation, l'hypertension, et le niveau de cholestérol. L'activité vagale aurait donc un rôle majeur dans cette régulation.

BILAN DES TRAVAUX

Etat des lieux

Malgré les progrès thérapeutiques réalisés, les maladies cardiovasculaires représentent une des principales causes de mortalité dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement. Ceci est en grande partie expliqué par l'augmentation alarmante dans ces pays de l'obésité, du diabète de type-2 et de différents facteurs de risque classiquement associés à un risque cardiovasculaire accru, telles que l'hypertension artérielle et les dyslipidémies. Cette augmentation, notée chez l'adulte mais qui touche également l'enfant et l'adolescent, est d'autant plus inquiétante qu'une tendance à l'association de ces différentes anomalies est souvent observée au sein des mêmes individus. Ce regroupement, appelé syndrome métabolique ou syndrome dysmétabolique ou encore syndrome X, associe des anomalies glucido-lipidiques (avec notamment une insulino-résistance), une augmentation de la pression artérielle et une obésité en générale essentiellement abdominale. Or il est aujourd'hui bien établi que ce syndrome prédispose à la survenue d'un diabète de type 2 et s'accompagne d'un risque cardiovasculaire supérieur à la somme des risques liés à chacun des facteurs pris isolément. De même la présence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil serait fortement associée à ces différents facteurs de risques cardiovasculaires. Ceci montre bien qu'un même individu combinant les deux syndromes précédents, se voit dans un état de haute susceptibilité de pathologies potentielles et multiples.

Si les facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement de l'obésité et des différentes composantes du syndrome métabolique et du syndrome d'apnée obstructive, ils ne peuvent expliquer seuls la progression observée ces dernières années. Il est aujourd'hui admis que ces facteurs déterminent une susceptibilité individuelle mais que l'environnement et les comportements qui en découlent jouent un rôle majeur dans l'expression de cette susceptibilité. Toutefois, d'autres facteurs de risque directement associés au déséquilibre du système nerveux autonome peuvent s'inviter dans ce « cocktail » métabolique, potentiellement « explosif ». Une meilleure compréhension de ces facteurs est nécessaire à l'élaboration de stratégies de prévention de l'obésité et ses complications sous-jacentes.

Objectifs

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à la caractérisation du MetS et à l'implication de ce syndrome dans la régulation du système nerveux autonome chez la personne âgée. Dans un premier temps, nous avons évalué successivement les interactions entre le MetS et ses différents composants individuels avec la protéine C-réactive, dans un contexte essentiellement inflammatoire. Dans un second volet, nous avons évalué l'implication ou la contribution du syndrome d'apnées obstructive du sommeil dans les processus physiopathologiques du syndrome métabolique. Ensuite, nous avons étudié avec précisions les interactions entre le syndrome métabolique et la baisse de sensibilité du baroreflexe. L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque dans le même contexte métabolique à court et à long-terme a été réalisée. Enfin dans la dernière partie de nos travaux, l'intérêt de la présence d'obésité totale cette fois, associée à la baisse de variabilité de la fréquence cardiaque toujours dans le même contexte du syndrome métabolique a été évalué.

Matériel et méthodes

Notre travail repose sur les données transversales de l'étude PROOF issues d'une population initiale de 1011 sujets, hommes et femmes retraités âgés de 65 ans à l'inclusion, pris dans la liste électorale de l'agglomération stéphanoise. Cette étude multicentrique a débuté en 2001 et se poursuit tout naturellement jusqu'à présent.

- Masse corporelle, taille, tour de taille ont été mesurés à l'aides des méthodes standard simples et faciles d'utilisation. L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé de la manière suivante : poids en kg / taille au carré en cm^2

- L'évaluation corporelle de la masse grasse a été réalisée à l'aide de la densitométrie bidimensionnelle (DEXA), une technique largement utilisé en routine par les praticiens hospitaliers. L'indice de masse grasse corporelle, dénommé BFI comme Body Fat Index, a été calculé à l'identique de l'IMC (masse grasse en kg / taille au carré en cm^2). Le BFI tient compte à la différence du l'IMC uniquement de la masse grasse en éliminant entre autres la masse maigre. L'impact de l'influence de la masse grasse étant mieux isolé.

Les différentes mesures cliniques (sensibilité du baroreflexe, variabilité de la fréquence cardiaque, pressions artérielles clinique et ambulatoire, et polygraphie), biologiques

(protéine C-réactive, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, total cholestérol, triglycérides, glycémie) ont été réalisées à l'aide des méthodes usuelles utilisées en routine en laboratoires. Le statut de la présence du syndrome métabolique est attribué selon les critères établis par le NCEP-ATP III publiés depuis 2001.

Les techniques statistiques standards, t-test, ANOVA, et autres regressions linéaire et logistique ont servi de base d'analyses comparatives, aussi bien qualitatives que quantitatives. Le seuil de significativité retenu étant de 0,05. L'ensemble des données a été analysé par le logiciel Statview 5 (SAS Institute Inc.)

Résultats et conclusions

Les résultats de notre première étude montrent que, dans une population générale randomisée libre de tout problème cardio et cérébrovasculaire, le syndrome métabolique et plus spécialement ses composants individuels comme l'hypertension, l'hypertriglycéridémie, le HDL-cholestérol, et/ou le tour de taille sont très fortement associés à l'augmentation des concentrations de la protéine C-réactive (CRP). Cependant, l'obésité abdominale mesurée par le tour de taille est le composant majeur de cette association. Par conséquent, le tour de taille reste le principal composant « proinflammatoire-dépendant » du syndrome métabolique.

L'effet de la CRP augmente avec la présence du syndrome métabolique, toutefois pas nécessairement avec l'augmentation du tour de taille. Ceci souligne une association indépendante entre la CRP et le syndrome métabolique. Les concentrations excessives de CRP se trouvent également prédictives de développement de l'hypertension, du diabète de type 2 mais également d'infarctus myocardique.

Les interactions entre la CRP et l'adiposité pourraient s'expliquer par le fait que le tissu adipeux est reconnu comme étant une source de production de molécules qui sont potentiellement pathogènes, comme des excès d'acides gras non estérifiés, de cytokines, de résistine et leptine. Ces facteurs inflammatoires ont été associés à la dyslipidémie, à l'hypertension, et à l'insulino-résistance.

De plus étant un marqueur de stimulation du système immunitaire, la CRP possède également des effets néfastes au niveau des vaisseaux. Les fortes concentrations de CRP peuvent, non seulement initier une inflammation, mais déclencher un processus

d'athérosclérose chez des sujets bien portant en précipitant ainsi une phase inflammatoire aiguë.

Ces observations sur les mécanismes inflammatoires de diabète de type-2 et sur la dysfonction endothéliale fournissent une évidence forte que l'insulino-résistance et l'athérosclérose ont une base inflammatoire commune.

Si les mesures de CRP apparaissent comme une valeur clinique dans le monitoring, la prévention du syndrome métabolique associé à l'augmentation du tour de taille nécessite d'être approfondie.

Notre deuxième étude nous a permis de confirmer que le syndrome métabolique ainsi que ses composants individuels d'une part, et le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), d'autre part, sont fortement liés. A cet effet, nous avons démontré que l'index de désaturation d'oxyhémoglobine (ODI) y est étroitement plus associé que l'index d'apnées hypopnées (AHI).

Il a été rapporté que le SAOS déclenche diverses anomalies métaboliques, on peut donc affirmer qu'il existe une forte prévalence des désordres métaboliques chez des patients atteints du SAOS. D'autres auteurs ont démontré que le SAOS est indépendamment corrélé avec plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, tels l'hypertension, l'insulino-résistance, une intolérance au glucose accrue, et une dyslipidémie.

Dans notre étude nous estimons à 70,8 % le taux de patients atteints du syndrome métabolique souffrant du SAOS défini par l'AHI >15 événements par heure. Nous avons démontré que le syndrome métabolique constitue un prédicteur indépendant du syndrome d'apnées obstructives du sommeil, et la force d'association augmente inexorablement avec la sévérité de l'un ou de l'autre syndrome. Dans l'état actuel il serait injustifié de décider lequel de ces syndromes est la conséquence ou la cause.

Les apnées récurrentes impliquent l'HIC. Les effets de l'exposition à l'hypoxie intermittente relevés chez l'Humain ont été également notés chez le modèle animal et en culture cellulaire avec les mêmes signatures dysfonctionnelles métaboliques. Les épisodes répétitifs de l'hypoxie intermittente accompagnés d'une réoxygénation, définissant le cycle ischémie-reperfusion, occasionneraient une production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS). Par ailleurs, un sommeil court prédispose à l'hypertension, à l'obésité et affecte l'homéostasie du glucose. La privation du sommeil module les voies de signalisation

neurohormonale, active l'inflammation systémique, augmente aussi le risque de stress oxydatif.

Dans le contexte du SAOS, l'ODI constitue un prédicteur des anomalies métaboliques en présence ou non du syndrome métabolique, plus puissant que l'AHI. Ceci suggère une association indirecte entre l'AHI et les dysfonctions métaboliques, cependant AHI est directement associé aux fragmentations du sommeil, aux éveils nocturnes, et aux fluctuations cycliques de la pression pleurale, qui ont leurs propres conséquences.

Nos résultats montrent un lien d'association très fort entre le syndrome métabolique et le SAOS avec ODI comme index principal plutôt que l'AHI. Les implications pronostiques d'une telle association sur les problèmes de morbi-mortalité cardiovasculaires sont non négligeables.

Notre troisième étude nous a permis de montrer une diminution très prononcée de la sensibilité du baroréflexe (BRS) en présence du syndrome métabolique. Cette association significative indépendante existe aussi avec des composants individuels du syndrome métabolique. Le tour de taille reste toujours prépondérant dans cette association, car il est mieux corrélé avec la baisse du baroréflexe, indicateur de la baisse de l'activité du système nerveux autonome. Nos résultats révèlent que l'association entre la diminution du BRS avec le statut du syndrome métabolique est plus considérable que l'association individuelle avec chaque composant du syndrome. C'est la combinaison des facteurs qui constitue un risque potentiel véritable de désensibilisation accrue du BRS. Il est rapporté par ailleurs que la diminution du BRS est associée à l'hypertension et à la dyslipidémie à travers le mécanisme du stress oxydatif. Dans le même sens, l'insulino-résistance affecte également l'état d'activation des barorécepteurs carotidien et aortique du baroréflexe. De façon générale, la baisse du BRS en présence du syndrome métabolique a été mise en évidence dans des populations très hétérogènes.

