



**HAL**  
open science

## Adiposité globale et abdominale et risque cardiovasculaire dans la cohorte SU.VI.MAX.

Sébastien Czernichow

► **To cite this version:**

Sébastien Czernichow. Adiposité globale et abdominale et risque cardiovasculaire dans la cohorte SU.VI.MAX.. Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1, 2005. Français. NNT : 2005NAN11321 . tel-01748072

**HAL Id: tel-01748072**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748072>**

Submitted on 29 Mar 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ppn n° 344 200  
H 181176

T/NCY/2005/CZERNICHOW

05321

DOUBLE

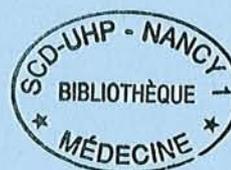
**THESE de DOCTORAT de l'UNIVERSITÉ NANCY 1**

Spécialité : Epidémiologie et santé publique

Présentée et soutenue par

**Sébastien CZERNICHOW**

Le 9 décembre 2005



**ADIPOSITE GLOBALE ET ABDOMINALE ET RISQUE  
CARDIOVASCULAIRE DANS LA COHORTE SU.VI.MAX.**

**JURY**

Pr. Serge BRIANÇON.....Professeur des Universités, Nancy	Président du Jury
Dr. Marie-Aline CHARLES...Directeur de recherche, Villejuif	Rapporteur externe
Pr. Serge HERCBERG.....Professeur des Universités, Paris	
Pr. Chantal SIMON.....Professeur des Universités, Strasbourg	Rapporteur externe
Pr. Jean-Michel OPPERT.....Professeur des Universités, Paris	Directeur de Thèse



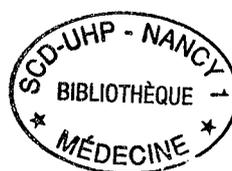
# THESE de DOCTORAT de l'UNIVERSITÉ NANCY 1

Spécialité : Epidémiologie et santé publique

Présentée et soutenue par

**Sébastien CZERNICHOW**

Le 9 décembre 2005



## **ADIPOSITE GLOBALE ET ABDOMINALE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE DANS LA COHORTE SU.VI.MAX.**

### **JURY**

Pr. Serge BRIANÇON.....Professeur des Universités, Nancy	Président du Jury
Dr. Marie-Aline CHARLES...Directeur de recherche, Villejuif	Rapporteur externe
Pr. Serge HERCBERG.....Professeur des Universités, Paris	
Pr. Chantal SIMON.....Professeur des Universités, Strasbourg	Rapporteur externe
Pr. Jean-Michel OPPERT.....Professeur des Universités, Paris	Directeur de Thèse

## REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier Serge Hercberg pour l'accueil qu'il m'a réservé dans son laboratoire et la possibilité de pouvoir valoriser les données de l'étude SU.VI.MAX. Depuis notre première rencontre en 1998, les liens de travail se sont transformés en liens d'amitié et de confiance. Les stages d'internat, le DEA, la thèse, puis... En bref une longue histoire !

Je voudrais aussi lui exprimer ma reconnaissance pour l'apprentissage de la nutrition de santé publique, en théorie et en pratique, au cours de nos discussions et projets dans lesquels il a bien voulu m'impliquer.

Je tiens à exprimer ma plus grande reconnaissance à Marie-Aline Charles et Chantal Simon pour avoir accepté de consacrer du temps à la lecture et aux commentaires de cette thèse en mettant de côté pour un instant EDEN et ICAPS, notamment.

Je tiens à remercier Serge Briançon d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et pour son enseignement au sein de l'école doctorale « BioSE-santé publique et épidémiologie » de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1.

Je tiens à remercier Jean-Michel Oppert qui déjà avait dirigé mon DEA. Sa rigueur, ses conseils ou « suggestions » et sa connaissance de la bibliographie en font un directeur de thèse « hors paire » (son nom était-il une prédiction ?). Notre récente proximité géographique aura permis de renforcer nos échanges « intellectuels » et notre amitié bien sûr.

Je voudrais aussi remercier chaleureusement Arnaud Basdevant d'avoir eu confiance en moi en me proposant ce poste de CCA dans son service et de m'avoir permis de réaliser cette thèse dans de bonnes conditions.

Pour en venir à « l'équipe SUVIMAX », je voudrais aussi remercier toutes les personnes avec qui j'ai travaillé et qui m'ont donné de sacrés « coups de main » et notamment Pilar Galan et Sandrine Bertrais (deux personnes clefs...). N'oublions pas Nathalie Arnault, Aline Couthouis, Paul Presiozi et Marjorie Zarebska...

Je remercie tous ceux de l'équipe que je n'ai pas cités ainsi que les volontaires de l'étude SUVIMAX sans qui toute cette agitation n'aurait pas lieu d'être.

Enfin, je voudrais exprimer une pensée particulière pour Louise Mennen et sa famille qui ont traversé des moments difficile cette année.

Je dédie cette thèse à ma famille et en particulier à ma fille Rachel.

## **PUBLICATIONS**

Ce travail de Thèse a donné lieu aux publications suivantes :

1. S. Czernichow, L. Mennen, S. Bertrais, P. Preziosi, S. Hercberg, J-M. Oppert.  
Relationships between changes in weight and changes in cardiovascular risk factors in middle-aged French subjects: effect of dieting.  
**Int J Obes Relat Metab Disord** 2002;26:1138-43.
1. S. Czernichow, S. Bertrais, P. Preziosi, P. Galan, S. Hercberg, J-M. Oppert.  
Indicators of abdominal adiposity in middle-aged participants of the SU.VI.MAX study: relationships with sociodemographic factors, smoking status and physical inactivity.  
**Diabetes & Metab** 2004;30:153-59.
3. S. Czernichow, S. Bertrais, J-M. Oppert P. Galan, J. Blacher, P. Ducimetière, S. Hercberg, M. Zureik. Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU.VI.MAX study)  
**Int J Obes Relat Metab Disord** 2005;29:826-32.
4. S. Czernichow, S. Bertrais, J. Blacher, J-M. Oppert, P. Galan, P. Ducimetière, S. Hercberg, M. Safar, M. Zureik.  
Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries: a predominant effect of blood pressure. A report from the SU.VI.MAX. Vascular Study.  
**Am J Hypertension** 2005;18:1154-60.
5. S. Czernichow, E. Bruckert, S. Bertrais, A. Couthouis, P. Galan, S. Hercberg, J-M. Oppert.  
Hypertriglyceridemic Waist and Risk of Cardiovascular Disease in Asymptomatic Middle-Aged French men. The SU.VI.MAX Prospective Study.  
**Soumis à publication**

Liste des posters ou communications orales\* :

1. S. Czernichow, L. Mennen, S. Bertrais, P. Preziosi, S. Hercberg, J-M. Oppert.  
Relations entre variations du poids et variations de différents facteurs de risque cardiovasculaire chez les participants de l'étude SU.VI.MAX : effet du régime.  
**Congrès commun AFERO, AFN & SNDLF**, Paris, novembre 2001.
2. S. Czernichow, J-M. Oppert, M. Zarebska, S. Bertrais, P. Preziosi, P. Galan, S. Hercberg.  
Fat distribution, socio-demographic factors and physical activity in a national sample of French adults participating to the SU.VI.MAX study.  
**17<sup>th</sup> International Congress of Nutrition**, Vienne (Autriche), août 2001
3. S. Czernichow, J-M. Oppert, S. Bertrais, M. Zarebska, P. Galan, P. Preziosi, S. Hercberg.  
Fat distribution and association with socio-demographic factors and physical in of the SU.VI.MAX study.  
**11<sup>th</sup> European Congress on Obesity**, Vienne, juin 2001. Int J Obes 2001;25 (Suppl 2): S70
4. S. Czernichow\*, M Zureik, P Galan, S Bertrais, J Blacher, P Preziosi, S Hercberg, JM Oppert.  
Relations entre l'IMC, la masse grasse et les paramètres structurels et fonctionnels artériels dans une population d'adultes d'âge moyen.  
**Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité**, Paris, décembre 2003.
5. S. Czernichow, M. Zureik, P. Galan, S. Bertrais, J. Blacher, P. Ducimetière, S. Hercberg, J-M. Oppert. Relationships between BMI and fat mass with structure and function of large arteries in a middle-aged French adult population.  
**13<sup>th</sup> European Conges on obesity**, Prague, Mai, 2004. Int J Obes 2004 ;28 (Suppl 1) :S69
6. S. Czernichow, M.Zureik, S.Bertrais, J.Blacher, P.Preziosi, P.Galan, S.Hercberg, J-M.Oppert. Relationship between anthropometric measures and structural and functional carotid arterial parameters in a middle-aged French adult population.  
**44<sup>th</sup> Annual Conference on Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention**, San Francisco (USA), Mars 2004.
7. S. Czernichow\*, E. bruckert, S. Bertrais, A. Couthouis, P. Galan, S. Hercberg, J-M. Oppert. Hypertriglyceridemic waist is a predictor of incident vascular disease in middle-aged subjects: the SU.VI.MAX study.  
**14<sup>th</sup> European Congress on Obesity 2005**, Athènes (Grèce). Obesity Rev;6(S1):O108.
8. S. Czernichow, E. bruckert, S. Bertrais, A. Couthouis, P. Galan, S. Hercberg, J-M. Oppert. Tour de taille hypertriglycéridémique et risque cardiovasculaire chez les hommes de la cohorte SU.VI.MAX.  
**Congrès de la Société Française de Nutrition**, Marseille, novembre 2005.

## **Avant-propos**

La prévalence de l'obésité globale et abdominale est en augmentation en France comme dans le reste du monde. Même si des disparités existent en fonction de l'âge, du sexe ou du niveau socio-économique, cette augmentation concerne l'ensemble de la population française. Le premier objectif de ce travail de thèse consiste à préciser les relations entre certains déterminants environnementaux (inactivité physique, statut tabagique, niveau d'étude) et le risque d'obésité globale et abdominale. Un second objectif vise à analyser les relations entre l'obésité et le risque cardiovasculaire. Les éléments du risque qui ont été étudiés dans ce travail de thèse sont : les facteurs de risque cardiovasculaire, les paramètres intermédiaires du risque, à savoir la structure et la fonction des gros troncs artériels et enfin les événements cardio et cérébro-vasculaires ischémiques. La finalité de ce travail de thèse est d'appréhender la prédictivité des marqueurs anthropométriques sur le risque cardiovasculaire, et notamment le rôle spécifique de l'obésité abdominale.

Dans un premier temps, seront décrites les données disponibles dans la littérature sur l'adiposité globale et abdominale. Dans un second temps, la description du contexte épidémiologique ainsi que la méthodologie de l'étude SU.VI.MAX seront détaillées. Enfin, les travaux réalisés dans la thèse seront présentés, puis discutés et mis en perspective par rapport aux projets de recherche en développement.

## **TABLES DES MATIERES**

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>2</b>
<b>PUBLICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>AVANT-PROPOS.....</b>	<b>7</b>
<b>2. ETAT DES CONNAISSANCES.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1 Adiposité globale et abdominale.....</b>	<b>11</b>
2.1.1 Définitions .....	11
2.1.2 Concepts et méthodes de mesure de la composition corporelle.....	11
2.1.3 Les marqueurs anthropométriques et la répartition du tissu adipeux .....	15
2.1.3 Epidémiologie.....	22
<b>2.2 Adiposité et risque cardiovasculaire .....</b>	<b>31</b>
2.2.1 Morbi-mortalité cardiovasculaire .....	31
2.2.2 Association avec des marqueurs intermédiaires du risque : structure et fonction artérielle des gros vaisseaux .....	34
2.2.3 Perte de poids, facteurs de risque cardiovasculaire et morbidité-mortalité.....	43
<b>3. L'ETUDE SU.VI.MAX.....</b>	<b>48</b>
<b>A. Rationnel de l'étude : antioxydants et prévention cardiovasculaire .....</b>	<b>48</b>
<b>B. Méthodologie de l'étude.....</b>	<b>50</b>
<b>C. Résultats de l'essai SU.VI.MAX. ....</b>	<b>57</b>

<b>4. OBJECTIFS DE LA THESE : QUESTIONS POSEES ?.....</b>	<b>58</b>
<b>5. RESULTATS.....</b>	<b>60</b>
<b>1. Associations entre le niveau d'éducation, le statut tabagique et l'inactivité physique avec l'adiposité globale et abdominale.....</b>	<b>62</b>
<b>2. Relations entre la composition corporelle, la répartition du tissu adipeux et la structure et fonction des gros troncs artériels.....</b>	<b>80</b>
<b>3. Association entre le syndrome métabolique et la structure et fonction des gros troncs artériels : un effet prédominant de la pression artérielle. ....</b>	<b>99</b>
<b>4. Association entre la variation du poids et la variation des facteurs de risque cardiovasculaires chez des sujets français d'âge moyen : effet de la perte de poids intentionnelle. ....</b>	<b>118</b>
<b>5. Association prospective entre le “tour de taille hypertriglyceridémique” et le risque de pathologies cardiovasculaires chez les hommes. ....</b>	<b>142</b>
<b>7. DISCUSSION ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>161</b>
<b>8. REFERENCES.....</b>	<b>179</b>

## 2. Etat des connaissances

### 2.1 Adiposité globale et abdominale

#### 2.1.1 Définitions

L'**obésité** chez l'adulte est définie par l'OMS comme « une augmentation excessive de la masse grasse de l'organisme dans une proportion telle qu'elle peut avoir une influence sur l'état de santé de l'individu ». Cette définition fait donc appel d'une part à la notion de composition corporelle et d'autre part au retentissement médical de l'obésité.

L'étude de la **composition corporelle**, outre la mesure de la masse grasse, permet de mesurer la masse maigre, déterminant de la dépense énergétique. En effet, même si l'obésité est caractérisée par une augmentation de la masse grasse, il s'agit d'une augmentation relative par rapport aux autres compartiments et notamment la masse maigre (masse cellulaire active et compartiment hydrique extracellulaire).

En dehors de l'adiposité globale définie par l'augmentation de la masse grasse, il est important de définir quelle est la **répartition du tissu adipeux** sur l'ensemble du corps. En effet, suivant sa localisation, la masse grasse a des conséquences différentes sur l'état de santé. En particulier, une accumulation abdominale de l'adiposité est associée à un profil de risque métabolique et cardiovasculaire défavorable comme l'avait déjà démontré dès les années 1950 le Pr. J. Vague de Marseille<sup>1</sup>.

#### 2.1.2 Concepts et méthodes de mesure de la composition corporelle

Les modèles physiologiques d'estimation de la composition corporelle reposent sur la notion de compartiments<sup>2</sup>. Chacun de ces compartiments regroupe des composants corporels qui ont une fonctionnalité commune mais pas forcément un rapport anatomique.

En nutrition clinique, les modèles les plus utilisés sont les modèles à 4 et ceux à 2 et 3 compartiments. Le modèle de référence est celui à 4 compartiments et se divise en : masse cellulaire active (cellules des organes et muscles qui détermine la dépense énergétique), eau extracellulaire (liquides interstitiels et plasma), masse grasse (stocks de triglycérides dans les adipocytes) et masse minérale osseuse. Le modèle à 3 compartiments constitue une représentation simplifiée du précédent modèle et se divise en : masse grasse, masse maigre (regroupement de la masse cellulaire et liquidienne) et contenu minéral osseux. Ce modèle est celui estimé par l'absorptiométrie bi-photonique (*Dual x-ray absorptiometry*, DEXA). Enfin, il existe des modèles simplifiés à 2 compartiments définis par :

- la masse maigre, qui regroupe à la fois le contenu osseux, la masse cellulaire active et les liquides extracellulaires,
- la masse grasse.

Ce type de modèle simplifié est le plus utilisé en épidémiologie.

En conclusion, quel que soit le système de représentation choisi, la graisse sera définie comme : tissu adipeux (modèle anatomique), lipides (modèle biochimique) ou masse grasse (modèle physiologique). Le chapitre suivant permettra de décrire les différentes méthodes de mesure de la composition corporelle dans une perspective de modèle physiologique.

Les méthodes d'estimation de la composition corporelle sont nombreuses et présentent chacune des particularités techniques et opérationnelles, qui s'opposent principalement suivant deux critères distincts : précision de la mesure versus agressivité de la mesure.

**L'absorptiométrie bi-photonique (DEXA)**, consiste à balayer l'ensemble du corps par un faisceau de rayon X à deux niveaux d'énergie et à en mesurer l'atténuation en fonction des tissus traversés. Cette méthode est relativement coûteuse, et surtout utilisable dans le cadre du soin ou de la recherche clinique hospitalière sur de petits échantillons. Cette méthode permet d'obtenir une très bonne précision et reste une méthode intéressante pour l'étude de

la composition corporelle et de ses variations en clinique car elle permet de préciser quel a été le compartiment impliqué dans une perte ou une prise de poids : masse grasse ou masse maigre. Cette technique est peu adaptée aux obésités massives.

Les **méthodes d'imageries** (scanner et IRM) font référence au modèle anatomique et permettent, par exemple, la réalisation de coupes au niveau de la vertèbre L2 pour visualiser le tissu adipeux superficiel (tissu sous-cutané) et profond (péri-viscéral). Cette méthode permet de calculer la surface de tissu adipeux viscéral et sous-cutané (cm<sup>2</sup>) mais ne permet de donner une mesure de la masse grasse en poids.

La mesure de la **densité corporelle** fait référence à un modèle à 2 compartiments en attribuant une densité fixe à chaque compartiment (masse grasse et maigre), qui peut être déterminée par deux techniques différentes : l'hydrodensitométrie et la pléthysmographie. La première technique consiste à plonger les sujets dans un volume d'eau pour en mesurer le volume déplacé, mais cette technique nécessite un équipement adapté et ne peut être utilisée facilement ni en clinique, ni en épidémiologie. La seconde technique consiste à introduire un sujet dans une cabine de volume connu et à mesurer le nouveau volume de cette cabine et d'en déduire la pression. Cette méthode permet une mesure non invasive en quelques minutes.

La méthode de **mesure de l'eau corporelle** repose sur l'utilisation de traceurs stables et permet de calculer le volume de l'eau corporelle totale, pour en déduire la masse grasse (qui ne contient pas d'eau) et la masse maigre (coefficient d'hydratation de 73,2% en moyenne). Cette méthode n'est donc pas valable en situation d'inflation hydrosodée fréquente, dans l'obésité massive, et n'est pas utilisable en routine.

Concernant **l'anthropométrie**, il est possible d'utiliser la méthode des **plis cutanés**. La mesure de l'épaisseur cutanée dans l'évaluation de la composition corporelle repose sur deux hypothèses. D'une part, l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané refléterait une

proportion constante de la masse grasse totale (environ 50 %), d'autre part, les sites choisis pour la mesure représenteraient l'épaisseur moyenne du tissu adipeux sous-cutané. La mesure s'effectue avec un compas spécial (compas de plis type Harpenden) qui exerce une pression standardisée (10 g/mm<sup>2</sup>) quelque soit l'épaisseur de la peau pincée. La technique de mesure consiste à pincer la peau entre le pouce et l'index à 1 cm environ au dessus du site à mesurer, en tirant assez fortement pour éviter de saisir le tissu musculaire sous-jacent. Les 2 branches du compas sont ensuite appliquées de part et d'autre du site à mesurer. Les deux doigts pinçant la peau sont relâchés et l'épaisseur du pli cutané est lue sur le cadran du compas. Les quatre plis cutanés les plus fréquemment mesurés sont : pli cutané tricipital (à mi-hauteur du bras au niveau de la voussure du triceps), pli cutané bicipital (à mi-hauteur du bras au niveau de la voussure du biceps), pli cutané sous-scapulaire (1 cm sous l'angle inférieur de l'omoplate) et pli cutané supra-iliaque (1 cm au dessus de la crête iliaque). A partir de la somme de ces 4 plis cutanés, des tables permettent de déterminer la masse grasse du sujet en tenant compte de l'âge et du sexe. En effet, il a été montré une relation linéaire positive entre le logarithme de la somme de ces 4 plis cutanés et la masse grasse mesurée par une méthode de référence. Les avantages de la technique des plis cutanés résident surtout dans son faible coût, l'absence de risque, la rapidité de la mesure et le fait que les mesures puissent être facilement répétées. Ces mesures sont donc bien adaptées aux études épidémiologiques sur de grands échantillons. Cependant, des erreurs inter-observateurs sont fréquentes, ces indicateurs sont peu adaptés en cas d'obésité massive (difficulté de la mesure) et les troubles de l'hydratation (oedèmes) compliquent l'interprétation des données. Le type de répartition de la graisse pourrait également influencer les résultats.

Enfin, il est aussi possible d'utiliser la méthode de **l'impédancemétrie bi-photonique**<sup>3,4</sup>.

Cette méthode est basée sur la mesure de la résistance des différents tissus hydratés au

passage d'un courant indolore. Le volume hydrique du corps est mesuré, et il est fait l'hypothèse que la teneur hydrique de la masse maigre est de 73,2 %. La masse grasse est alors estimée par soustraction de la masse maigre au poids. La précision de la mesure de la masse grasse est de 0,1%, celle du poids est de 0,1 kg. Par ailleurs, si cette méthode présente tous les avantages d'un outil de mesure utilisable à grande échelle (facile à utiliser, peu chère, indolore), elle en présente toutefois aussi l'inconvénient principal, à savoir une imprécision de la mesure, en raison du caractère indirect de l'estimation de la masse grasse à partir du poids et de la masse hydrique contenue dans la masse maigre.

### **2.1.3 Les marqueurs anthropométriques et la répartition du tissu adipeux**

L'indice anthropométrique le plus simple pour caractériser l'obésité est l'indice de masse corporelle (IMC), qui est calculé comme le poids divisé par la taille élevée au carré ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (Tableau 1)<sup>5</sup>. L'IMC peut être considéré comme une mesure du poids ajustée sur la taille, mais il ne rend compte que partiellement de la composition corporelle et de la répartition du tissu adipeux. Cet indice a été défini sur des bases épidémiologiques afin de dépister les sujets à risque au sein d'une population, mettre en place des stratégies de prévention et débiter la prise en charge médicale si besoin dans un second temps. A l'inverse, les limites de l'utilisation de l'IMC doivent être soulignées. Sur de larges échantillons, la corrélation entre IMC et pourcentage de graisse corporelle est de l'ordre de 0,70 à 0,80<sup>6</sup>. Cependant au niveau individuel, l'IMC ne renseigne qu'imparfaitement sur la composition corporelle (masse grasse, masse maigre) et ne donne pas d'indication sur l'accumulation abdominale de graisse : l'IMC est une mesure de la corpulence globale. Pour un même IMC, la composition corporelle peut varier d'un individu à l'autre et donc être associée à un risque cardiovasculaire différent. A ce titre, il faut souligner que le risque spécifiquement associé à la masse grasse et à la masse maigre est en fait peu connu<sup>7</sup>.