L'augmentation totale de l'adiposité et spécifiquement de l'obésité viscérale sont associées à la réduction de la distensibilité artérielle carotidienne qui est un important déterminant physiologique du gain de sensibilité du baroréflexe. Les décharges afférentes vagales sont perturbées en relation avec l'obésité. Dans ce contexte, il est rapporté que la circulation des facteurs neurohormonaux modifie l'intégrité du baroréflexe. Cet état s'accompagne d'une augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone et l'angiotensinogène est surexprimée principalement dans les adipocytes viscéraux par rapport

aux adipocytes sous cutanés. Le dysfonctionnement dû au nombre ou à la sensibilité des récepteurs muscariniques, non seulement est une conséquence de l'obésité mais semble être la cause principale de perte de sensibilité du baroreflexe associée au MetS. La désensibilisation accrue du baroreflexe est associée à l'augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire, une conséquence déjà décrite dans le cas du MetS.

La baisse de sensibilité du baroreflexe est fortement associée à la sévérité du syndrome métabolique. On peut penser que cette baisse ne constitue qu'un état initial de la diminution de l'activité du système nerveux autonome, bien que, à notre connaissance, ceci n'ait jamais été établi. Des études longitudinales complémentaires sont nécessaires pour nous aider à mieux élucider cette question.

La quatrième étude nous a permis de montrer que la baisse de variabilité de la fréquence cardiaque des adultes était associée au syndrome métabolique selon les critères du NCEP-ATPIII. Le tour de taille se distingue à nouveau dans ce contexte, ainsi que le HDL-cholestérol et la glycémie parmi les composants du syndrome métabolique. Ces composants du syndrome métabolique sont à des degrés divers étroitement associés aux indices de variabilité de la fréquence cardiaque de façon indépendante du sexe, mais moins chez l'homme que chez la femme. Nos résultats révèlent que l'évaluation de variabilité de la fréquence cardiaque sur une longue durée (24 heures) permet d'observer des relations avec la sévérité du syndrome métabolique plus étroites que celles observées avec des mesures faites sur des enregistrements de 5 minutes ou durant la nuit. Ceci se vérifie également chez les hommes et les femmes. Les indicateurs de l'activité sympathique sont significativement plus associés à la baisse de variabilité que les indicateurs de l'activité parasympathique.

Il est rapporté que plusieurs facteurs de risque d'anomalies physiologiques sont associés à la baisse de variabilité de la fréquence cardiaque dans différentes populations. De notre population, nous pouvons aisément extrapoler l'étendue de nos conclusions à cause de notre méthodologie. Nos résultats apportent une portée bien plus globale en confirmant certains résultats des précédents travaux.

Les mécanismes physiopathologiques pourraient être basés sur l'obésité et l'insulino-résistance, essentiels pour le syndrome métabolique. L'obésité prédispose à l'insulino-résistance, responsable de la baisse de l'adiponectine. L'hyperinsulinémie va déclencher l'activation de l'activité sympathique en perturbant le métabolisme du glucose. Tout ce déséquilibre pourrait être la cause d'une augmentation du risque cardiovasculaire. Très

souvent les sujets présentant le syndrome métabolique sont en surpoids, ce qui s'accompagne d'un déséquilibre de la balance autonome. Bien sûr, la sévérité du syndrome métabolique liée au nombre de composants, donc le maximum est à cinq ne fera qu'aggraver une situation déjà critique.

Le ratio LF/HF est largement utilisé pour estimer la balance sympatho-vagale ; sa baisse est très fortement associée à la présence du syndrome métabolique de façon indépendante chez des femmes et moins chez des hommes. Cette baisse de variabilité est également corrélée à certains composants du syndrome métabolique. Il est rapporté que ce déséquilibre sympathovagal affecte inéluctablement la régulation de la pression artérielle. Dans notre étude, l'hypertension ne semble cependant pas être associée à la baisse de variabilité de la fréquence cardiaque des 24 heures. La baisse de l'activité parasympathique ne semble non plus être associée aux composants du syndrome métabolique. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que ces derniers sont déjà des facteurs abaissés par ce simple vieillissement de la population. L'évaluation de longue durée des indices de variabilité de la fréquence cardiaque comme ceux-ci l'ultra basse fréquence (ULF) et des très basses fréquences (VLF) vient à l'appui de cette observation. Ces anomalies seraient avant tout basées sur les mécanismes du système rénine-angiotensine-aldostérone et de thermorégulation. En effet l'augmentation de l'activité de la rénine est associée indépendamment à la dysfonction vagale.

La cinquième et dernière étude nous a permis de montrer une relation entre l'augmentation de la masse grasse corporelle et la baisse de l'activité nerveuse autonome chez des adultes. Parmi les paramètres anthropométriques, l'indice de masse grasse corporelle (BFI), révèle une meilleure association avec la baisse de l'activité du système nerveux autonome que l'IMC. Cet indice que nous sommes les premiers à décrire est la seule variable qui rentre dans le modèle d'analyse pas à pas parmi le foisonnement de variables actuellement utilisées. Ce modèle permet une comparaison de la force de la relation entre les paramètres mesurés et l'état d'un dysfonctionnement physiologique avéré.

CONCLUSION

En conclusion, notre travail nous a montré que chez l'adulte, la présence du MetS s'accompagne respectivement d'une baisse considérable de la variabilité de la fréquence cardiaque, de la sensibilité du baroréflexe, et d'un risque accru du SAOS. Ces conséquences sont dues à la combinaison des différents facteurs de risques individuels du MetS. Le composant le plus discriminant reste et demeure le tour de taille faisant référence à l'obésité abdominale. Par ailleurs pour la première fois nous avons défini un paramètre nommé BFI, comme Body Fat Index, qui donne une meilleure association négative avec la baisse de régulation autonome.

Nos données, finalement indiquent que le MetS et ses propres complications affectent dangereusement l'intégration d'élaborer des stratégies pour prévenir la survenue de complications cardio et cérébrovasculaires.

PERSPECTIVES

Ces données transversales de l'étude Proof nous ont permis de confirmer et de montrer les altérations de la régulation autonome associées au syndrome métabolique (MetS) chez le sujet âgé. La plupart des associations confirmées et montrées pour la première fois nécessitent des analyses supplémentaires avec des données longitudinales, soit avec nos données soit avec d'autres études.

Il faut à l'avenir compléter ces données avec d'autres évaluations pour permettre un enrichissement de la base de données. Par exemple, les données biologiques actuellement évaluées sont insuffisantes pour les interprétations physiologiques approfondies. La majorité des cytokines devrait être évaluée. Aussi, les mesures polysomnographiques manquantes permettraient l'analyse des phases de sommeil, potentiellement complémentaires aux évaluations polygraphiques des mouvements respiratoires déjà réalisées.

Par ailleurs, il serait plus qu'utile d'explorer un modèle animal dans le but d'approfondir et renforcer nos précédentes observations soit dans le cadre du MetS soit dans le cadre du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS). A cet effet, le modèle murin, le rat, nous semble tout à fait bien approprié parce que plusieurs travaux ont d'ores et déjà été réalisés pour l'hypoxie intermittente.

Le modèle d'hypoxie utilisé consiste en une phase d'exposition courte de 15 secondes environ avec un PaO₂ autour de 10 %, suivie d'une phase de récupération normoxique de 5 minutes, ceci, pendant durant de quelques jours à quelques semaines. Il existe des systèmes automatisés très complexes qui assurent l'application des débits des différents cycles programmés sans interventions humaines sinon très limitée.

On pourrait continuer avec le même modèle d'hypoxie intermittente pour analyser les différentes modifications structurales en termes de pertes neuronales d'une part et la quantification des molécules d'intérêt de l'autre pour une meilleure description des altérations physiopathologiques potentiellement associées. En effet, notre équipe travaille déjà sur un modèle murin d'hypoxie intermittente chronique, et particulièrement sur l'hypothèse de l'implication de JAM-1 dans l'atteinte neuronale liée à l'hypoxie. Des corrélations

anatomiques pourraient faire le lien avec les observations humaines d'atrophie du tronc cérébral associées au SAOS, travaux publiés par Sébastien CELLE.

On pourrait également suralimenter les rats (même modèle de rat) avec un régime riche en cholestérol en provoquant un état de MetS de sévérité variable, c'est-à-dire présentant 5 facteurs de risques que sont l'hypertension, hypercholestérolémie, hyperglycémie, une obésité abdominale, et une hypertriglycéridémie. Une fois cet état de MetS obtenu, on pourrait procéder à l'évaluation des cytokines proinflammatoires comme le TNF alpha, Il-6, à la leptine, résistine..., et anti-inflammatoire comme l'adiponectine, au niveau de la graisse androïde et aux modifications structurales neuronales associées au niveau des noyaux du NTS par immunomarquage. On pourrait constituer quatre groupes pour évaluer les effets relatifs de l'obésité (MetS) et de l'hypoxie (un groupe MetS, un groupe hypoxie intermittente et un groupe MetS + hypoxie intermittente).

On pourrait distinguer clairement les effets spécifiques induits par les adipocytokines, et parfois sur le cerveau.

Enfin, certaines molécules d'adhésions pourront être analysées, en plus des JAM-1, comme l'ICAM-1, MCP-1, L-sélectine sur l'agrégation cellulaire. Le modèle de co-culture de cellules endothéliales et d'adipocytes est un autre moyen permettrait d'étudier la perméabilité membranaire non seulement sur l'endothélium mais aussi sur les astrocytes.

Ces données nous permettraient de mieux comprendre certains mécanismes liés au MetS et au SAOS jusque là non élucidés.