On fait souvent, et implicitement, l'hypothèse que le risque de morbidité et de mortalité associé aux IMC les plus faibles est expliqué par une diminution de la masse maigre, alors que l'augmentation de ces risques en relation avec un IMC élevé est liée à une augmentation de masse grasse. Des résultats récents d'une étude prospective suédoise (étude de Göteborg) ont suggéré que la relation entre mortalité totale et composition corporelle pouvait être modélisée sous forme d'une fonction croissante de la masse grasse et décroissante de la masse maigre<sup>8</sup>.

Tableau 1. Classification du statut pondéral selon l'OMS

Statut pondéral	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Maigreur	< 18,5
Normal	18,5 – 24,9
Surpoids	25,0 – 29,9
Obésité	≥ 30,0
Classe I (obésité modérée ou commune)	30,0 – 34,9
Classe II (obésité sévère)	35,0 – 39,9
Classe III (obésité massive ou morbide)	≥ 40,0

A la suite des travaux suédois du début des années 1980 sur des cohortes d'hommes et de femmes de la ville de Göteborg<sup>9;10</sup>, l'indicateur qui a été le plus utilisé en épidémiologie pour évaluer la répartition du tissu adipeux est le rapport de la circonférence de la taille sur la circonférence des hanches (rapport taille/hanches, RTH) (Tableau 2). Le tour de taille (TT) est mesuré à mi-distance entre le rebord costal inférieur et l'épine iliaque antéro-supérieure sur la ligne médio-axillaire, le tour de hanches correspond à la circonférence la plus large au niveau trochantérien. L'augmentation du RTH est habituellement interprétée comme reflétant une accumulation de graisse préférentiellement dans la région tronco-abdominale.

D'autres mesures ont été utilisées, telles que le rapport de la circonférence iliaque sur celle de la cuisse<sup>11</sup> ou le rapport de plis cutanés du tronc sur ceux des extrémités. Les nombreuses études prospectives publiées dans ce domaine indiquent de façon indiscutable qu'une augmentation du RTH est un facteur de risque, en particulier de la survenue d'événements coronariens. Le développement des techniques d'imagerie médicale (scanner, IRM) appliquées à la mesure de la graisse corporelle a conduit depuis une quinzaine d'années à mettre l'accent sur l'importance de la graisse intra-abdominale qui peut être divisée en graisse péri-viscérale et sous-cutanée. De nombreuses études transversales indiquent que l'augmentation spécifique de la quantité de graisse abdominale viscérale est plus fortement associée aux différentes anomalies du "syndrome métabolique" que la graisse abdominale sous-cutanée.

Ceci contraste avec les nombreuses études publiées avec le RTH, mais peut s'expliquer par les difficultés de mise en oeuvre des techniques d'imagerie sur un grand nombre de sujets. Ces méthodes ne font pas actuellement partie des mesures diffusées en pratique clinique. Il faut souligner que la mesure de la quantité de graisse abdominale viscérale, par exemple par scanner au niveau L4-L5, correspond à l'évaluation d'un dépôt adipeux particulier. Elle n'est pas directement superposable à la notion de répartition du tissu adipeux évaluée par anthropométrie, par exemple par le RTH. De fait, l'examen de la relation entre RTH et graisse abdominale viscérale mesurée par scanner montre une importante dispersion des valeurs autour de la droite de régression, indiquant qu'à une valeur donnée de RTH, peuvent correspondre des valeurs très différentes de graisse abdominale viscérale. En réalité, la mesure du TT est un bien meilleur reflet de la graisse viscérale que le RTH<sup>12</sup>. D'autres études ont aussi tenté de valider ces indicateurs cliniques en comparant différentes méthodes de mesure chez 100 femmes<sup>13</sup>. Dans cette dernière étude, les auteurs ont montré

que la graisse viscérale mesurée par coupes scanner était aussi bien corrélée avec le TT ( $r=0,55$ ,  $p<0,001$ ) que le RTH ( $r=0,54$ ,  $p<0,001$ )<sup>13</sup>. Toutefois la mesure de la graisse sous-cutanée était mal corrélée avec le RTH ( $r=0,13$ ,  $p=0,2$ ) alors que le TT permettait de prendre en compte aussi ce paramètre ( $r=0,58$ ,  $p<0,001$ ). Une autre information importante dans cet article était que l'IMC était moins bien corrélé à la graisse viscérale que les TT et le RTH ( $r=0,35$ ,  $p<0,001$ ), mais en revanche bien mieux corrélé à la graisse sous-cutanée ( $r=0,70$ ,  $p<0,001$ ) ce qui montre que cet indicateur ne permet pas de juger correctement de la répartition du tissu adipeux. Enfin, les auteurs proposent l'utilisation de l'échographie abdominale comme outil de mesure de la graisse viscérale en montrant une bonne corrélation entre les 2 méthodes de mesure.

La signification du RTH en termes de compartiments corporels est l'objet de discussions. En effet, le rapport peut être augmenté du fait d'une augmentation du tour de taille et/ou d'une diminution du tour de hanches. Si on peut effectivement considérer que le tour de taille reflète la graisse abdominale (sans pouvoir distinguer à ce niveau entre compartiment interne et sous-cutané), les éléments osseux et musculaires du bassin interviennent dans les dimensions du tour de hanche. Sur le plan pratique, le RTH reste peu utilisé en clinique. Deux raisons peuvent l'expliquer. D'une part, les deux mesures de circonférence nécessaires pour effectuer le ratio définissant le RTH, si simples soient-elles, sont considérées comme trop contraignantes à réaliser lors d'un examen clinique de durée limitée. D'autre part, il n'existe pas de consensus établi pour définir un seuil de RTH au delà duquel le risque serait augmenté. Il existe ainsi plusieurs seuils dans la littérature, sans qu'il soit toujours possible de savoir précisément comment ils ont été définis (Tableau 3)<sup>5;14;15</sup>.

Tableau 2. Principaux phénotypes anthropométriques d'obésité à risque cardiovasculaire

Indicateur	Mesure	Interprétation
Indice de masse corporelle (IMC, kg/m <sup>2</sup> )	Poids (kg)/[taille (m) <sup>2</sup> ] Poids et taille mesurés	Indicateur de corpulence, permet de définir le statut pondéral Obésité si $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>
Rapport taille/hanches (RTH)	Sujet debout Tour de taille : mi-distance entre le rebord costal inférieur et l'épine iliaque antérosupérieure et sur la ligne médio-axillaire Tour de hanches : circonférence la plus large au niveau trochantérien	Indicateur de répartition du tissu adipeux entre la partie supérieure et inférieure du corps
Tour de taille (cm)	Tour de taille : id. ci-dessus	Indicateur d'adiposité abdominale augmentée si : $\geq 88$ cm chez la femme et $\geq 102$ cm chez l'homme
Diamètre sagittal, (cm)	« Hauteur » abdominale	Indicateur de graisse viscérale

Différents auteurs ont cherché à définir un indicateur anthropométrique associé au compartiment graisseux viscéral, et qui serait utilisable de façon plus simple en pratique que le RTH, pour identifier les sujets à risque cardiovasculaire ou métabolique. Il a été ainsi mis en évidence que la seule circonférence de la taille était mieux corrélée à la graisse abdominale viscérale que le RTH, chez les hommes comme chez les femmes<sup>12</sup>. Différents seuils ont été proposés pour identifier les sujets à risque cardiovasculaire à partir de la mesure du tour de taille (Tableau 4)<sup>15-17</sup>.

Initialement, Lean et al.<sup>17</sup> ont cherché à définir les seuils de tour de taille qui identifiaient le mieux les sujets dont l'IMC était élevé ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, seuil 1 ; ou  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, seuil 2) et/ou dont le RTH était élevé (RTH  $\geq 0,95$  chez les hommes et  $\geq 0,85$  chez les femmes). Deux seuils de tour de taille (seuils 1 et 2) ont ainsi été identifiés, différents pour les hommes et pour les femmes, dont la sensibilité et la spécificité était  $\geq 96\%$ <sup>17</sup>. Les mêmes auteurs ont

ensuite montré, dans un échantillon de la population générale néerlandaise, que la probabilité (odds-ratio) d'avoir au moins un facteur de risque cardiovasculaire (augmentation du cholestérol total, du cholestérol-HDL ou de la pression artérielle) était de 4,6 pour les hommes et 2,6 pour les femmes, avec un tour de taille supérieur au seuil 2, par comparaison avec les sujets de tour de taille inférieur<sup>16</sup>. Ces seuils sont cependant très probablement dépendants de la population dans laquelle ils ont été définis<sup>18</sup>. En se basant sur les relations entre tour de taille et graisse abdominale viscérale mesurée par scanner, Lemieux et al.<sup>15</sup> ont proposé d'autres seuils, différents cette fois en fonction de l'âge, sans tenir compte du sexe. De façon pragmatique, les recommandations françaises pour le diagnostic et le traitement des obésités ont choisi des valeurs seuils de 100 cm chez l'homme et 90 cm chez la femme<sup>19</sup>.

Il faut insister sur le fait que si le tour de taille paraît mieux corrélé à la quantité de graisse abdominale viscérale que le RTH, le tour de taille est également bien corrélé à la quantité de graisse abdominale sous-cutanée. Le tour de taille est donc un élément clinique simple et certainement utile mais il reste un indicateur de l'accumulation globale de graisse abdominale. En clinique, la mesure du tour de taille apparaît particulièrement utile chez les sujets dont l'IMC est compris entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>. Chez les sujets dont l'IMC est supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup>, le tour de taille est supérieur aux seuils définis ci-dessus, dans une majorité de cas, et perd donc en partie son intérêt.

D'autres mesures anthropométriques que le tour de taille seraient mieux corrélées au compartiment graisseux abdominal viscéral que le tour de taille seul, comme par exemple le diamètre sagittal<sup>20</sup>. Le diamètre sagittal correspond à la mesure de la « hauteur » abdominale mesurée latéralement avec un pied à coulisse ou une toise pédiatrique. Des résultats récents ont montré des associations positives entre le diamètre sagittal et la mortalité d'origine cardiaque<sup>21</sup> et le risque de mort subite<sup>22</sup>, chez les hommes issus de

l'Etude Prospective Parisienne. Les conditions de la mesure du diamètre sagittal ne sont cependant pas standardisées actuellement et il n'existe pas de seuil reconnu permettant de définir les niveaux pathologiques de cet indicateur.

Tableau 3. Définition de l'adiposité abdominale en fonction du rapport taille/hanche

Etudes	Seuils	
	Hommes	Femmes
Etude de Göteborg (1984) <sup>9;10</sup>	≥ 1,0	≥ 0,80
Bray G (1987) <sup>14</sup>	≥ 1,0	≥ 0,90
Lemieux S et al. (1996) <sup>15</sup>	≥ 0,94	≥ 0,88
Organisation Mondiale de la Santé (1997) <sup>5</sup>	≥ 1,0	≥ 0,85

Tableau 4. Définition de l'adiposité abdominale en fonction du tour de taille (TT)

Auteurs/étude	Seuils	
	Hommes	Femmes
Lean M et al. (1995) <sup>16;17</sup>	Seuil 1 : ≥ 94 cm	Seuil 1 : ≥ 80 cm
	Seuil 2 : ≥ 102 cm	Seuil 2 : ≥ 88 cm
Lemieux S et al. (1996) <sup>15</sup>	Avant 40 ans : ≥ 100 cm	id. Hommes
	Après 40 ans : ≥ 90 cm	id. Hommes
Recommandations françaises (1998) <sup>19</sup>	≥ 100 cm	≥ 90 cm

### **2.1.3 Epidémiologie**

Dans la population adulte, selon les études françaises fournissant des données sur la période 1997 – 2003, la prévalence du surpoids (obésité incluse) est comprise entre 30 % et 40 %, et celle de l'obésité de 10 % à 12 %. Les études disposant de données répétées permettent d'observer une augmentation de ces prévalences, notamment de l'obésité, sur la période étudiée, sans qu'un infléchissement de cette tendance ne puisse être décelé. Deux natures de données différentes peuvent être utilisées pour fournir des données de prévalence : les données déclarées et les données réellement mesurées (Tableau 5).