ANNEXE 1

- Différentes définitions du syndrome métabolique

| | WHO (1999) | EGIR (1999) | HyperTG waist (2000) | ATP III (2001) | AACE/ACE (2003) | IDF (2005) | AHA/NHLBI (2005) |
|--------------------------------|---|---|--|--|--|---|--|
| Glycémie | <ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 2 ou • Intolérance au glucose | | | <ul style="list-style-type: none"> • Glucose à jeûn $\geq 6,1$ mmol/l | <ul style="list-style-type: none"> • Glucose à jeûn 6,1 - 6,9 mmol/l • 7,8 -11,1 mmol/l* | <ul style="list-style-type: none"> • Glucose à jeûn $\geq 5,6$ mmol/l ou • Diabète de type 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Glucose à jeûn $\geq 5,6$ mmol/l ou |
| Insuline | <ul style="list-style-type: none"> • Hyperinsulinémie | <ul style="list-style-type: none"> • Hyperinsulinémie | | | | | |
| Obésité | <ul style="list-style-type: none"> • Ratio TdT/ TdH $\text{♂} > 0,90$ • $\text{♀} > 0,85$ • IMC ou BMI > 30 kg/m² | <ul style="list-style-type: none"> • Tour de taille $\text{♂} > 94$ cm • $\text{♀} > 80$ cm | <ul style="list-style-type: none"> • Tour de taille ≥ 90 cm | <ul style="list-style-type: none"> • Tour de taille $\text{♂} > 102$ cm • $\text{♀} > 88$ cm | | <ul style="list-style-type: none"> • Tour de taille $\text{♂} > 94$ cm • $\text{♀} > 80$ cm • Ethnicité propre | <ul style="list-style-type: none"> • Tour de taille $\text{♂} > 102$ cm • $\text{♀} > 88$ cm |
| Lipides (mmol/l) | <ul style="list-style-type: none"> • TG $> 1,7$ • HDL-C $\text{♂} < 0,9$ • $\text{♀} < 1,0$ | <ul style="list-style-type: none"> • TG $> 2,0$ • HDL-C $< 1,0$ | <ul style="list-style-type: none"> • TG $\geq 2,0$ | <ul style="list-style-type: none"> • TG $\geq 1,7$ • HDL-C $\text{♂} < 1,0$ • $\text{♀} < 1,3$ | <ul style="list-style-type: none"> • TG $\geq 1,7$ • HDL-C $\text{♂} < 1,0$ • $\text{♀} < 1,3$ | <ul style="list-style-type: none"> • TG $\geq 1,7$ • HDL-C $\text{♂} < 1,0$ • $\text{♀} < 1,3$ | <ul style="list-style-type: none"> • TG $\geq 1,7$ • HDL-C $\text{♂} < 1,0$ • $\text{♀} < 1,3$ |
| HTA (mm Hg) | <ul style="list-style-type: none"> • Systolique ≥ 140 • Diastolique ≥ 90 | <ul style="list-style-type: none"> • Systolique ≥ 140 • Diastolique ≥ 90 | | <ul style="list-style-type: none"> • Systolique ≥ 130 • Diastolique ≥ 85 | <ul style="list-style-type: none"> • Systolique ≥ 130 • Diastolique ≥ 85 | <ul style="list-style-type: none"> • Systolique ≥ 130 • Diastolique ≥ 85 | <ul style="list-style-type: none"> • Systolique ≥ 130 • Diastolique ≥ 85 |
| Autres | <ul style="list-style-type: none"> • Microalbuminurie | | | | | | |
| Diagnostic si | <ul style="list-style-type: none"> • Glycémie / anomalies de l'insuline et 2 critères ou + | <ul style="list-style-type: none"> • Glycémie / anomalies de l'insuline et 2 critères ou + | <ul style="list-style-type: none"> • Deux anomalies nécessaires | <ul style="list-style-type: none"> • 3 ou plus des 5 Critères ci-dessus | <ul style="list-style-type: none"> • Chaque anomalie • D'autres risques | <ul style="list-style-type: none"> • Tour de taille ▲ et 2 critères de plus | <ul style="list-style-type: none"> • 3 ou plus des 5 critères |
| 1^{ères} cibles | <ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 2 | <ul style="list-style-type: none"> • MCV | <ul style="list-style-type: none"> • MCV | <ul style="list-style-type: none"> • Diabète de type 2 | <ul style="list-style-type: none"> • MCV | <ul style="list-style-type: none"> • MCV |

TABLEAU ANNEXE. Comparaison de différentes définitions du MetS

TdT/TdH: ratio tour de taille sur tour de hanche; IMC est l'indice de masse corporelle; Microalbuminurie définie le débit d'excrétion urinaire d'albumine ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou le ratio albumine/créatine ≥ 30 mg/g; MCV dénote les maladies coronariennes; les facteurs de risque incluent le diagnostique cardiovasculaire précédent, une ethnicité non caucasienne, un style de vie sédentaire, un BMI > 25 kg/m², âge > 40 ans, une histoire familiale de diabète de type 2 et d'un syndrome polycystique ovarienne. La probabilité d'un syndrome d'insulinorésistance étant diagnostiqué chez des individus où le nombre et la sévérité des facteurs de risque sont présents. Dosage du glucose 2 heures après le repas*.

ANNEXE 2

Questionnaire de dépression

Répondre par VRAI ou FAUX (cocher la case correspondante) pour les propositions suivantes, concernant votre état actuel

| | VRAI | FAUX |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| 1. En ce moment, ma vie me semble vide | <input type="checkbox"/> 1-0 | <input type="checkbox"/> 1-1 |
| 2. J'ai du mal à me débarrasser des mauvaises pensées qui me passent par la tête | <input type="checkbox"/> 2-0 | <input type="checkbox"/> 2-1 |
| 3. Je suis sans énergie | <input type="checkbox"/> 3-0 | <input type="checkbox"/> 3-1 |
| 4. Je me sens bloqué(e) ou empêché(e) devant la moindre chose à faire | <input type="checkbox"/> 4-0 | <input type="checkbox"/> 4-1 |
| 5. Je suis déçu(e) et dégoûté(e) par moi-même | <input type="checkbox"/> 5-0 | <input type="checkbox"/> 5-1 |
| 6. Je suis obligé(e) de me forcer pour faire quoi que ce soit | <input type="checkbox"/> 6-0 | <input type="checkbox"/> 6-1 |
| 7. J'ai du mal à faire les choses que j'avais l'habitude de faire | <input type="checkbox"/> 7-0 | <input type="checkbox"/> 7-1 |
| 8. En ce moment je suis triste | <input type="checkbox"/> 8-0 | <input type="checkbox"/> 8-1 |
| 9. J'ai l'esprit moins clair que d'habitude | <input type="checkbox"/> 9-0 | <input type="checkbox"/> 9-1 |
| 10. J'aime moins qu'avant faire les choses qui me plaisent et m'intéressent | <input type="checkbox"/> 10-0 | <input type="checkbox"/> 10-1 |
| 11. La mémoire me semble moins bonne que d'habitude | <input type="checkbox"/> 11-0 | <input type="checkbox"/> 11-1 |
| 12. Je suis sans espoir pour l'avenir | <input type="checkbox"/> 12-0 | <input type="checkbox"/> 12-1 |
| 13. En ce moment, je me sens moins heureux (se) que la plupart des gens | <input type="checkbox"/> 13-0 | <input type="checkbox"/> 13-1 |
| Total vrai sur 13 points | <input type="checkbox"/> | |

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 van Dijk KW, Rensen PC, Voshol PJ, et al. The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism? *Curr Opin Lipidol.* 2004; 15:239-246
- 2 Manigrasso MR, Ferroni P, Santilli F, et al. Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5876-5879
- 3 Schneider JG, von Eynatten M, Schiekofer S, et al. Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity in vivo. *Diabetes Care.* 2005; 28:2181-2186
- 4 NCEP. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama.* 2001; 285:2486-2497
- 5 Miettinen TA, Tilvis RS, Kesaniemi YA. Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *Am J Epidemiol.* 1990; 131:20-31
- 6 Manson JE, Skerrett PJ, Greenland P, et al. The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians. *Arch Intern Med.* 2004; 164:249-258
- 7 King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998; 21:1414-1431
- 8 Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *Jama.* 1999; 281:1291-1297
- 9 Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science.* 1981; 213:220-222
- 10 Pagani M, Malfatto G, Pierini S, et al. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst.* 1988; 23:143-153
- 11 Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986; 59:178-193
- 12 Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol.* 1985; 248:H151-153
- 13 Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21:729-736
- 14 Lombardi F, Colombo A, Belletti S, et al. [The autonomic nervous system in myocardial infarction]. *Ital Heart J Suppl.* 2001; 2:865-870
- 15 Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Jr., et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1996; 94:2850-2855
- 16 Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987; 59:256-262
- 17 Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol.* 1993; 72:821-822
- 18 Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998; 82:1323-1328

- 19 Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000; 21:475-482
- 20 Baron R, Engler F. Postganglionic cholinergic dysautonomia with incomplete recovery: a clinical, neurophysiological and immunological case study. *J Neurol*. 1996; 243:18-24
- 21 Frank SM, Raja SN, Bulcao CF, et al. Relative contribution of core and cutaneous temperatures to thermal comfort and autonomic responses in humans. *J Appl Physiol*. 1999; 86:1588-1593
- 22 Matsunaga K, Uozumi T, Tsuji S, et al. Sympathetic skin responses recorded from non-palmar and non-plantar skin sites: their role in the evaluation of thermal sweating. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998; 108:482-489
- 23 Parmeggiani PL, Zamboni G, Perez E, et al. Hypothalamic temperature during desynchronized sleep. *Exp Brain Res*. 1984; 54:315-320
- 24 Filipe JA, Falcao-Reis F, Castro-Correia J, et al. Assessment of autonomic function in high level athletes by pupillometry. *Auton Neurosci*. 2003; 104:66-72
- 25 Pena MM, Donaghue KC, Fung AT, et al. The prospective assessment of autonomic nerve function by pupillometry in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1995; 12:868-873
- 26 Elmquist JK. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25 Suppl 5:S78-82
- 27 Lindblom L, Cassuto J, Yregard L, et al. Importance of vasoactive intestinal polypeptide in the regulation of burn perfusion. *Burns*. 2000; 26:435-442
- 28 Rayner DV. The sympathetic nervous system in white adipose tissue regulation. *Proc Nutr Soc*. 2001; 60:357-364
- 29 Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1993; 10:820-824
- 30 Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, et al. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. *Circulation*. 2003; 107:2190-2195
- 31 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366:1059-1062
- 32 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112:2735-2752
- 33 Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:2186-2191
- 34 Reaven GM, Chen YD. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diabetes Metab Rev*. 1988; 4:639-652
- 35 ADA. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2000; 23:381-389
- 36 Goran MI, Bergman RN, Avila Q, et al. Impaired glucose tolerance and reduced beta-cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:207-212
- 37 Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab*. 2002; 28:364-376
- 38 Aboderin I, Venables G. Stroke management in Europe. Pan European Consensus Meeting on Stroke Management. *J Intern Med*. 1996; 240:173-180