Tableau 5. Données anthropométriques chez l'adulte dans différentes études épidémiologiques

	Année de recueil	Sexe, Age (ans)	Obésité (IMC)		Obésité abdominale *	
			m (d.s.)	Surpoids (%)	Obésité (%)	RTH (%)
<i>Données déclarées</i>						
GAZEL	1994-1997	H ≥ 40	26,2 (3,2)			
		F ≥ 40	23,7 (3,8)			
	2002-2003	H 45-64	26,3 (3,3)	51,0	12,1	
		F 45-64	24,6 (4,2)	26,9	10,6	
INCA	1998-1999	H > 18		34,9	8,6	
		F > 18		23,0	7,1	
Obépi	1997	H ≥ 15		35,3	8,4	
		F ≥ 15		22,3	7,9	
	2000	H ≥ 15		36,7	9,8	
		F ≥ 15		22,7	9,5	
	2003	H ≥ 15		37,4	11,4	
		F ≥ 15		23,7	11,3	
<i>Données mesurées</i>						
SU.VI.MAX	1995-96	H ≥ 40	25,6 (3,2)	44,8	9,1	33,6
		F ≥ 35	23,5 (4,0)	19,3	7,1	28,1
	1998-99	H ≥ 40	25,8 (3,2)	48,2	9,6	31,6
		F ≥ 35	23,8 (4,1)	20,6	7,9	28,7
	2001-02	H ≥ 40	26,1 (3,4)	50,0	11,4	35,1
		F ≥ 35	24,2 (4,3)	24,1	9,4	47,9
Cetaf	2001	HF 16-30		21,0	5,6	
CES-Cnamts-Cetaf	1998	H 20-99	25,4 (3,8)	40,4	11,3	26,3
		F 20-99	24,6 (5,0)	24,4	13,5	37,0
	1999	H 20-99	25,4 (3,9)	40,3	11,4	26,4
		F 20-99	24,6 (5,0)	24,2	13,7	37,4
	2000	H 20-99	25,5 (3,9)	41,0	11,8	28,0
		F 20-99	24,8 (5,0)	25,2	14,3	39,4
	2001	H 20-99		41,3	12,2	28,3
		F 20-99				

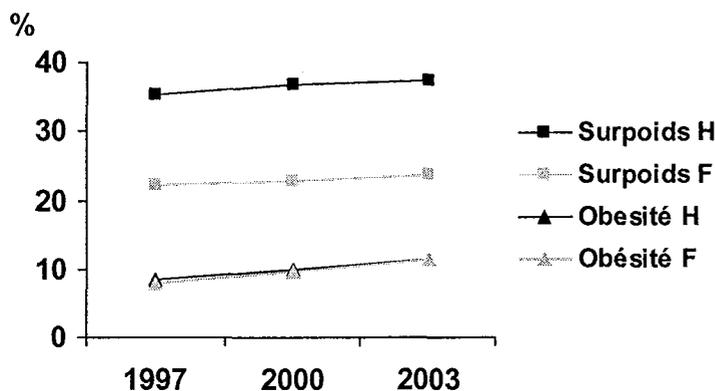
\* Seuils de RTH : ≥ 0,80/0,95 pour SUVIMAX et le Cetaf.

Il convient de noter que les études utilisant des données déclarées conduisent généralement, à représentativité équivalente, à une sous-estimation par rapport aux études utilisant des données mesurées.

## Données déclarées

- L'enquête *ObEpi* a recueilli avec une même méthodologie en 1997, 2000 et 2003 des données anthropométriques sur un large échantillon représentatif de la population française (Figure 1). Chez les plus de 15 ans, entre 1997 et 2003, l'augmentation moyenne du poids a été de 1,7 kg, soit une augmentation de l'IMC de 0,1 kg/m<sup>2</sup>/an. L'augmentation relative de l'obésité depuis 1997 est en moyenne de + 6,3 % par an (8,2 % en 1997 à 11,3 % en 2003). La prévalence du surpoids (obésité non incluse) est passée de 28,5 % en 1997 à 30,3 % en 2003. Si l'obésité semble toucher les hommes et les femmes dans des proportions équivalentes, le surpoids était en revanche plus fréquemment observé chez les hommes que chez les femmes. La description de la population a montré que la prévalence de l'obésité augmentait inversement avec le niveau d'éducation, quelle que soit la catégorie socioprofessionnelle.

Figure 1 : Prévalences du surpoids et de l'obésité dans l'enquête ObEpi



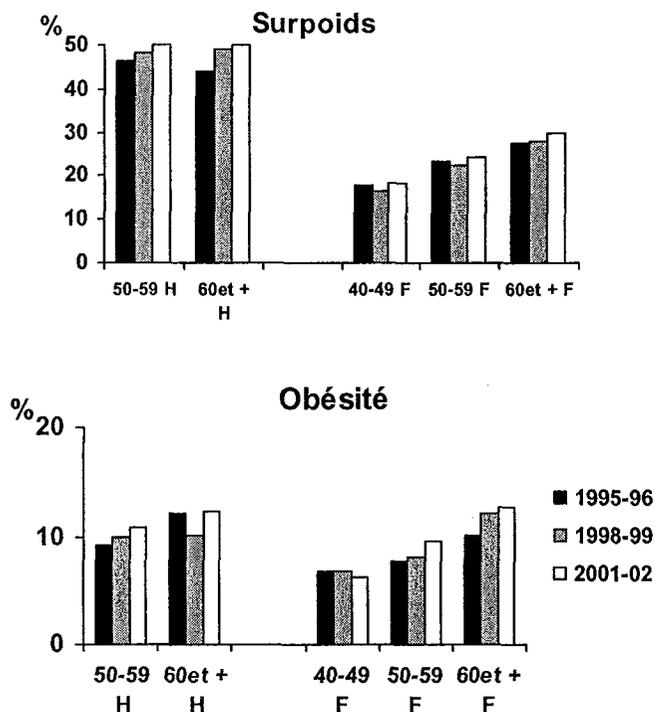
Une des originalités de cette étude est de fournir des données de prévalence sur l'obésité des sujets âgés de 65 ans et plus (n = 5127 en 2003). La prévalence du surpoids (obésité non incluse) et de l'obésité dans cette tranche d'âge et dans les deux sexes était estimée respectivement à 42,0 % et 15,4 %, ce qui était plus élevé que dans le reste de la population de cette étude.

- L'étude *INCA* permet d'estimer la prévalence du surpoids et de l'obésité sur un échantillon de 1746 personnes réparties dans la France entière. En 1998-1999, au sein de cette étude la prévalence du surpoids était de 34,9% chez les hommes et 23,0% chez les femmes. La prévalence de l'obésité était respectivement de 8,6 % et 7,1%. Dans les deux sexes, les prévalences de surpoids ou de l'obésité les plus élevées concernaient les plus de 60 ans.

### **Données mesurées**

- Les données anthropométriques mesurées dans l'étude *SU.VI.MAX* ont montré une augmentation de la prévalence du surpoids (obésité non incluse) entre 1995-1996 (30 %) et 2001-2002 (35 %). La prévalence de l'obésité est quant à elle passée de 8 % en 1995-1996 à 10% en 2001-2002. Ces variations sont à mettre en relation au moins en partie avec le vieillissement de la cohorte. Cependant, cette tendance restait vraie à âges équivalents dans la plupart des tranches d'âge étudiées dans *SU.VI.MAX* (Figure 2). Globalement, la proportion de sujets en surpoids était plus élevée chez les hommes que chez les femmes, tandis que l'obésité les touchait de façon équivalente.

Figure 2. Évolution de la prévalence du surpoids et de l'obésité dans l'étude SU.VI.MAX.



- Les données anthropométriques issues des examens périodiques de santé dans les centres d'examen de santé (CES) de la CNAMTS ont été analysées en fonction de l'âge et du sexe sur la période 1998-2002. Dans cette population, la prévalence du surpoids était de 40,7 % chez les hommes et de 24,7 % chez les femmes sur la période considérée. La proportion de sujets en surpoids augmentait avec l'âge jusqu'à 80 ans puis diminuait quel que soit le sexe. La proportion de sujets en surpoids était plus importante chez les hommes que chez les femmes, en particulier chez les plus jeunes. La prévalence de l'obésité était de 11,8 % chez les hommes et de 14,1 % chez les femmes. Une augmentation de la proportion de sujets obèses était observée jusqu'à l'âge de 70 ans, puis diminuait après 80 ans quel que soit le sexe.

Concernant le reste du monde, différentes données montrent que la prévalence de l'obésité a augmentée de 10 à 40% durant la dernière décennie en Europe<sup>23</sup>. Actuellement, la prévalence est estimée entre 10 et 27% chez les hommes et jusqu'à 38% chez les femmes. Dans certains pays d'Europe, plus de 50% de la population adulte est en surpoids, et la combinaison du surpoids et de l'obésité (IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) peut dépasser la prévalence retrouvée aux USA, comme en Finlande, Allemagne, Grèce, Chypre, République Tchèque, Slovaquie et Malte.

Tableau 6. Prévalence de l'obésité et du surpoids en Europe (IMC, kg/m<sup>2</sup>)<sup>23\*</sup>

	Années	Hommes, %		Femmes, %	
		IMC $\geq$ 30	IMC $\geq$ 25	IMC $\geq$ 30	IMC $\geq$ 25
Allemagne	2002	22,5	75,4	23,3	58,9
Finlande	1997	19,8	67,8	19,4	52,4
Grèce	1994-8	27,5	<b>78,6</b>	38,1	<b>74,7</b>
Hollande	1998-2002	10,4	53,9	10,1	38,6
Irlande	1997-99	20,1	66,4	15,9	48,4
Italie	1999	9,5	50,5	9,9	35,6
Royaume-Uni	2003	22,2	65,4	23,0	55,6

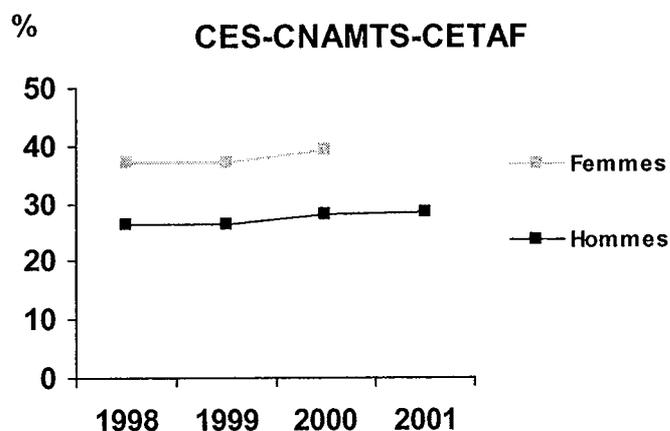
\* Données mesurées, sauf pour l'Italie où les données sont déclaratives.

En 2001, des données obtenues à partir d'un échantillon aléatoire téléphonique de 195 000 adultes américains, ont permis de montrer que la prévalence de l'obésité était de 21% , ce qui représente une augmentation de 74% depuis 1991<sup>24</sup>. La prévalence du surpoids était de 65,9% chez les hommes et de 49,9% chez les femmes.