- 39 Sowers JR. Recommendations for special populations: diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens*. 2003; 16:41S-45S
- 40 Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33:283-303
- 41 Decsi T, Molnar D. Insulin resistance syndrome in children: pathophysiology and potential management strategies. *Paediatr Drugs*. 2003; 5:291-299
- 42 Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep*. 2004; 4:53-62
- 43 Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999; 16:442-443
- 44 Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26:3160-3167
- 45 Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109:433-438
- 46 Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003; 9:237-252
- 47 Reaven G. Insulin resistance, hypertension, and coronary heart disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003; 5:269-274
- 48 Despres JP. Inflammation and cardiovascular disease: is abdominal obesity the missing link? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27 Suppl 3:S22-24
- 49 Mosca L, Edelman D, Mochari H, et al. Waist circumference predicts cardiometabolic and global Framingham risk among women screened during National Woman's Heart Day. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006; 15:24-34
- 50 Onat A, Hergenc G, Uyarel H, et al. Prevalence, incidence, predictors and outcome of type 2 diabetes in Turkey. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2006; 6:314-321
- 51 Raitakari OT, Porkka KV, Viikari JS, et al. Clustering of risk factors for coronary heart disease in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Acta Paediatr*. 1994; 83:935-940
- 52 Twisk JW, Boreham C, Cran G, et al. Clustering of biological risk factors for cardiovascular disease and the longitudinal relationship with lifestyle of an adolescent population: the Northern Ireland Young Hearts Project. *J Cardiovasc Risk*. 1999; 6:355-362
- 53 Twisk JW. Physical activity guidelines for children and adolescents: a critical review. *Sports Med*. 2001; 31:617-627
- 54 Andersen LB, Wedderkopp N, Hansen HS, et al. Biological cardiovascular risk factors cluster in Danish children and adolescents: the European Youth Heart Study. *Prev Med*. 2003; 37:363-367
- 55 Bergstrom E, Hernell O, Persson LA, et al. Insulin resistance syndrome in adolescents. *Metabolism*. 1996; 45:908-914
- 56 Csabi G, Torok K, Jeges S, et al. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr*. 2000; 159:91-94
- 57 Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002; 287:356-359
- 58 Coon KA, Tucker KL. Television and children's consumption patterns. A review of the literature. *Minerva Pediatr*. 2002; 54:423-436

- 59 Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33:351-375, table of contents
- 60 Couet C, Delarue J, Ritz P, et al. Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997; 21:637-643
- 61 Cruz JA. Dietary habits and nutritional status in adolescents over Europe--Southern Europe. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54 Suppl 1:S29-35
- 62 Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care.* 2004; 27:2444-2449
- 63 de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, et al. Inflammation and changes in metabolic syndrome abnormalities in US adolescents: findings from the 1988-1994 and 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clin Chem.* 2006; 52:1325-1330
- 64 Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care.* 2003; 26:575-581
- 65 Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care.* 2005; 28:2745-2749
- 66 Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, et al. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care.* 2006; 29:404-409
- 67 Twisk JW, Kemper HC, Van Mechelen W, et al. Clustering of risk factors for coronary heart disease. the longitudinal relationship with lifestyle. *Ann Epidemiol.* 2001; 11:157-165
- 68 Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004; 350:2362-2374
- 69 Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, et al. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:108-113
- 70 Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157:821-827
- 71 Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur J Pediatr.* 2000; 159 Suppl 1:S14-34
- 72 Rudolf MC, Sahota P, Barth JH, et al. Increasing prevalence of obesity in primary school children: cohort study. *Bmj.* 2001; 322:1094-1095
- 73 Lissau I, Overpeck MD, Ruan WJ, et al. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158:27-33
- 74 Kromeyer-Hauschild K, Zellner K, Jaeger U, et al. Prevalence of overweight and obesity among school children in Jena (Germany). *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23:1143-1150
- 75 Rios M, Fluiters E, Perez Mendez LF, et al. Prevalence of childhood overweight in Northwestern Spain: a comparative study of two periods with a ten year interval. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23:1095-1098
- 76 Mamalakis G, Kafatos A, Manios Y, et al. Obesity indices in a cohort of primary school children in Crete: a six year prospective study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24:765-771
- 77 Flegal KM, Ogden CL, Wei R, et al. Prevalence of overweight in US children: comparison of US growth charts from the Centers for Disease Control and Prevention with other reference values for body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73:1086-1093

- 78 Task-Force. Health care treatment decision-making guidelines for adults with developmental disabilities. *Bioethics Forum*. 1996; 12:S/1-8
- 79 Donahue RP, Bean JA, Donahue RD, et al. Does insulin resistance unite the separate components of the insulin resistance syndrome? Evidence from the Miami Community Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17:2413-2417
- 80 Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25:1782-1788
- 81 Chan JC, Cheung JC, Stehouwer CD, et al. The central roles of obesity-associated dyslipidaemia, endothelial activation and cytokines in the Metabolic Syndrome--an analysis by structural equation modelling. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26:994-1008
- 82 Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, et al. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J Pediatr*. 2002; 140:660-666
- 83 Uwaifo GI, Elberg J, Yanovski JA. Impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *N Engl J Med*. 2002; 347:290-292; author reply 290-292
- 84 Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*. 2002; 288:2709-2716
- 85 Moreno LA, Tomas C, Gonzalez-Gross M, et al. Micro-environmental and socio-demographic determinants of childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28 Suppl 3:S16-20
- 86 Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995; 122:481-486
- 87 Everson SA, Goldberg DE, Helmrich SP, et al. Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 1998; 21:1637-1643
- 88 Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*. 1999; 341:427-434
- 89 Basdevant A. [Natural course of obesities]. *Ann Pharm Fr*. 2004; 62:80-86
- 90 Bastard JP, Lagathu C, Maachi M, et al. [Adipose tissue cytokines and insulin resistance]. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*. 2004:29-37
- 91 Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998; 338:1650-1656
- 92 Berenson GS, Srinivasan SR, Nicklas TA. Atherosclerosis: a nutritional disease of childhood. *Am J Cardiol*. 1998; 82:22T-29T
- 93 Blundell JE, King NA. Physical activity and regulation of food intake: current evidence. *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31:S573-583
- 94 Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, et al. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol*. 2002; 93:3-30
- 95 Hutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005; 330:280-289
- 96 Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995; 95:2409-2415
- 97 Pang G, Couch L, Batey R, et al. GM-CSF, IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1 and VCAM-1 gene expression and cytokine production in human duodenal fibroblasts stimulated with lipopolysaccharide, IL-1 alpha and TNF-alpha. *Clin Exp Immunol*. 1994; 96:437-443

- 98 Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001; 50:2094-2099
- 99 Bataille R, Klein B. C-reactive protein levels as a direct indicator of interleukin-6 levels in humans in vivo. *Arthritis Rheum*. 1992; 35:982-984
- 100 Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990; 265:621-636
- 101 Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003; 107:391-397
- 102 Santos AC, Lopes C, Guimaraes JT, et al. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29:1452-1456
- 103 Mori Y, Hoshino K, Yokota K, et al. Role of hypoadiponectinemia in the metabolic syndrome and its association with post-glucose challenge hyper-free fatty acidemia: a study in prediabetic Japanese males. *Endocrine*. 2006; 29:357-361
- 104 Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 2004; 68:975-981
- 105 Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2000; 1:47-56
- 106 Nielsen S, Halliwill JR, Joyner MJ, et al. Vascular response to angiotensin II in upper body obesity. *Hypertension*. 2004; 44:435-441
- 107 Egan BM, Hennes MM, Stepniakowski KT, et al. Obesity hypertension is related more to insulin's fatty acid than glucose action. *Hypertension*. 1996; 27:723-728
- 108 Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*. 1997; 100:1166-1173
- 109 Bjorntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition*. 1997; 13:795-803
- 110 Bray GA. Obesity: a time bomb to be defused. *Lancet*. 1998; 352:160-161
- 111 Carey DG. Abdominal obesity. *Curr Opin Lipidol*. 1998; 9:35-40
- 112 Despres JP. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. *Obes Res*. 1998; 6 Suppl 1:8S-17S
- 113 Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, et al. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *Jama*. 1993; 269:483-487
- 114 Kissebah AH. Intra-abdominal fat: is it a major factor in developing diabetes and coronary artery disease? *Diabetes Res Clin Pract*. 1996; 30 Suppl:25-30
- 115 Kohrt WM. Abdominal obesity and associated cardiovascular comorbidities in the elderly. *Coron Artery Dis*. 1998; 9:489-494
- 116 Lamarche B. Abdominal obesity and its metabolic complications: implications for the risk of ischaemic heart disease. *Coron Artery Dis*. 1998; 9:473-481
- 117 Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, et al. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res*. 1995; 3 Suppl 2:187S-194S
- 118 Must A, Spadano J, Coakley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *Jama*. 1999; 282:1523-1529
- 119 Zamboni M, Armellini F, Cominacini L, et al. Obesity and regional body-fat distribution in men: separate and joint relationships to glucose tolerance and plasma lipoproteins. *Am J Clin Nutr*. 1994; 60:682-687

- 120 Zamboni M, Armellini F, Sheiban I, et al. Relation of body fat distribution in men and degree of coronary narrowings in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1992; 70:1135-1138
- 121 Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994; 73:460-468
- 122 Han TS, van Leer EM, Seidell JC, et al. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *Bmj.* 1995; 311:1401-1405
- 123 Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001; 414:799-806
- 124 Capeau J. [Insulin signaling: mechanisms altered in insulin resistance]. *Med Sci (Paris).* 2003; 19:834-839
- 125 Kelley DE, Mintun MA, Watkins SC, et al. The effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity on glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle. *J Clin Invest.* 1996; 97:2705-2713
- 126 Rothman DL, Magnusson I, Cline G, et al. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92:983-987
- 127 Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, et al. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest.* 1992; 90:1323-1327
- 128 Gastaldelli A, Baldi S, Pettiti M, et al. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes.* 2000; 49:1367-1373
- 129 Jensen MD, Caruso M, Heiling V, et al. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes.* 1989; 38:1595-1601
- 130 Eriksson JW, Smith U, Waagstein F, et al. Glucose turnover and adipose tissue lipolysis are insulin-resistant in healthy relatives of type 2 diabetes patients: is cellular insulin resistance a secondary phenomenon? *Diabetes.* 1999; 48:1572-1578
- 131 Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, et al. Prevalence of hyperinsulinaemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med.* 1992; 231:235-240
- 132 Randle PJ, Garland PB, Hales CN, et al. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963; 1:785-789
- 133 Montani JP, Antic V, Yang Z, et al. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26 Suppl 2:S28-38
- 134 Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000; 106:171-176
- 135 Park J, Lemieux S, Lewis GF, et al. Chronic exogenous insulin and chronic carbohydrate supplementation increase de novo VLDL triglyceride fatty acid production in rats. *J Lipid Res.* 1997; 38:2529-2536
- 136 Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995; 19 Suppl 1:S16-21
- 137 Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004; 14:228-232