## Obésité abdominale

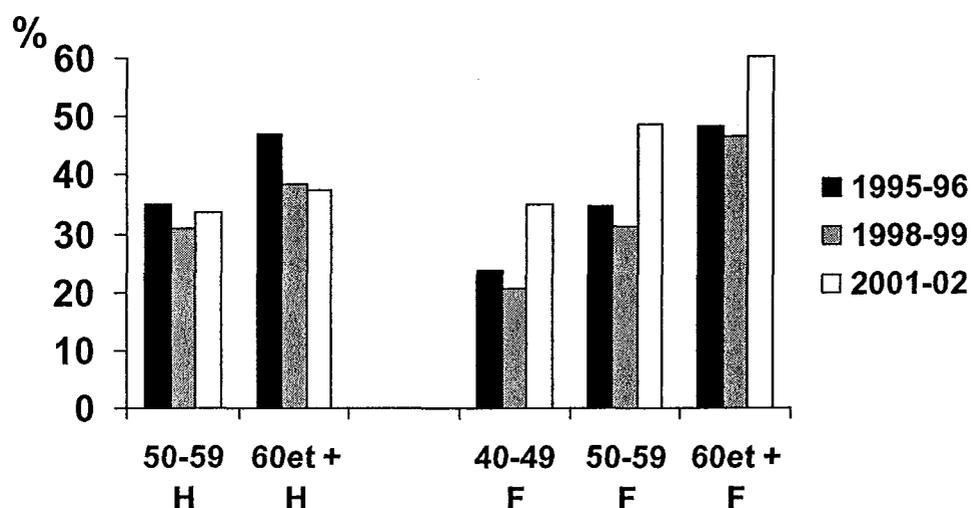
Concernant l'obésité abdominale, beaucoup moins de données sont disponibles en France en comparaison à l'obésité globale estimée par l'IMC. La prévalence de l'obésité abdominale, mesurée par le RTH ( $>0,95$  chez les hommes et  $> 0,80$  chez les femmes), est estimée à 30 % dans la population française. Elle semble stable chez les hommes entre 1997 et 2002, mais semble avoir augmenté nettement chez les femmes. D'après les données recueillies dans les Centres d'Examen de Santé (CNAMTS – Cetaf), une obésité abdominale était observée chez environ 30 % des hommes et chez 40 % des femmes entre 1998 et 2001 (Figure 3). Le rapport taille/hanche augmentait avec l'âge chez les hommes jusqu'à 70 ans et chez les femmes sans interruption. Entre 1998 et 2002, le pourcentage d'individus présentant une obésité abdominale a augmenté dans la plupart des classes d'âge et dans les deux sexes.

Figure 3 : Prévalence de l'obésité abdominale selon le rapport tour de taille / tour de hanches d'après les données issues des CES (CNAMTS-Cetaf).



Dans l'étude SU.VI.MAX, environ 30 % des sujets (33,6 % chez les hommes et 28,1% chez les femmes) présentaient une obésité abdominale lors des bilans de 1995-1996 et 1998-1999. En 2001-2002, cette proportion a augmenté (43 %) notamment chez les femmes (Figure 4).

Figure 4 : Évolution de la prévalence de l'obésité abdominale (RTH) dans l'étude SU.VI.MAX



En utilisant le tour de taille comme indicateur, les données de l'étude OBEPI ont montré que la prévalence de l'obésité abdominale ( $\geq 90$  et  $100$  cm, respectivement chez les femmes et hommes) était de 27,2% sur l'ensemble de la population française et augmentait jusqu'à 46,2% chez les 65 ans et plus. En Europe, le tableau ci-dessous montre que cette prévalence est la plus forte dans le sud de l'Europe<sup>25-27</sup>. Aux USA, des données récentes montrent que cette prévalence est très élevée (46%)<sup>28</sup>. Par ailleurs, l'analyse au sein de l'étude NHANES de l'évolution de la prévalence entre les périodes 1988-94 et 1999-2000 a permis de montrer une augmentation de +28% et +18% chez les hommes et les femmes<sup>28</sup>.

Tableau 7. Prévalence de l'obésité abdominale en Europe et aux Etats-Unis\*

	Années	Age, ans	Prévalence, %
Allemagne	1994-95	25-74	20,3
Espagne	1997-98	18-74	34,7
Hollande	1993-97	20-59	18,2
Italie	1998	35-74	31,5
Royaume-Uni	2000-01	19-64	27,5
Etats-Unis	1999-2000	≥ 20	46,0

\* Tour de taille  $\geq 102/88$  cm, respectivement chez les hommes et femmes, excepté pour l'Allemagne ( $>103/92$  cm)

En conclusion, la revue de la littérature nous montre que, comme dans le reste des pays industrialisés et des pays en développement, la prévalence de l'obésité en France est, depuis quelques années, en augmentation dans tous les segments de la population. Cette augmentation a des conséquences sur l'état de santé de la population, mais aussi sur le système de soin. En effet, des estimations ont montré que l'obésité représentait 2% des dépenses de santé, soit 1,8 milliard d'euros en France<sup>29</sup>. Enfin, compte tenu de la prévalence actuelle chez les enfants et des simulations qui prévoient une augmentation pour les années à venir, en l'absence d'une réelle politique de santé publique, la prévalence de l'obésité va continuer à augmenter de manière importante<sup>30,31</sup>.

## **2.2 Adiposité et risque cardiovasculaire**

### **2.2.1 Morbi-mortalité cardiovasculaire**

Depuis les années 1980, il a été montré que l'obésité définie par l'IMC était associée à une augmentation de la mortalité et du risque cardiovasculaire. Il a été montré que ce risque dépendait, en partie, de l'effet de l'obésité sur les facteurs de risque cardiovasculaires connus (dyslipidémies, hypertension artérielle, diabète...) mais aussi d'un effet sur les nouveaux marqueurs de risque de découverte récente (thrombotiques, inflammatoires...).

Les complications cardiovasculaires de l'obésité sont en effet nombreuses : HVG, insuffisance cardiaque, HTA, coronaropathie, pathologies thrombo-emboliques... Le développement des complications cardiovasculaires dépend non seulement du degré d'excès de poids, mais aussi du gain de poids au cours de la vie, de la répartition du tissu adipeux, des facteurs de risque vasculaire souvent associés et des conséquences de la sédentarité (inactivité physique). Les mécanismes en cause sont complexes et intriqués avec intervention de facteurs hémodynamiques et métaboliques<sup>32</sup>. Les adaptations hémodynamiques sont déterminées par les modifications de la composition corporelle entraînant un état d'hypervolémie qui va mettre à l'épreuve le cœur du sujet obèse. Quand ces adaptations sont dépassées, se développe une HVG dans le cadre d'une cardiomyopathie spécifique de l'obésité. Chez les patients obèses massifs, le retentissement respiratoire (SAS, hypoventilation alvéolaire) aggrave encore la situation cardio-vasculaire. Un aspect très discuté est celui de l'existence d'un effet direct de la corpulence sur le développement de la maladie coronarienne, indépendamment des autres facteurs de risque<sup>33;34</sup>. Quoiqu'il en soit, de nombreuses études prospectives avec un suivi prolongé ont mis en évidence un lien direct entre l'adiposité globale et le risque coronarien<sup>10;35-44</sup>. En

particulier, l'étude de Framingham et celle des infirmières américaines (Nurses' Health Study), ont mis en évidence un effet indépendant, bien que modeste, de la corpulence dans l'augmentation du risque d'événements coronariens. Dans l'étude de Framingham<sup>41</sup>, 5209 hommes et femmes ont été suivis pendant 26 ans. Dans la tranche d'âge inférieure à 50 ans, en comparant les sujets dont le poids relatif était > 130 % au poids idéal avec ceux de poids relatif < 110 %, l'incidence des événements coronariens était multiplié par 2,4 chez les femmes et par 2 chez les hommes. Après ajustement sur l'âge, la pression artérielle systolique, la cholestérolémie, le tabagisme, l'intolérance au glucose et la présence sur l'ECG d'une HVG, le poids relatif restait significativement associé à la mortalité coronarienne chez les hommes et les femmes. Dans la Nurses'Health Study<sup>34</sup>, 115 856 femmes âgées de 30 à 55 ans ont été suivies pendant 8 ans. En tenant compte de l'âge, du tabagisme, des antécédents familiaux coronariens précoces, du statut ménopausique et de la prise d'un traitement hormonal substitutif, le risque relatif d'événements coronariens (infarctus du myocarde non mortels et décès d'origine coronarienne) était de 3,6 (IC 95% : 2,96-4,29) pour les sujets avec un IMC à l'inclusion  $\geq 29 \text{ kg/m}^2$  par rapport à ceux dont l'IMC était  $< 21 \text{ kg/m}^2$ . Ce même risque relatif était réduit à 1,9 mais restait significatif en prenant en compte la présence du diabète, de l'HTA et de l'hypercholestérolémie. Une autre analyse de cette étude, avec un suivi de 14 ans, a montré que la prise de poids à l'âge adulte était également un facteur prédictif du risque coronarien, et ce même pour des niveaux d'IMC considérés comme "souhaitables" selon les recommandations internationales actuelles (18 à 25  $\text{kg/m}^2$ )<sup>44</sup>.

La relation entre l'adiposité abdominale et le risque cardiovasculaire a été décrite dans de nombreuses études épidémiologiques. Les complications cardio-métaboliques associées à l'obésité viscérale (hypertension artérielle, diabète de type 2 et dyslipidémie athérogène) seraient en partie responsables de l'augmentation du risque cardiovasculaire. Une récente

analyse de l'étude transversale NHANES, réalisée à deux périodes (1988-94 puis 1999-2000), montre que la prévalence de l'obésité abdominale aux USA est passée de 29,5% à 36,9% chez les hommes et de 46,7% à 55,1% chez les femmes, soit une augmentation respective de 28% et 18%<sup>28</sup>. A ce titre, en dehors de la définition américaine du syndrome métabolique définie par le NCEP-ATP III<sup>45</sup>, l'organisme international dédié au diabète (International Diabetes Foundation) a proposé une nouvelle définition dans laquelle le rôle du TT devient prépondérant (=TT et 2 facteurs parmi la liste : élévation des TG, de la glycémie ou de la PA, baisse du HDL-cholestérol). Compte tenu de l'importance du TT dans la définition du syndrome métabolique, on comprend que sa prévalence et celle des complications associées soient en augmentation. Des données de l'étude des infirmières américaines (Nurse's Health study) ont montré que, sur un total de 43 591 femmes suivies pendant 8 ans, le risque de diabète de type 2 augmentait de manière linéaire avec le TT<sup>46</sup>. Par exemple, le 10<sup>e</sup> percentile de la distribution (TT=92 cm) augmentait le risque de 5 fois (OR, IC95% : 5,1, 2,9-8,9) par rapport au groupe de référence (TT=67 cm). De façon plus complète, une analyse sur la cohorte San Antonio Heart Study a montré que le TT était aussi prédictif de la survenue du SM lui-même, et ceci que les sujets soient obèses ou normo-pondéraux<sup>47</sup>. Dans cette étude, le SM était défini comme la présence d'une dyslipidémie, d'un diabète ou d'une hypertension artérielle, et non pas avec les critères habituels définis par le NCEP ou par l'OMS. Par ailleurs, le TT n'était pas pris en compte dans cette définition. Pour compléter cette approche du risque CV, Isomaa et al. ont montré sur une cohorte de plus de 3 600 sujets en Finlande et Suède suivis pendant 6,9 ans que les sujets avec un SM, suivant la définition de l'OMS, avaient un risque 2 à 3 fois supérieur de faire une coronaropathie, un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral<sup>48</sup>. De manière tout aussi importante, les auteurs de l'étude cas-témoins multicentrique INTERHEART sur l'infarctus du myocarde dans 52 pays (n=29972) ont montré que

l'adiposité abdominale mesurée par le RTH faisait partie des facteurs de risque majeurs d'infarctus<sup>49</sup>. Les autres facteurs de risque étaient le taux de lipides sanguins, le tabac, le diabète, l'hypertension artérielle, les facteurs psychosociaux et la consommation d'alcool. A l'inverse, les facteurs protecteurs étaient la consommation de fruits et légumes et l'activité physique. La stabilité de ces résultats sur l'ensemble des pays étudiés, dans les deux sexes et quel que soit l'âge, est intéressante car elle renforce le rôle indépendant de l'adiposité abdominale sur le risque de coronaropathie. Les données longitudinales de l'essai HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) ont confirmé le caractère prédictif du TT sur le risque CV (critère composite composé des événements et de la mortalité cardiaques et de l'infarctus du myocarde)<sup>50</sup>. Enfin, les données de l'Enquête Prospective Parisienne (EPP), cohorte de 7608 hommes policiers suivis pendant 15 ans, ont permis de montrer le caractère délétère du diamètre sagittal (DS) sur la mortalité d'origine cardiaque<sup>21</sup>. Cette étude a aussi montré le caractère délétère de l'association entre le DS et le risque de mort subite chez les hommes<sup>22</sup>. En comparaison avec les sujets avec un  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$  et avec un DS dans le 1<sup>er</sup> tertile, le risque relatif de mort subite était de 3,0 (IC 95%, 1,3-6,9) si l'IMC était normal, et de 1,9 (1,0-3,9) en cas de surpoids ou obésité.