- 138 Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996; 271:665-668
- 139 Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001; 7:941-946
- 140 Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*. 2003; 52:2882-2887
- 141 Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2002; 51:2642-2647
- 142 Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *Jama*. 1995; 273:461-465
- 143 Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1999; 83:25F-29F
- 144 Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*. 1985; 34:1055-1058
- 145 Peiris AN, Mueller RA, Smith GA, et al. Splanchnic insulin metabolism in obesity. Influence of body fat distribution. *J Clin Invest*. 1986; 78:1648-1657
- 146 Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999; 22:233-240
- 147 Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33:267-282, table of contents
- 148 Manco M, Calvani M, Mingrone G. Effects of dietary fatty acids on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Obes Metab*. 2004; 6:402-413
- 149 Stocker R, Keaney JF, Jr. New insights on oxidative stress in the artery wall. *J Thromb Haemost*. 2005; 3:1825-1834
- 150 Wannamethee SG, Shaper AG, Durrington PN, et al. Hypertension, serum insulin, obesity and the metabolic syndrome. *J Hum Hypertens*. 1998; 12:735-741
- 151 Neel JV, Julius S, Weder A, et al. Syndrome X: is it for real? *Genet Epidemiol*. 1998; 15:19-32
- 152 Osei K. Insulin resistance and systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1999; 84:33J-36J
- 153 Maison P, Byrne CD, Hales CN, et al. Hypertension and its treatment influence changes in fasting nonesterified fatty acid concentrations: a link between the sympathetic nervous system and the metabolic syndrome? *Metabolism*. 2000; 49:81-87
- 154 Brent MR, Guigo R. Recent advances in gene structure prediction. *Curr Opin Struct Biol*. 2004; 14:264-272
- 155 Miller GJ. Lipoproteins and the haemostatic system in atherothrombotic disorders. *Baillieres Clin Haematol*. 1994; 7:713-732
- 156 Lindahl B, Asplund K, Eliasson M, et al. Insulin resistance syndrome and fibrinolytic activity: the northern Sweden MONICA study. *Int J Epidemiol*. 1996; 25:291-299
- 157 Juhan-Vague I, Alessi MC. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost*. 1997; 78:656-660

- 158 Juhan-Vague I, Morange P, Renucci JF, et al. Fibrinogen, obesity and insulin resistance. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999; 10 Suppl 1:S25-28
- 159 Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444:860-867
- 160 Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation*. 2004; 109:2818-2825
- 161 Das UN. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition? *Curr Hypertens Rep*. 2004; 6:66-73
- 162 Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2005; 5:70-75
- 163 Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*. 2003; 108:1930-1932
- 164 Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347:1557-1565
- 165 Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998; 98:839-844
- 166 Clearfield MB. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *J Am Osteopath Assoc*. 2005; 105:409-416
- 167 Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102:42-47
- 168 Han TS, Sattar N, Williams K, et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2002; 25:2016-2021
- 169 Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int*. 2000; 58:1703-1710
- 170 Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, et al. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006; 55:2357-2364
- 171 Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2003; 168:351-358
- 172 Visser M. Higher levels of inflammation in obese children. *Nutrition*. 2001; 17:480-481
- 173 Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001; 107:E13
- 174 Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000; 149:139-150
- 175 Warnberg J, Moreno LA, Mesana MI, et al. Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish adolescents. The AVENA Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28 Suppl 3:S59-63
- 176 Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33:431-453, table of contents

- 177 Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000; 148:209-214
- 178 Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2548-2556
- 179 Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002; 5:377-383
- 180 McPherson R, Jones PH. The metabolic syndrome and type 2 diabetes: role of the adipocyte. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14:549-553
- 181 Williams CL, Strobino BA, Bollella M, et al. Cardiovascular risk reduction in preschool children: the "Healthy Start" project. *J Am Coll Nutr*. 2004; 23:117-123
- 182 Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*. 2001; 60:329-339
- 183 Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res*. 2004; 12:180-186
- 184 Diez JJ, Iglesias P. Inhaled insulin--a new therapeutic option in the treatment of diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4:191-200
- 185 Huang KC, Lin RC, Kormas N, et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28:470-475
- 186 Steinberger J, Steffen L, Jacobs DR, Jr., et al. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. *Obes Res*. 2003; 11:1124-1130
- 187 Correia ML, Haynes WG, Rahmouni K, et al. The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice. *Diabetes*. 2002; 51:439-442
- 188 Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:3408-3413
- 189 Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *Faseb J*. 1998; 12:57-65
- 190 Maruna P, Gurlich R, Frasko R, et al. Serum leptin levels in septic men correlate well with C-reactive protein (CRP) and TNF-alpha but not with BMI. *Physiol Res*. 2001; 50:589-594
- 191 Asensio C, Muzzin P, Rohner-Jeanrenaud F. Role of glucocorticoids in the physiopathology of excessive fat deposition and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28 Suppl 4:S45-52
- 192 Faraj M, Lu HL, Cianflone K. Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. *Biochem Cell Biol*. 2004; 82:170-190
- 193 Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148:293-300
- 194 Nemet D, Wang P, Funahashi T, et al. Adipocytokines, body composition, and fitness in children. *Pediatr Res*. 2003; 53:148-152
- 195 Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14:555-559
- 196 Combs TP, Berg AH, Obici S, et al. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*. 2001; 108:1875-1881
- 197 Baratta R, Amato S, Degano C, et al. Adiponectin relationship with lipid metabolism is independent of body fat mass: evidence from both cross-sectional and intervention studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2665-2671

- 198 Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000; 96:1723-1732
- 199 Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999; 100:2473-2476
- 200 Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation*. 2002; 105:2893-2898
- 201 Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM, et al. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28 Suppl 4:S58-65
- 202 Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259:87-91
- 203 Koistinen HA, Bastard JP, Dusserre E, et al. Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor-alpha is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Invest*. 2000; 30:302-310
- 204 Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:4196-4200
- 205 Thompson PD. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:1319-1321
- 206 Krauss RM. Genetic recipes for heart-healthy diets. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71:668-669
- 207 Chiasson JL. [Is prevention of diabetes possible?]. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*. 2003:91-97
- 208 Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996; 334:574-579
- 209 Yki-Jarvinen H, Utriainen T. Insulin-induced vasodilatation: physiology or pharmacology? *Diabetologia*. 1998; 41:369-379
- 210 Langenfeld MR, Forst T, Standl E, et al. IRIS II Study: Sensitivity and specificity of intact proinsulin, adiponectin, and the proinsulin/adiponectin ratio as markers for insulin resistance. *Diabetes Technol Ther*. 2004; 6:836-843
- 211 Kahn HS, Valdez R. Fatty acid composition of abdominal adipose tissue. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75:1123; author reply 1124
- 212 Pasternak RC. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin*. 2003; 21:393-398
- 213 Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke*. 2002; 33:2337-2341
- 214 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003; 289:2560-2572
- 215 Pearson TA. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation*. 2002; 105:886-892
- 216 Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003; 111:1805-1812
- 217 Akiyama TE, Meinke PT, Berger JP. PPAR ligands: potential therapies for metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2005; 5:45-52

- 218 Berger JP, Akiyama TE, Meinke PT. PPARs: therapeutic targets for metabolic disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2005; 26:244-251
- 219 Junquero D, Rival Y. [Metabolic syndrome: which definition for what treatment(s)?]. *Med Sci (Paris).* 2005; 21:1045-1053
- 220 Wang YX, Lee CH, Tiep S, et al. Peroxisome-proliferator-activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity. *Cell.* 2003; 113:159-170
- 221 Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, et al. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology.* 2004; 47 Suppl 1:345-358
- 222 Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature.* 2005; 434:782-786
- 223 Fernandez JR, Allison DB. Rimonabant Sanofi-Synthelabo. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004; 5:430-435
- 224 Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant--a selective CB1 antagonist. *Ann Pharmacother.* 2005; 39:684-690
- 225 Linsel-Nitschke P, Jehle AW, Shan J, et al. Potential role of ABCA7 in cellular lipid efflux to apoA-I. *J Lipid Res.* 2005; 46:86-92
- 226 Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *Jama.* 2003; 290:2292-2300
- 227 Neubauer JA. Invited review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J Appl Physiol.* 2001; 90:1593-1599
- 228 Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med.* 1956; 21:811-818
- 229 Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation--a Pickwickian Syndrome. 1956. *Obes Res.* 1994; 2:390-397
- 230 Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. [Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome]. *Rev Neurol (Paris).* 1965; 112:568-579
- 231 Jung R, Kuhlo W. Neurophysiological Studies Of Abnormal Night Sleep And The Pickwickian Syndrome. *Prog Brain Res.* 1965; 18:140-159
- 232 Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med.* 1976; 27:465-484
- 233 Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, et al. The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137:895-898
- 234 Stoohs R, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome or abnormal upper airway resistance during sleep? *J Clin Neurophysiol.* 1990; 7:83-92
- 235 Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med.* 1991; 115:356-359
- 236 Richardson GS, Carskadon MA, Flaggs W, et al. Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency measurement in narcoleptic and control subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1978; 45:621-627
- 237 Petiau C, Delanoe C, Hecht MT, et al. [Sleepiness and sleep apnea syndrome. Analysis of 188 questionnaires (102 patients and 86 controls)]. *Neurophysiol Clin.* 1993; 23:77-85
- 238 Aldrich MS, Chauncey JB. Are morning headaches part of obstructive sleep apnea syndrome? *Arch Intern Med.* 1990; 150:1265-1267
- 239 Cassel W, Stephan S, Ploch T, et al. [Psychological aspects of sleep related disorders of respiratory control]. *Pneumologie.* 1989; 43 Suppl 1:625-629

- 240 Rumbach L, Krieger J, Kurtz D. Auditory event-related potentials in obstructive sleep apnea: effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991; 80:454-457
- 241 Krieger J, Petiau C, Sforza E, et al. Nocturnal pollakiuria is a symptom of obstructive sleep apnea. *Urol Int*. 1993; 50:93-97
- 242 Powell NB, Schechtman KB, Riley RW, et al. Sleepy driving: accidents and injury. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 126:217-227
- 243 Silverberg DS, Iaina A, Oksenberg A. Treating obstructive sleep apnea improves essential hypertension and quality of life. *Am Fam Physician*. 2002; 65:229-236
- 244 Tantucci C, Duguet A, Ferretti A, et al. Effect of negative expiratory pressure on respiratory system flow resistance in awake snorers and nonsnorers. *J Appl Physiol*. 1999; 87:969-976
- 245 Laitinen LA, Anttalainen U, Pietinalho A, et al. Sleep apnoea: Finnish National guidelines for prevention and treatment 2002-2012. *Respir Med*. 2003; 97:337-365
- 246 Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151:1459-1465
- 247 Lavie P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness. *Sleep*. 1983; 6:312-318
- 248 Hoch CC, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, et al. Comparison of sleep-disordered breathing among healthy elderly in the seventh, eighth, and ninth decades of life. *Sleep*. 1990; 13:502-511
- 249 Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993; 328:1230-1235
- 250 Marin JM, Gascon JM, Carrizo S, et al. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *Int J Epidemiol*. 1997; 26:381-386
- 251 Rechtschaffen A, Roth B. A polygraphic study of night sleep in patients with hypersomnia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1969; 26:230
- 252 Lugaresi E, Coccagna G, Petrella A, et al. [The disorder of sleep and respiration in the Pickwick syndrome]. *Sist Nerv*. 1968; 20:38-50
- 253 Lavie P, Halperin E, Zomer J, et al. Across-night lengthening of sleep apneic episodes. *Sleep*. 1981; 4:279-282
- 254 Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96:1897-1904
- 255 Berry DT, Webb WB, Block AJ. Sleep apnea syndrome. A critical review of the apnea index as a diagnostic criterion. *Chest*. 1984; 86:529-531
- 256 Maltais F, Carrier G, Cormier Y, et al. Cephalometric measurements in snorers, non-snorers, and patients with sleep apnoea. *Thorax*. 1991; 46:419-423
- 257 Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest*. 1992; 101:541-549
- 258 Hudgel DW. The role of upper airway anatomy and physiology in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992; 13:383-398
- 259 Ryan CF, Lowe AA, Li D, et al. Three-dimensional upper airway computed tomography in obstructive sleep apnea. A prospective study in patients treated by uvulopalatopharyngoplasty. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144:428-432
- 260 Polo OJ, Tafti M, Fraga J, et al. Why don't all heavy snorers have obstructive sleep apnea? *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143:1288-1293
- 261 Zucconi M, Ferini-Strambi L, Palazzi S, et al. Habitual snoring with and without obstructive sleep apnoea: the importance of cephalometric variables. *Thorax*. 1992; 47:157-161
- 262 Issa FG, Sullivan CE. Upper airway closing pressures in snorers. *J Appl Physiol*. 1984; 57:528-535

- 263 Issa FG, Sullivan CE. Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1984; 57:520-527
- 264 Chadwick GA, Crowley P, Fitzgerald MX, et al. Obstructive sleep apnea following topical oropharyngeal anesthesia in loud snorers. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143:810-813
- 265 Fletcher EC, Lesske J, Qian W, et al. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension*. 1992; 19:555-561
- 266 Hudgel DW, Harasick T. Fluctuation in timing of upper airway and chest wall inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1990; 69:443-450
- 267 Strohl KP, Hensley MJ, Hallett M, et al. Activation of upper airway muscles before onset of inspiration in normal humans. *J Appl Physiol*. 1980; 49:638-642
- 268 Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982; 45:353-359
- 269 Berry RB, Bonnet MH, Light RW. Effect of ethanol on the arousal response to airway occlusion during sleep in normal subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:445-452
- 270 Reis JP, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, et al. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care*. 2007; 30:1549-1555
- 271 Findley LJ, Ries AL, Tisi GM, et al. Hypoxemia during apnea in normal subjects: mechanisms and impact of lung volume. *J Appl Physiol*. 1983; 55:1777-1783
- 272 el Bayadi S, Millman RP, Tishler PV, et al. A family study of sleep apnea. Anatomic and physiologic interactions. *Chest*. 1990; 98:554-559
- 273 Redline S, Tosteson T, Tishler PV, et al. Studies in the genetics of obstructive sleep apnea. Familial aggregation of symptoms associated with sleep-related breathing disturbances. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:440-444
- 274 Johnson MW, Anch AM, Remmers JE. Induction of the obstructive sleep apnea syndrome in a woman by exogenous androgen administration. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129:1023-1025
- 275 Sullivan CE, Issa FG. Pathophysiological mechanisms in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1980; 3:235-246
- 276 Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 142:295-300
- 277 Issa FG, Sullivan CE. Arousal and breathing responses to airway occlusion in healthy sleeping adults. *J Appl Physiol*. 1983; 55:1113-1119
- 278 Basner RC, Ringler J, Garpestad E, et al. Upper airway anesthesia delays arousal from airway occlusion induced during human NREM sleep. *J Appl Physiol*. 1992; 73:642-648
- 279 Satoh M, Hida W, Chonan T, et al. Role of hypoxic drive in regulation of postapneic ventilation during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143:481-485
- 280 Cirignotta F, Zucconi M, Mondini S, et al. Cerebral anoxic attacks in sleep apnea syndrome. *Sleep*. 1989; 12:400-404
- 281 Zwillich C, Devlin T, White D, et al. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest*. 1982; 69:1286-1292
- 282 Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama*. 2000; 284:3015-3021
- 283 Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:19-25

- 284 Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *Jama*. 2000; 283:1829-1836
- 285 Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:1217-1239
- 286 Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107:68-73
- 287 Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002; 359:204-210
- 288 Brooks D, Horner RL, Kozar LF, et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest*. 1997; 99:106-109
- 289 Greenberg HE, Sica A, Batson D, et al. Chronic intermittent hypoxia increases sympathetic responsiveness to hypoxia and hypercapnia. *J Appl Physiol*. 1999; 86:298-305
- 290 Fletcher EC, Lesske J, Behm R, et al. Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure, and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1992; 72:1978-1984
- 291 Lesske J, Fletcher EC, Bao G, et al. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia--influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens*. 1997; 15:1593-1603
- 292 Smith R, Veale D, Pepin JL, et al. [Autonomic nervous system and obstructive sleep apneas]. *Rev Mal Respir*. 1999; 16:287-304
- 293 Brooks D, Horner RL, Floras JS, et al. Baroreflex control of heart rate in a canine model of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159:1293-1297
- 294 Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, et al. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet*. 1985; 1:893-896
- 295 Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, et al. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:81-86
- 296 Young T, Peppard P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep*. 2000; 23 Suppl 4:S122-126
- 297 Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365:1046-1053
- 298 Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Jama*. 2003; 290:1906-1914
- 299 Fletcher EC. Hypertension in patients with sleep apnoea, a combined effect? *Thorax*. 2000; 55:726-728
- 300 Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol*. 2003; 552:253-264
- 301 Iiyori N, Alonso LC, Li J, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:851-857
- 302 Li C, Ford ES, McGuire LC, et al. Trends in hyperinsulinemia among nondiabetic adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2006; 29:2396-2402
- 303 Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162:566-570

- 304 Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2005; 127:1674-1679
- 305 Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 2006; 47:833-839
- 306 Spiegel K, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:5762-5771
- 307 Lam JC, Ip MS. An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13:484-489
- 308 Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, et al. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm Res*. 2007; 67 Suppl 1:2-9
- 309 Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:678-683
- 310 Everson CA, Laatsch CD, Hogg N. Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 288:R374-383
- 311 Alam I, Lewis K, Stephens JW, et al. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev*. 2007; 8:119-127
- 312 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365:1415-1428
- 313 Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006; 3:35-42
- 314 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:1685-1695
- 315 Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5:207-217
- 316 Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:1151-1158
- 317 Vgontzas AN, Bixler EO, Papanicolaou DA, et al. Chronic systemic inflammation in overweight and obese adults. *Jama*. 2000; 283:2235; author reply 2236
- 318 Mills PJ, Dimsdale JE. Sleep apnea: a model for studying cytokines, sleep, and sleep disruption. *Brain Behav Immun*. 2004; 18:298-303
- 319 Ohga E, Tomita T, Wada H, et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol*. 2003; 94:179-184
- 320 Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002; 105:2462-2464
- 321 Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003; 107:1129-1134
- 322 Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med*. 2000; 109:562-567
- 323 Ohga E, Nagase T, Tomita T, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*. 1999; 87:10-14
- 324 Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:934-939

- 325 Grisham MB, Granger DN, Lefer DJ. Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. *Free Radic Biol Med.* 1998; 25:404-433
- 326 Walzog B, Gaehtgens P. Adhesion Molecules: The Path to a New Understanding of Acute Inflammation. *News Physiol Sci.* 2000; 15:107-113
- 327 Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest.* 2005; 128:3407-3412
- 328 Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172:625-630
- 329 Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Bmj.* 2000; 320:479-482
- 330 Xie A, Skatrud JB, Crabtree DC, et al. Neurocirculatory consequences of intermittent asphyxia in humans. *J Appl Physiol.* 2000; 89:1333-1339
- 331 Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, et al. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol.* 1995; 79:581-588
- 332 Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1999; 99:1183-1189
- 333 Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens.* 1996; 14:577-584
- 334 Imadojemu VA, Gleeson K, Gray KS, et al. Obstructive apnea during sleep is associated with peripheral vasoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:61-66
- 335 Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, et al. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest.* 2002; 122:1162-1167
- 336 Barcelo A, Miralles C, Barbe F, et al. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2000; 16:644-647
- 337 Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2004; 27:123-128
- 338 Tan KC, Chow WS, Lam JC, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis.* 2006; 184:377-382
- 339 Row BW, Liu R, Xu W, et al. Intermittent hypoxia is associated with oxidative stress and spatial learning deficits in the rat. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:1548-1553
- 340 Xu W, Chi L, Row BW, et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience.* 2004; 126:313-323
- 341 Chen L, Einbinder E, Zhang Q, et al. Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172:915-920
- 342 Suzuki YJ, Jain V, Park AM, et al. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med.* 2006; 40:1683-1692
- 343 Duranteau J, Chandel NS, Kulisz A, et al. Intracellular signaling by reactive oxygen species during hypoxia in cardiomyocytes. *J Biol Chem.* 1998; 273:11619-11624
- 344 Bouaziz N, Redon M, Quere L, et al. Mitochondrial respiratory chain as a new target for anti-ischemic molecules. *Eur J Pharmacol.* 2002; 441:35-45