### **2.2.2 Association avec des marqueurs intermédiaires du risque : structure et fonction artérielle des gros vaisseaux**

Depuis quelques années, le développement de techniques d'exploration non invasives des vaisseaux a suscité un essor considérable de la recherche épidémiologique dans le domaine cardio-vasculaire. L'évaluation non invasive de l'atteinte artérielle précoce repose actuellement sur la détection échographique des plaques d'athérome et sur les mesures échographiques de l'épaisseur intima plus media (EIM) et de la lumière artérielle. De plus, la mesure de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) carotido-fémorale apporte une estimation

de la rigidité artérielle, probable marqueur précoce d'une atteinte pré-clinique. La simplicité et la bonne reproductibilité de ces mesures expliquent qu'elles soient devenues, ces dernières années, un outil privilégié de la recherche épidémiologique dans le domaine cardio-vasculaire.

L'éjection du sang du ventricule gauche vers l'aorte entraîne des pulsations de flux, de pression et de diamètre tout au long de l'arbre artériel. Habituellement, le pouls désigne l'onde de pression artérielle qui peut être palpée au niveau des troncs artériels périphériques. La pulsatilité artérielle est dépendante, certes, de la contraction ventriculaire, mais aussi des propriétés artérielles et artériolaires. L'onde de pression est propagée tout au long de l'arbre artériel à une vitesse qui dépend des propriétés géométriques et élastiques du mur artériel et de la densité du sang. Les propriétés du mur artériel, son épaisseur et sa lumière, sont donc les déterminants majeurs de la vitesse de l'onde pulsatile. La méthode de mesure la plus couramment employée comporte des capteurs mécanographiques placés à deux sites superficiels d'un axe artériel dont le trajet est supposé rectiligne (carotido-fémoral, carotido-radial, fémoro-tibial). Le premier capteur est placé au niveau du premier site et le second au niveau du deuxième site. Les deux ondes sont enregistrées simultanément sur un enregistreur dont la vitesse de défilement doit permettre une détermination optimale du temps de transit (intervalle de temps qui sépare les deux pieds des deux ondes). La distance parcourue par l'onde de pression est celle qui sépare les deux capteurs ; elle est mesurée à l'aide d'un ruban métrique au niveau de la peau. La mesure est réalisée chez un sujet en décubitus dorsal, au repos

depuis quelques minutes pour atteindre un niveau de base stable. Actuellement, il existe une mesure automatisée, le "Complior" dont le programme informatique permet un calcul quasi-instantané. La vitesse de l'onde de pouls est positivement corrélée à de nombreux facteurs physiopathologiques, hémodynamique ou biochimiques, à savoir principalement : l'âge, la PA, la fréquence cardiaque, la fonction rénale et le sexe masculin. Concernant la relation avec la PA, plus la pression intra-artérielle est élevée (pression de distension de l'artère) plus la paroi artérielle est distendue et rigide, donc la vitesse de l'onde du pouls élevée.

Plusieurs travaux ont montré que certains paramètres anthropométriques étaient positivement associés aux paramètres structuraux carotidiens, en majorité dans des populations de sujets obèses. En particulier, certaines études ont montré qu'une répartition abdominale de la graisse (augmentation du RTH ou du TT), était associée au développement de pathologies athérosclérotiques. En effet, plusieurs études ont mis en évidence une association significative entre l'épaisseur-intima-média et l'IMC<sup>51-66</sup>. En revanche, quelques études seulement ont analysé les relations entre la composition corporelle et la structure carotidienne<sup>59;65;67;68</sup>. Une analyse transversale de l'étude Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study (AGHLS) n'a pas retrouvé d'association entre la masse grasse (mesurée par DEXA) et l'EIM<sup>65</sup>. Trois précédentes études japonaises avaient établi une association entre la graisse sous-cutanée, la graisse viscérale et l'EIM<sup>59;67;68</sup>.

De la même façon, l'analyse des relations entre la répartition du tissu adipeux et la structure carotidienne a été menée dans quelques études<sup>53;55;59;61;65</sup>. Une association positive entre l'EIM et le TT<sup>59</sup>, ou le RTH<sup>53;55;59</sup>, a été observée dans certaines, mais pas dans toutes ces études. La relation entre la variation des paramètres anthropométriques et carotidiens a

été étudiée dans deux cohortes différentes portant sur des hommes et des femmes, en majorité en surpoids ou obèses (ARIC)<sup>52;57;58</sup> et sur des hommes de poids normal (KHID)<sup>55</sup>. Stevens et al.<sup>57</sup> ont étudié l'effet de la variation du poids sur une mesure finale de l'EIM dans la cohorte ARIC auprès de 13 282 sujets issus de la population générale. La durée de suivi était définie comme celle entre l'inclusion et l'âge de 25 ans, soit un suivi « théorique » de 20 à 39 ans en fonction des sujets. La variation du poids entre ces deux dates était positivement associée à l'EIM carotidienne mesurée en fin d'étude. La relation entre la variation de l'IMC et celle de l'EIM a aussi été étudiée et ne confirme pas les résultats observés avec le poids seul<sup>58</sup>. Les auteurs insistent sur la nécessité d'un plus large intervalle de temps et le besoin d'une étude associant aussi des sujets de poids normal. Une autre analyse de la cohorte ARIC n'a pas retrouvé d'association entre l'IMC mesuré à l'inclusion et la variation de l'EIM, sur une période de 3 à 9 ans suivant l'inclusion<sup>52</sup>. En conclusion, au sein de la cohorte ARIC<sup>52;57;58</sup>, une association significative est constamment retrouvée en analyse transversale entre les paramètres anthropométriques et carotidiens, mais ces résultats ne sont pas confirmés dans une approche longitudinale. Au sein de l'étude KHID (Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor), il était observé une augmentation significative de la variation de l'EIM et de l'épaisseur de la plaque avec l'augmentation de tertiles de RTH ou de TT après 4 ans de suivi<sup>55</sup>.

Karason et al. ont étudié l'effet de la perte de poids par chirurgie gastrique sur l'EIM chez 20 obèses issus de l'essai SOS (Swedish Obese Subjects Study)<sup>62</sup>. Après 4 ans de suivi, une perte de 22 kg en moyenne était observée dans le groupe traité par chirurgie et aucune perte de poids dans le groupe témoin pris en charge par des moyens médicaux. Le taux de progression de l'EIM du groupe chirurgical était significativement plus faible que celui du groupe contrôle. Une autre étude a confirmé ces résultats à partir d'un sous-échantillon de 94 sujets issus du groupe placebo de l'essai de prévention secondaire MARS (Monitored

Atherosclerosis Regression Study) qui testait l'effet d'un hypolipémiant sur le taux de progression de l'EIM<sup>63</sup>. Enfin, une troisième étude a montré que l'EIM du bulbe carotidien était significativement plus faible chez les 22 femmes obèses qui avaient suivi un régime hypocalorique combiné à l'activité physique et qui avaient maintenu leur perte de poids (réduction de l'IMC de 16%) après 8 mois de suivi, en comparaison à celles dont le poids avait été repris<sup>64</sup>. Ces trois dernières études présentent toutefois quelques limites, à savoir : l'absence de randomisation, le nombre important de perdus de vue (> 50 %) et la petite taille des échantillons.

Enfin, concernant la relation entre les marqueurs anthropométriques et la survenue de plaques carotidiennes, les études disponibles à ce jour n'ont pas retrouvé de relation entre l'IMC et la présence de plaques<sup>61;69;70</sup>. Seule une étude a retrouvé une relation significative positive entre le tour de taille et la survenue des plaques carotidiennes après 4 ans de suivi<sup>55</sup>.

La vitesse de l'onde de pouls (VOP) a été montrée comme étant positivement associée au TT dans une seule<sup>71</sup> des 2 études disponibles<sup>65;71</sup>. Une récente analyse transversale de l'Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study a montré que la masse grasse localisée dans la partie supérieure du corps, et plus précisément sur le tronc, était positivement associée à la VOP, alors que la masse grasse et la masse maigre totales, aussi estimées par DEXA, avaient un effet protecteur sur la VOP<sup>71</sup>. Dans l'étude HEALTH-ABC (Health Aging and Body Composition), la VOP était significativement associée à la graisse viscérale estimée par scanner, même après ajustement sur le poids<sup>72</sup>. La seule étude longitudinale publiée à ce jour sur ce sujet (Cardiovascular Health Study) a montré qu'il existait une relation significative et positive entre l'IMC, le TT et la graisse abdominale (DEXA) mesurés à l'inclusion, avec la VOP après 4 ans de suivi<sup>68</sup>. La relation entre la VOP et le TT était, chez les femmes, la seule association significative qui persistait, après

ajustement sur l'âge, la pression artérielle systolique, les triglycérides, la fréquence cardiaque, la prise d'anti-hypertenseurs et le niveau d'activité physique.

En conclusion, les études épidémiologiques disponibles sont en majorité basées chez des sujets en majorité en surpoids ou obèses. Peu d'études portent sur des populations de poids normal, après exclusion des sujets avec un antécédent d'événement cardiovasculaire. Par ailleurs, peu d'études ont mesuré de manière simultanée les marqueurs d'athérosclérose (EIM et plaques) et de rigidité artérielle (VOP) sur une même population. Il reste à déterminer quelles sont les paramètres anthropométriques pour lesquels la relation est la plus forte, en faisant l'hypothèse que le tour de taille est le marqueur le plus fortement associé, compte tenu du rôle de l'adiposité abdominale et de l'insulinorésistance dans la genèse des pathologies cardiovasculaires. Enfin, la question qui reste consiste à déterminer si le syndrome métabolique est associé à un profil défavorable des marqueurs carotidiens et quel est le mécanisme par lequel passe cette relation.