- 345 Sanders SP, Zweier JL, Kuppusamy P, et al. Hyperoxic sheep pulmonary microvascular endothelial cells generate free radicals via mitochondrial electron transport. *J Clin Invest.* 1993; 91:46-52
- 346 Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E, et al. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95:11715-11720
- 347 Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med.* 2000; 109:33-44
- 348 Mohazzab KM, Kaminski PM, Wolin MS. NADH oxidoreductase is a major source of superoxide anion in bovine coronary artery endothelium. *Am J Physiol.* 1994; 266:H2568-2572
- 349 Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996; 97:1916-1923
- 350 Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000; 86:494-501
- 351 Barcelo A, Elorza MA, Barbe F, et al. Angiotensin converting enzyme in patients with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *Eur Respir J.* 2001; 17:728-732
- 352 Marshall C, Mamary AJ, Verhoeven AJ, et al. Pulmonary artery NADPH-oxidase is activated in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1996; 15:633-644
- 353 Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension.* 1999; 34:309-314
- 354 Fletcher EC. Invited review: Physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J Appl Physiol.* 2001; 90:1600-1605
- 355 Fletcher EC, Orolinova N, Bader M. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: the renin-angiotensin system. *J Appl Physiol.* 2002; 92:627-633
- 356 Babior BM. The NADPH oxidase of endothelial cells. *IUBMB Life.* 2000; 50:267-269
- 357 McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med.* 1985; 312:159-163
- 358 McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med.* 2000; 108:652-659
- 359 Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003; 7:35-51
- 360 Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1993; 16:S15-21; discussion S21-12
- 361 Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res.* 1989; 65:607-622
- 362 Villari B, Ambrosio G, Golino P, et al. The effects of calcium channel antagonist treatment and oxygen radical scavenging on infarct size and the no-reflow phenomenon in reperfused hearts. *Am Heart J.* 1993; 125:11-23
- 363 Jolly SR, Kane WJ, Bailie MB, et al. Canine myocardial reperfusion injury. Its reduction by the combined administration of superoxide dismutase and catalase. *Circ Res.* 1984; 54:277-285
- 364 Richard W, Venker J, den Herder C, et al. Acceptance and long-term compliance of nCPAP in obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007; 264:1081-1086

- 365 Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007; 30:711-719
- 366 Grote L, Hedner J, Grunstein R, et al. Therapy with nCPAP: incomplete elimination of Sleep Related Breathing Disorder. *Eur Respir J*. 2000; 16:921-927
- 367 Baltzan MA, Kassissia I, Elkholi O, et al. Prevalence of persistent sleep apnea in patients treated with continuous positive airway pressure. *Sleep*. 2006; 29:557-563
- 368 Pepin JL, Leger P, Veale D, et al. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest*. 1995; 107:375-381
- 369 Moreno LA, Pineda I, Rodriguez G, et al. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr*. 2002; 91:1307-1312
- 370 Taylor RW, Jones IE, Williams SM, et al. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72:490-495
- 371 Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24:1453-1458
- 372 McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr*. 2001; 55:902-907
- 373 Chowdhury B, Sjostrom L, Alpsten M, et al. A multicompartiment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994; 18:219-234
- 374 Rice CL, Cunningham DA, Paterson DH, et al. Arm and leg composition determined by computed tomography in young and elderly men. *Clin Physiol*. 1989; 9:207-220
- 375 Zamboni M, Armellini F, Harris T, et al. Effects of age on body fat distribution and cardiovascular risk factors in women. *Am J Clin Nutr*. 1997; 66:111-115
- 376 Pitson DJ, Stradling JR. Autonomic markers of arousal during sleep in patients undergoing investigation for obstructive sleep apnoea, their relationship to EEG arousals, respiratory events and subjective sleepiness. *J Sleep Res*. 1998; 7:53-59
- 377 Marcus CM, Rimberg AJ, Westervelt RM, et al. Conductance fluctuations and chaotic scattering in ballistic microstructures. *Phys Rev Lett*. 1992; 69:506-509
- 378 Parlow J, Viale JP, Annat G, et al. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension*. 1995; 25:1058-1068
- 379 Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991; 68:434-439
- 380 Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1993; 88:927-934
- 381 Malliani A. [Exploration of the frequency domain in cardiovascular neuroregulation]. *Cardiologia*. 1999; 44 Suppl 1:27-30
- 382 Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, et al. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985; 249:H867-875
- 383 Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng*. 1993; 21:245-311

- 384 Montano N, Ruscone TG, Porta A, et al. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 1994; 90:1826-1831
- 385 Kamen PW, Krum H, Tonkin AM. Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci (Lond)*. 1996; 91:201-208
- 386 Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, et al. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin*. 1992; 10:487-498
- 387 Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17:1121-1127
- 388 Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999; 106:506-512
- 389 Barthelemy JC, Pichot V, Dauphinot V, et al. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the 'SYNAPSE' Study. *Neuroepidemiology*. 2007; 29:18-28
- 390 Laaksonen DE, Niskanen L, Nyysönen K, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia*. 2004; 47:1403-1410
- 391 Peled N, Kassirer M, Shitrit D, et al. The association of OSA with insulin resistance, inflammation and metabolic syndrome. *Respir Med*. 2007; 101:1696 - 1701
- 392 Dupuy AM, Jaussent I, Lacroux A, et al. Waist circumference adds to the variance in plasma C-reactive protein levels in elderly patients with metabolic syndrome. *Gerontology*. 2007; 53:329-339
- 393 Zuliani G, Volpato S, Galvani M, et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity Data from the InChianti study. *Atherosclerosis*. 2009; 203:626-632
- 394 Nakamura H, Ito H, Egami Y, et al. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79:330-336
- 395 Lapice E, Maione S, Patti L, et al. Abdominal adiposity is associated with elevated C-reactive protein independent of BMI in healthy nonobese people. *Diabetes Care*. 2009; 32:1734-1736
- 396 Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003; 290:2945-2951
- 397 Dauphinot V, Roche F, Kossovsky M, et al. C-reactive protein implications in new-onset hypertension in a healthy population initially aged 65 years old. The Proof Study. *J Hypertens*. 2009:Accepted for publication
- 398 Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286:327-334
- 399 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342:836-843
- 400 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359:2195-2207
- 401 Grunfeld C, Feingold KR. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense. *Nutrition*. 1996; 12:S24-26

- 402 Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and
paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22:1145-1158
- 403 Festa A, D'Agostino R, Jr., Hales CN, et al. Heart rate in relation to insulin sensitivity
and insulin secretion in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2000; 23:624-628
- 404 Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects:
associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential
role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.
1999; 19:972-978
- 405 Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins
and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the
insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2002; 51:1131-1137
- 406 Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein
on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102:2165-2168
- 407 Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated
monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-
atherosclerosis drugs. *Circulation*. 2001; 103:2531-2534
- 408 Nakanishi N, Li W, Fukuda H, et al. Multiple risk factor clustering and risk of
hypertension in Japanese male office workers. *Ind Health*. 2003; 41:327-331
- 409 Thorand B, Lowel H, Schneider A, et al. C-reactive protein as a predictor for incident
diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg
cohort study, 1984-1998. *Arch Intern Med*. 2003; 163:93-99
- 410 Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, et al. C-reactive protein is more strongly related
to post-glucose load glucose than to fasting glucose in non-diabetic subjects; the
Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabet Med*. 2002; 19:939-943
- 411 Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop
type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective
Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003;
52:812-817
- 412 Youd JM, Rattigan S, Clark MG. Acute impairment of insulin-mediated capillary
recruitment and glucose uptake in rat skeletal muscle in vivo by TNF-alpha. *Diabetes*.
2000; 49:1904-1909
- 413 Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver
is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free
fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;
87:3023-3028
- 414 Pradhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common
inflammatory basis? *Eur Heart J*. 2002; 23:831-834
- 415 Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute
coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:37S-42S
- 416 Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, et al. Inflammation in the prediabetic state is related to
increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation*. 2003;
108:1822-1830
- 417 Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, et al. Fibrinogen, other putative markers of
inflammation, and weight gain in middle-aged adults--the ARIC study.
Atherosclerosis Risk in Communities. *Obes Res*. 2000; 8:279-286
- 418 Kopp CW, Kopp HP, Steiner S, et al. Weight loss reduces tissue factor in morbidly
obese patients. *Obes Res*. 2003; 11:950-956
- 419 Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, et al. Habitual dietary intake of n-3 and n-
6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women.
Circulation. 2003; 108:155-160

- 420 Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, et al. Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1055-1058
- 421 Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, et al. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax.* 1998; 53 Suppl 3:S25-28
- 422 Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:1093-1100
- 423 Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005; 9:211-224
- 424 Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004; 25:735-741
- 425 Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:670-676
- 426 Sasanabe R, Banno K, Otake K, et al. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res.* 2006; 29:315-322
- 427 Pitson DJ, Stradling JR. Value of beat-to-beat blood pressure changes, detected by pulse transit time, in the management of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1998; 12:685-692
- 428 Marcus CL, Omlin KJ, Basinski DJ, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146:1235-1239
- 429 Oki Y, Shiomi T, Sasanabe R, et al. Multiple cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea syndrome patients and an attempt at lifestyle modification using telemedicine-based education. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1999; 53:311-313
- 430 Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342:1378-1384
- 431 Kono M, Tatsumi K, Saibara T, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest.* 2007; 131:1387-1392
- 432 Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2007; 8:12-17
- 433 Ip MS, Lam KS, Ho C, et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2000; 118:580-586
- 434 Li J, Bosch-Marce M, Nanayakkara A, et al. Altered metabolic responses to intermittent hypoxia in mice with partial deficiency of hypoxia-inducible factor-1alpha. *Physiol Genomics.* 2006; 25:450-457
- 435 Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, et al. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol.* 1997; 145:899-908
- 436 Pikkujamsa SM, Huikuri HV, Airaksinen KE, et al. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens.* 1998; 11:523-531
- 437 Laederach-Hofmann K, Mussgay L, Ruddel H. Autonomic cardiovascular regulation in obesity. *J Endocrinol.* 2000; 164:59-66
- 438 Beske SD, Alvarez GE, Ballard TP, et al. Reduced cardiovagal baroreflex gain in visceral obesity: implications for the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 282:H630-635
- 439 Del Colle S, Milan A, Caserta M, et al. Baroreflex sensitivity is impaired in essential hypertensives with central obesity. *J Hum Hypertens.* 2007; 21:473-478

- 440 Lindgren K, Hagelin E, Hansen N, et al. Baroreceptor sensitivity is impaired in elderly subjects with metabolic syndrome and insulin resistance. *J Hypertens.* 2006; 24:143-150
- 441 Lucini D, Cusumano G, Bellia A, et al. Is reduced baroreflex gain a component of the metabolic syndrome? Insights from the LINOSA study. *J Hypertens.* 2006; 24:361-370
- 442 Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J.* 2007; 28:857-864
- 443 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama.* 2001; 285:2486-2497
- 444 Straznicki NE, Howes LG, Barrington VE, et al. Effects of dietary lipid modification on adrenoceptor-mediated cardiovascular responsiveness and baroreflex sensitivity in normotensive subjects. *Blood Press.* 1997; 6:96-102
- 445 Tauseef M, Sharma KK, Fahim M. Aspirin restores normal baroreflex function in hypercholesterolemic rats by its antioxidative action. *Eur J Pharmacol.* 2007; 556:136-143
- 446 Hunt BE, Farquhar WB, Taylor JA. Does reduced vascular stiffening fully explain preserved cardiovascular baroreflex function in older, physically active men? *Circulation.* 2001; 103:2424-2427
- 447 Bonyhay I, Jokkel G, Kollai M. Relation between baroreflex sensitivity and carotid artery elasticity in healthy humans. *Am J Physiol.* 1996; 271:H1139-1144
- 448 Engeli S. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the metabolic syndrome. *Contrib Nephrol.* 2006; 151:122-134
- 449 Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35:807-825
- 450 van Harmelen V, Elizalde M, Ariapart P, et al. The association of human adipose angiotensinogen gene expression with abdominal fat distribution in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24:673-678
- 451 Mace PJ, Watson RD, Skan W, et al. Inhibition of the baroreceptor heart rate reflex by angiotensin II in normal man. *Cardiovasc Res.* 1985; 19:525-527
- 452 Marakas SA, Kyriakidis MK, Vourlioti AN, et al. Acute effect of captopril administration on baroreflex sensitivity in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1995; 16:914-921
- 453 Pelat M, Verwaerde P, Merial C, et al. Impaired atrial M(2)-cholinoceptor function in obesity-related hypertension. *Hypertension.* 1999; 34:1066-1072
- 454 Bjorntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome--a neuroendocrine disorder? *Br J Nutr.* 2000; 83 Suppl 1:S49-57
- 455 Arrone LJ, Mackintosh R, Rosenbaum M, et al. Cardiac autonomic nervous system activity in obese and never-obese young men. *Obes Res.* 1997; 5:354-359
- 456 Eckel RH. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation.* 1997; 96:3248-3250
- 457 La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet.* 1998; 351:478-484
- 458 Task F. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation.* 1996; 93:1043-1065

- 459 Hemingway H, Shipley M, Brunner E, et al. Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study. *Circulation*. 2005; 111:3071-3077
- 460 Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, et al. Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women: the ARIC study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:565-571
- 461 Sztajzel J, Golay A, Makoundou V, et al. Impact of body fat mass extent on cardiac autonomic alterations in women. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39:649-656
- 462 Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol*. 1995; 141:1117-1127
- 463 Folsom AR, Stevens J, Schreiner PJ, et al. Body mass index, waist/hip ratio, and coronary heart disease incidence in African Americans and whites. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Am J Epidemiol*. 1998; 148:1187-1194
- 464 Larsson B, Svardsudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 288:1401-1404
- 465 Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 289:1257-1261
- 466 Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA*. 1998; 280:1843-1848
- 467 Prineas RJ, Folsom AR, Kaye SA. Central adiposity and increased risk of coronary artery disease mortality in older women. *Ann Epidemiol*. 1993; 3:35-41
- 468 Vasquez-Garibay EM, Romero-Velarde E, Ortiz-Ortega MA, et al. [Clinical guide for diagnosis, treatment and prevention of overweight and obesity in children]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2007; 45:173-186
- 469 Chen GY, Hsiao TJ, Lo HM, et al. Abdominal obesity is associated with autonomic nervous derangement in healthy Asian obese subjects. *Clin Nutr*. 2008; 27:212-217
- 470 Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, et al. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities. *Circulation*. 2000; 102:1239-1244
- 471 Blake GM, Fogelman I. Dual energy x-ray absorptiometry and its clinical applications. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2002; 6:207-218
- 472 Njeh CF, Fuerst T, Hans D, et al. Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot*. 1999; 50:215-236
- 473 Juonala M, Viikari JS, Hutri-Kahonen N, et al. The 21-year follow-up of the Cardiovascular Risk in Young Finns Study: risk factor levels, secular trends and east-west difference. *J Intern Med*. 2004; 255:457-468
- 474 Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18:499-502
- 475 Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992; 85:164-171
- 476 Tsuji H, Venditti FJ, Jr., Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994; 90:878-883

- 477 Gao YY, Lovejoy JC, Sparti A, et al. Autonomic activity assessed by heart rate
spectral analysis varies with fat distribution in obese women. *Obes Res.* 1996; 4:55-63
- 478 Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective
cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999; 341:1097-1105
- 479 Gaglione MM. Obesity and risk of death. *N Engl J Med.* 2009; 360:1042; author reply
1043-1044
- 480 Rexrode KM, Buring JE, Manson JE. Abdominal and total adiposity and risk of
coronary heart disease in men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25:1047-1056
- 481 Freeman R, Weiss ST, Roberts M, et al. The relationship between heart rate variability
and measures of body habitus. *Clin Auton Res.* 1995; 5:261-266
- 482 Kaufman CL, Kaiser DR, Steinberger J, et al. Relationships between heart rate
variability, vascular function, and adiposity in children. *Clin Auton Res.* 2007; 17:165-
171
- 483 Kaufman CL, Kaiser DR, Steinberger J, et al. Relationships of cardiac autonomic
function with metabolic abnormalities in childhood obesity. *Obesity (Silver Spring).*
2007; 15:1164-1171
- 484 Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity
among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA.* 2004; 291:2847-2850
- 485 Martini G, Riva P, Rabbia F, et al. Heart rate variability in childhood obesity. *Clin
Auton Res.* 2001; 11:87-91
- 486 Rabbia F, Grosso T, Cat Genova G, et al. Assessing resting heart rate in adolescents:
determinants and correlates. *J Hum Hypertens.* 2002; 16:327-332
- 487 Riva P, Martini G, Rabbia F, et al. Obesity and autonomic function in adolescence.
Clin Exp Hypertens. 2001; 23:57-67
- 488 Nagai N, Matsumoto T, Kita H, et al. Autonomic nervous system activity and the state
and development of obesity in Japanese school children. *Obes Res.* 2003; 11:25-32
- 489 Yakinci C, Mungen B, Karabiber H, et al. Autonomic nervous system functions in
obese children. *Brain Dev.* 2000; 22:151-153
- 490 Nagai N, Moritani T. Effect of physical activity on autonomic nervous system
function in lean and obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28:27-33
- 491 Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease
and mortality. *Biol Psychol.* 2007; 74:224-242
- 492 Peterson HR, Rothschild M, Weinberg CR, et al. Body fat and the activity of the
autonomic nervous system. *N Engl J Med.* 1988; 318:1077-1083
- 493 Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Adrenergic and reflex abnormalities in
obesity-related hypertension. *Hypertension.* 2000; 36:538-542
- 494 Piccirillo G, Vetta F, Fimognari FL, et al. Power spectral analysis of heart rate
variability in obese subjects: evidence of decreased cardiac sympathetic
responsiveness. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996; 20:825-829
- 495 Hirsch J, Leibel RL, Mackintosh R, et al. Heart rate variability as a measure of
autonomic function during weight change in humans. *Am J Physiol.* 1991; 261:R1418-
1423

Résumé

Les problèmes de santé cardiovasculaires et métaboliques sont une véritable préoccupation des autorités publiques et leur prise en compte exige une meilleure compréhension des raisons de leur survenue à travers des investigations multiples afin d'y apporter des solutions spécifiques et efficaces à court, moyen et long terme. En effet, les dysfonctions cardiovasculaires et cérébrovasculaires constituent aujourd'hui un véritable fléau, et elles représentent une des principales causes de morbidité et de mortalité à l'échelle mondiale.

Ce travail de thèse, en s'inscrivant dans cette logique descriptive à finalité préventive, a permis la réalisation d'une analyse des différents désordres physiologiques liés au syndrome métabolique, défini suivant les critères du NCEP, sur un échantillon de plus mille sexagénaires bien portants choisis dans la liste électorale de la ville de Saint Etienne.

A l'issue des différentes évaluations, il ressort que 1) le tour de taille, l'un des composants du syndrome métabolique, constitue le principal lien d'association indépendant entre le syndrome métabolique et un témoin de l'inflammation, la protéine c-réactive (CRP) ; 2) l'index de désaturation de l'oxyhémoglobine est le principal témoin dans les interactions entre le syndrome métabolique et les syndrome d'apnées du sommeil ; 3) la sensibilité du baroréflexe est largement affaiblie par le syndrome métabolique, et ce en fonction de sa sévérité ; 4) l'évaluation de la variabilité de la fréquence cardiaque à partir d'enregistrements de 24 heures, reste le meilleur témoin de sa diminution, plus encore chez les femmes ; 5) l'obésité évaluée par le body fat index, indice défini pour la première fois par notre équipe, explique mieux ses associations avec la baisse de l'activité autonome.

Le syndrome métabolique est un ensemble de facteurs interactifs responsables ou consécutifs aux dysfonctionnements métaboliques multiples. Dans cette optique, c'est souvent leur combinaison qui est le plus redoutable, plus encore chez l'adulte, quelque soit le genre.

Notre travail démontre de façon globale le degré d'implication du syndrome métabolique dans la régulation de l'activité autonome.

Toutes ces observations apportent un complément d'information dans la compréhension des conséquences du syndrome métabolique chez le sujet âgé. Bien sûr, ces travaux ne constituent qu'un maillon des investigations amenant à mieux comprendre le vieillissement.

Abstract

Cardiovascular and metabolic disorders are a burden for public health authorities. Both as a matter of fact, cardiovascular and cerebrovascular dysfunctions constitute today a severe plague as they represent one of the main causes of morbidity and mortality in the world. This requires further physiological understanding through multiple investigations to bring both, specific and efficient short, middle, and long term answers.

This thesis, which aims to participate in prevention understanding, allowed performing analysis of different physiologic and metabolic disorders associated to metabolic syndrome, defined by NCEP criteria, within a thousand healthy aged subjects recruited in the electoral list of the town of Saint Etienne.

Our main results are that, 1) waist circumference, one of the metabolic syndrome components, presents the strongest relationship between metabolic syndrome and one inflammatory indicator, C-reactive protein (CRP); 2) oxyhemoglobin desaturation index is the main marker in the relationship associating metabolic syndrome and obstructive sleep apnoea; 3) sensibility of baroreflex is largely altered by the metabolic syndrome, and in relation with its severity; 4) the indices of heart rate variability, evaluated by 24-hour ECG monitoring, constitute the best marker of autonomic activity decrease with metabolic syndrome; 5) obesity, evaluated by Body Fat Index, a new marker defined for the first time in our laboratory, presents the best association with autonomic activity decrease.

Metabolic syndrome is a cluster of interacting factors responsible of, or consecutive to, multiples metabolic dysfunctions. In that view, the combination of these factors worsens the autonomic nervous system deactivation, particularly in women. Our work demonstrates, globally, a strong degree of implication of metabolic syndrome in the dysregulation of autonomic nervous system activity.

All these observations brought more information in the understanding of consequences of the role of metabolic syndrome in aging, as autonomic nervous system activity is the strongest known predictor of death of any cause. These investigations constitute a participation in the explanations of aging process.