Tableau 8. Synthèse des études sur les relations entre les marqueurs anthropométriques et la structure ou la fonction carotidienne

	Type	N	Age (ans)	IMC	EIM	VOP	Plaques
Tanno-Sobetsu study <sup>73</sup> (Hôpital Japon)	T	232, H	65,2 ± 9,5	23,0-25,0		IMC : NS <sup>a</sup>	
Bruneck study <sup>74</sup> (Italie)	L	888, H-F	40-79	24,1-26,6			TT : NS <sup>b</sup>
Amsterdam study <sup>65</sup>	T + L	336, H-F	36	23,4-24,7	IMC, MG, TT-Σ plis, DEXA : NS <sup>c</sup> Tertiles BMI : NS <sup>c</sup> Tertiles TT : p=0.04 <sup>c</sup> BMI - Σ plis : p<0.05	IMC <sup>d</sup> - MG <sup>d</sup> - TT <sup>e</sup> - Σ plis : NS MG, MM : -0,38/0,39 (p<0.01) <sup>d</sup> Dexa : 0,25 (p<0.05) <sup>f</sup>	
Obèses USA <sup>75</sup>	T	52, H-F	20-70	27-49		IMC : 0,27 (p<0.001) <sup>g</sup> MG Foie (dexa) : 0,11 (p<0.01) <sup>g</sup>	
Progetto-Atena study (Italie) <sup>53</sup>	T	310, F	54-55	23,0-33,8	IMC : 0,007 (p=0,003) <sup>h</sup> RTH : 0,41 (p=0,006) <sup>h</sup>		
Noir-américains USA <sup>71</sup> (2 groupes d'âge)	T	363, H-F	20-40 41-70	17,4-48,0		IMC : 0,21-0,26 (p<0,004) <sup>i</sup> TT : 0,24-0,27 (p=0,001) <sup>i</sup> TH : 0,19-0,24 (p=0,002) <sup>i</sup> RTH : 0,19-0,23 (p<0,01) <sup>i</sup> MG abdo visc : 0,11 (p<0,001) <sup>j</sup> Idem avec %MG et MG totale	
Health ABC <sup>72</sup>	L	2488, H-F	74	?			
LA atherosclerosis study <sup>60</sup>	L	573, H-F	48,8-51,5	27,2-28,5	IMC : 0,44 (p<0.01) <sup>k</sup> Diamètre Sagittal ou transverse : NS		
KIHD <sup>55</sup> (Finlandais)	L	774, H	42-60	24,2-29,0	TT : NS RTH : 0,09 (p=0.02) <sup>l</sup>		TT : 0,15 (p=0.003) <sup>l</sup> RTH : 0,11 p=0.005) <sup>l</sup>
Service médecine USA <sup>61</sup>	T	114, H-F	50,0-56,9	24,8-29,4	RTH : 0,81 (p<0,001) <sup>m</sup>		
Service médecine Japon <sup>59</sup>	T	849, H	50,3 ± 8,5	23,5 ± 2,9	IMC : 0.13 (p=0.0001) <sup>n</sup> MG Intra-abdo et SC : 0.09 (p=0,005) <sup>n</sup> TT : 0,12 (p=0,0005) <sup>n</sup> RTH : 0,16 (p=0,0001) <sup>n</sup>		
Hollandais healthy <sup>66</sup>	T	524	27-30	24,5 ± 4,2	IMC (p<0,007) <sup>o</sup>	IMC : NS	
Cardiovas Health Study <sup>68</sup>	L	356, H-F	73-74	26,4-27,3		TT Femmes : +ΔVOP (p=0,03) <sup>p</sup>	
Service au Japon <sup>67</sup>	T	241, F	69 ± 12	>22	AFI : OR=2.99 (1.10-8.10) <sup>q</sup>		
Centre santé, Japon <sup>76</sup>	T	98, H	52.6	<25	Pmax : 0,37 (p<0.005) <sup>r</sup>		
ARIC <sup>57</sup>	L	13 282 H-F	45-64		Δ poids associé Δ EIM <sup>s</sup>		



**Annotations :**

a : cholestérol, âge, PAS, glycémie

b : composants du  $\Sigma X$

c : sexe, taille, pression pulsée, Total/hdl cholestérol, FC, test effort

d : sexe, taille, pression moyenne, Total/hdl cholestérol, TG, HbA1c, FC, test effort (+ ajustement MG sur MM / MM sur MG)

e : d + tour de hanche

f : d + MM du tronc et MM+MG périphérique

g : âge, PAD, glycémie, HbA1c, PAI-1, MG foie (dexa), IMC

h : âge, PAS et IMC

i : âge, sexe, PAS, race

j : âge, sexe, race, PAS, FC, statut tabagique, HbA1c, HTA, taille et poids +/- insuline (absence d'effet)

k : âge, sexe, tabac, alcool, PAS, cholestérol, triglycérides, insuline

l : augmentation à 4 ans de l'IMT moyen ou de l'épaisseur de la plaque : âge, hypolipémiant, IMC

m : âge, sexe, IMC, tabac, insuline, DNID, HTA, dyslipidémie

n : âge, tabac // MG intra-abdo, MG sous-cutanée et TT deviennent NS après ajustement sur l'IMC. TH = NS, et devient négatif et significatif après ajustement sur le BMI. RTH reste significatif.

o : âge, sexe, IMC, pression pulsée, LDL-cholestérol

p : association entre TT inclusions et le delta VOP sur 4 ans, ajustement : âge, PAS, FC, TT anti-HTA, TG, activité physique.

q : AFI (abdominal fat index=ratio de la graisse pré-péritonéale / sous-cutanée minimale), ajustement : âge, PAS, cholestérol, HDH-chol

r : Pmax (maximum de graisse pré-péritonéale) : pas d'ajustement.

s : suivi depuis l'âge de 25 ans (durée équivalente de 20 à 39 ans). Ajustement sur : âge, centre examen, tabac, niveau d'éducation, activité physique, taille, IMC à 25 ans.

### 2.2.3 Perte de poids, facteurs de risque cardiovasculaire et morbidité-mortalité

D'un point de vue clinique, une perte de poids est généralement considérée comme un facteur d'amélioration de la plupart des facteurs de risque cardiovasculaires, et figure parmi les objectifs thérapeutiques importants affirmés par certaines conférences de consensus, notamment en matière de diabète de type II, d'hypertension artérielle et de maladies cardiovasculaires<sup>19;77;78</sup>.

D'un point de vue épidémiologique, les évaluations des bénéfices et des risques de la perte de poids se heurtent à de nombreuses difficultés : détermination de l'importance de la perte de poids « efficace », nature de la pathologie sous-jacente, caractère volontaire ou non, méthodes par lesquelles cette perte est obtenue, composition du poids perdu, durée d'analyse (effets à court et à long terme). Si les risques et les bénéfices à long terme de la perte de poids sur la mortalité globale ne sont pas clairement définis, il n'en va pas de même pour les principaux facteurs de risque cardiovasculaires à court ou moyen terme. Il a été démontré au travers d'études d'observation ou d'essais d'intervention qu'une perte de 5 à 10% du poids initial était associée à un bénéfice sur la pression artérielle, la glycémie ou les paramètres lipidiques, lors de suivis inférieurs pour la plupart à 1 an<sup>79</sup>.

Les variations répétées du poids, décrites par le terme de " yoyo " pondéral, sont fréquentes. Même si de nombreux arguments indiquent un bénéfice de la perte de poids, de nombreuses études épidémiologiques ont montré que les variations répétées du poids pouvaient, de façon non systématique, être en relation avec un risque élevé de mortalité. Dans l'étude NHANES I (National Health And Examination Survey), il a été montré qu'au cours du suivi, les sujets qui perdaient plus de 15 % de leur poids de départ avaient un risque de mortalité multiplié par deux, par rapport à ceux qui ne perdaient que 5 % de leur poids initial<sup>80</sup>. Une analyse portant sur 1 281 hommes (âgés de 48 à 66 ans) de la cohorte Chicago Western Electric Company Study, a montré que la durée de suivi influençait les résultats des analyses<sup>81</sup>. En effet, 15 ans après l'inclusion, la mortalité cardiovasculaire était augmentée de 25 % et 14 %,

respectivement pour les sujets qui avaient, soit pris du poids, soit perdu du poids. En revanche, aucune augmentation du risque n'était observée entre les groupes pour un suivi plus long (16 à 25 ans). Sur la même cohorte d'hommes, des variations répétées du poids définies par la succession d'une prise de poids, suivie d'une perte de poids  $\geq 10\%$  du poids du corps, sur deux périodes de cinq ans, étaient associées à un risque double de mortalité par coronaropathie après 25 ans de suivi, en comparaison aux sujets de poids stables<sup>82</sup>. L'interprétation de ces données recueillies dans des études qui, pour la plupart, excluent les sujets décédés dans les premières années et qui auraient pu être atteints d'affections non décelées à l'inclusion, doit tenir compte du caractère volontaire ou involontaire de la perte de poids. En effet, il peut s'agir d'une perte de poids volontaire, suite à un régime ; ou involontaire, suite à une pathologie susceptible d'avoir un impact sur le poids.

Dans une étude chez des femmes américaines issues de la population générale, il a été montré que la fréquence de femmes qui déclaraient une perte de poids volontaire ou involontaire, était similaire<sup>83</sup>. En revanche, pour une même quantité de poids perdu, les caractéristiques des femmes n'étaient pas les mêmes suivant le type de perte de poids. En particulier, une perte de type involontaire était plus fréquente chez les sujets âgés, en moins bonne santé, qui fumaient et avaient un traitement pour une pathologie chronique<sup>83</sup>. Ce profil laisse supposer qu'il s'agit en fait de sujets à risque, pour lesquels la perte de poids involontaire n'est que le reflet d'un état pathologique sous-jacent.

L'existence d'une pathologie sous-jacente modifie la relation entre la perte de poids et la mortalité. Ainsi, le suivi prospectif sur 12 ans de 43 457 femmes (40 à 64 ans), en surpoids ou obèses, a permis d'illustrer cette problématique en montrant que chez celles qui avaient plusieurs co-morbidités, la perte de poids volontaire était associée à une diminution de 20 à 25 % de la mortalité globale, en comparaison aux femmes de poids stable<sup>84</sup>. Cette différence s'expliquait en partie par la baisse de 40 à 50 % des cancers associés à l'obésité, et d'une baisse de 30 à 40 % de la mortalité par diabète de type 2. En revanche, chez les femmes qui

présentaient une obésité non compliquée, la perte de poids volontaire n'avait aucun effet sur la mortalité. Des résultats similaires ont été retrouvés chez 49 337 hommes du même âge<sup>85</sup>. En l'absence de pathologie connue, une perte de poids volontaire de plus de 9,1 kg était associée à une augmentation de 48 % de la mortalité associée au diabète. S'il existait une pathologie sous-jacente, le bénéfice de la perte de poids se manifestait par une diminution de la mortalité associée au diabète de, respectivement 32 % et 36 %, pour des pertes de poids de moins et plus de 9,1 kg. Contrairement aux femmes, aucun effet protecteur de la perte de poids volontaire sur la mortalité cardiovasculaire n'était remarqué chez les hommes.

Dans une autre cohorte de 9 228 hommes (40 à 65 ans), la mortalité après 18 ans de suivi a été analysée en fonction du caractère involontaire ou volontaire de la perte de poids. Il était fait une distinction au sein même des types de pertes de poids volontaires : celles qui dépendait d'un motif médical précis, ou celles pour un motif non médical<sup>86</sup>. Il est alors intéressant de constater que, pour une perte de poids volontaire de 5 kg suite à un « régime amaigrissant » non motivé par une raison médicale, la mortalité était double par rapport aux sujets de poids stable, ce qui montre la difficulté d'analyse de ce type de données.

Une autre difficulté dans l'interprétation des données concernant la variation du poids vient de l'absence de définition unique pour la caractériser. Cette hétérogénéité réside dans la différence des critères qui ont été utilisés dans les différentes études pour définir la notion de « variation » du poids.

Ainsi, la plupart des études épidémiologiques n'ont analysé que les variations du poids ou de l'IMC sans référence aux variations de composition corporelle. On dispose cependant de l'analyse de 2 cohortes prospectives (Framingham et Tecumseh Community Health Study) représentant un suivi de plus de 4 600 sujets, pendant respectivement 8 et 16 ans, dans lesquelles on retrouve bien une relation entre la perte de poids et l'augmentation du taux de mortalité<sup>87;88</sup>. Toutefois, la perte de masse grasse, calculée par la mesure des plis cutanés, était associée à une diminution de la mortalité, sauf chez les sujets avec un IMC  $\geq 34$  kg/m<sup>2</sup>, pour

lesquels la mesure des plis cutanés est plus aléatoire. Ceci suggère que la composition du poids perdu est un facteur important : la perte de masse maigre semble délétère.

L'hypothèse selon laquelle la perte de poids ou les variations pondérales ont un impact négatif sur la morbidité, au travers d'une perte de masse maigre plus importante, n'est pas retrouvée lors du suivi des sujets de l'étude MONICA<sup>89</sup>. Indépendamment de la variation du poids, il était retrouvé une perte de masse maigre au cours du temps, témoin d'une réorganisation de la composition corporelle (masse grasse/masse maigre), au cours du vieillissement. Les variations du poids étaient associées à une variation relative de masse maigre significativement plus importante chez les hommes que chez les femmes, suggérant que des conséquences métaboliques différentes puissent dépendre du sexe.

Pour pouvoir mieux comprendre l'implication des variations de la composition corporelle, il serait nécessaire d'être en mesure de décrire la répartition des différents compartiments de l'adiposité régionale. L'analyse de la mortalité à 15 ans des policiers de l'Etude Prospective Parisienne a montré que l'augmentation de la graisse intra-abdominale, ou la diminution de la masse musculaire, étaient significativement associées à une augmentation de la mortalité globale, par cancer et d'origine cardiaque<sup>21</sup>.

Il persiste beaucoup d'incertitudes sur les bénéfices et les risques des pertes de poids dans le cadre des études épidémiologiques d'observations. Les fluctuations pondérales sont des phénomènes qui surviennent aussi bien chez les sujets minces que chez les patients obèses, avec les mêmes conséquences globales sur la mortalité mais, probablement, à partir de mécanismes différents. L'utilisation de l'IMC comme seul indicateur a par ailleurs montré sa limite dans l'analyse fine de la relation entre la variation du poids et la morbidité ou la mortalité. En effet, la mesure indirecte de la répartition des compartiments corporels permet une meilleure compréhension des modifications du ratio entre les masses grasse et maigre qui pourraient intervenir dans le phénomène délétère de variation du poids. Toutefois, cette

mesure est relativement difficile à réaliser dans les études épidémiologiques portant sur de très grands nombres de sujets.

Par ailleurs, la prise en compte du caractère volontaire ou involontaire de la perte de poids, information difficile à mesurer de manière objective dans les études épidémiologiques, est indispensable pour bien caractériser les différents cycles de variation du poids. Il est essentiel de pouvoir mesurer ces variations sur des périodes de temps suffisamment longues pour prendre en compte la survenue de pathologies sous-jacentes, parfois encore à un stade pré-clinique, qui engendrent des pertes de poids involontaires apparemment inexplicables et évidemment non médicalement justifiées.

En conclusion, il apparaît que des études complémentaires, avec de meilleures méthodes d'appréciation de la masse grasse, sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes de la relation entre la variation du poids et la morbidité ou la mortalité.

### 3. L'étude SU.VI.MAX

#### A. Rationnel de l'étude : antioxydants et prévention cardiovasculaire

Les radicaux libres riches en oxygène sont des dérivés actifs de l'oxygène, capables, s'ils s'accumulent au niveau cellulaire, de dommages portant sur l'ADN, les protéines, les hydrates de carbone ou les lipides membranaires. Les effets délétères des radicaux libres peuvent être inhibés par un apport adéquat en antioxydants (béta-carotène, vitamine E et C, sélénium, zinc,...) qui pourraient, en piégeant les radicaux libres ou en les dégradant, empêcher leur accumulation et jouer un rôle dans la prévention des pathologies cardio-vasculaires<sup>90-94</sup>. Les principales sources d'antioxydants sont les fruits et les légumes, ainsi que les huiles végétales pour la vitamine E. Plusieurs études d'observation ont suggéré l'existence d'une relation inverse entre la consommation de fruits et légumes, les apports alimentaires ou les niveaux plasmatiques en antioxydants et l'incidence et/ou la mortalité coronarienne<sup>95-114;114-116</sup>. A titre d'exemple, il a été montré dans une étude cas-témoins nichée dans une cohorte que les taux initiaux en caroténoïdes, et notamment le béta-carotène, étaient associés au risque d'infarctus du myocarde après 7 à 14 ans de suivi chez des sujets fumeurs<sup>109</sup>.

Plusieurs grandes études d'intervention de prévention primaire ont été menées au cours des dix dernières années. L'étude de Linxian (béta-carotène, vitamine E et sélénium) a montré une réduction de la mortalité globale et une réduction non significative des maladies cérébrovasculaires<sup>117-119</sup>. L'étude ATBC (béta-carotène ou vitamine E) a retrouvé une augmentation significative des cancers du poumon (béta-carotène) et aucun effet sur les cardiopathies (vitamine E)<sup>120;121</sup>. L'étude Physicians' Health Study (béta-carotène) était sans effet sur la morbi-mortalité cérébro et cardiovasculaire<sup>122</sup>. L'essai CARET (béta-carotène et vitamine A) a montré une augmentation du cancer pulmonaire et une augmentation non significative de la mortalité cardiovasculaire<sup>123</sup>. Dans l'étude WHS (béta-carotène ou vitamine

E) aucune relation n'a été observée avec le risque d'infarctus du myocarde, d'AVC ou la mortalité cardiovasculaire<sup>124</sup>. Enfin, dans l'essai PPP (vitamine E) aucun effet n'a été retrouvé sur les événements ou la mortalité cardiovasculaire<sup>125</sup>.

Différents essais de prévention secondaire à court terme ont retrouvé des résultats non convergents sur des paramètres vasculaires intermédiaires<sup>126-131</sup>. En revanche, plusieurs grands essais de prévention secondaires à long terme ont aussi été menés. L'étude MRC/BHF-HPS (vitamines E, C et béta-carotène) n'a pas montré d'impact sur la mortalité globale ou sur l'incidence des pathologies cardiovasculaires<sup>132</sup>. L'étude CHAOS (vitamine E) a montré une réduction de la mortalité cardiovasculaire et du risque d'infarctus du myocarde non-fatal<sup>133</sup>. Dans l'essai GISSI (vitamine E), aucun bénéfice n'a été retrouvé sur le taux de mortalité global, sur le nombre d'infarctus myocardique non-mortel ou même celui des AVC<sup>134</sup>. Enfin, dans l'essai HOPE (vitamine E) aucun effet n'était retrouvé sur les événements cardiovasculaires, ni la mortalité globale ou cardiovasculaire<sup>135</sup>. Peu d'études ont analysé l'effet des antioxydants (vitamine E et C) sur l'athérosclérose carotidienne et les résultats disponibles ne sont pas convergents<sup>106;136-138</sup>. Concernant la rigidité artérielle, deux études ont retrouvé un bénéfice à court terme<sup>139;140</sup>. Sur le risque d'hypertension artérielle, quelques essais, de courte durée et sur des petits échantillons, ont montré des résultats peu homogènes de l'effet de la vitamine C, à dose pharmacologique sur la PA<sup>140-146</sup>.

En conclusion, les résultats des essais d'intervention randomisés de prévention primaire et secondaire ne donnent pas de résultats convergents sur l'effet des antioxydants, dans le domaine de la prévention cardiovasculaire. Ces résultats contrastent avec les résultats des études épidémiologiques d'observation, suggérant un effet protecteur des vitamines antioxydantes. Un effet bénéfique pourrait donc être obtenu par une combinaison équilibrée de nutriments à un niveau similaire à celui obtenu par un apport alimentaire sain. Deux types d'arguments justifient cette hypothèse. Un premier argument, d'ordre épidémiologique, tient au constat que des taux sanguins élevés en vitamines antioxydantes sont associés au risque le

plus faible de maladies (bêta-carotène, vitamine C). Ces taux sont obtenus par des apports alimentaires élevés mais, en revanche, pas systématiquement par des niveaux élevés de supplémentation. Un second argument, d'ordre mécanistique, repose sur la convergence des résultats in vitro et in vivo de l'efficacité d'une combinaison d'antioxydants sur des critères intermédiaires du risque, sur l'incidence des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires ischémiques ou sur la mortalité totale ou cardiovasculaire. Compte tenu des résultats hétérogènes de ces différentes études, il est apparu au début des années 1990 que la réalisation en France d'un essai de puissance suffisante pouvant tester l'efficacité d'une supplémentation équilibrée à doses nutritionnelles pourrait permettre de répondre à la question de l'efficacité des antioxydants sur les principales causes de décès prématurées (cancer et maladies cardiovasculaires). C'est dans ce contexte que l'étude SU.VI.MAX (SUpplementation en VIamines et Minéraux AntioXydants) a été lancée.

## **B. Méthodologie de l'étude**

L'essai SU.VI.MAX qui a débuté en France en octobre 1994, est une étude longitudinale avec essai d'intervention randomisé en double aveugle contre placebo<sup>147;148</sup>. Les objectifs spécifiques de l'étude SU.VI.MAX étaient de mesurer et quantifier par un essai contrôlé l'effet préventif d'une supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants pour réduire l'incidence des pathologies cardio-vasculaires ischémiques et des cancers, et de la mortalité qui leur est consécutive. La supplémentation quotidienne utilisée était une association de vitamines E (30 mg), C (120 mg), de bêta-carotène (6 mg), de zinc (20 mg) et de sélénium (100 µg). L'attribution du type de supplément a été faite, en double insu, par tirage au sort, stratifié sur le sexe, la classe d'âge, le statut tabagique et le lieu de résidence.

Les quantités journalières, ajoutées aux apports naturels par l'alimentation, permettaient d'assurer des apports qui se situaient entre 1 et 3 fois les apports nutritionnels recommandés,

c'est-à-dire des doses non pharmacologiques qui pouvaient être obtenues par des conseils alimentaires et/ou la consommation d'aliments enrichis.

Le projet SU.VI.MAX a été approuvé par le Comité Consultatif pour la Protection des Personnes se prêtant à la Recherche Biomédicale de Paris Cochin (CCPPRB n° 706) et par la "Commission Nationale Informatique et Liberté" (CNIL n° 334641). Le centre coordinateur de cette étude, initiée par le Pr. Serge Hercberg, est basé à l'Institut Scientifique et Technique de l'Alimentation (ISTNA) au Conservatoire National des Arts et Métiers (CNAM) à Paris.

L'efficacité de l'intervention a été jugée sur quatre critères principaux : la mortalité globale, l'incidence des cancers, tous sites confondus, l'incidence de l'infarctus du myocarde, l'incidence de la cataracte. Les critères de jugement secondaires étaient : la mortalité par cancer et l'incidence de certaines localisations cancéreuses, la mortalité par cardiopathie ischémique et par mort subite de cause inconnue, l'incidence de l'angor.

#### **Effectifs de la cohorte :**

L'étude SU.VI.MAX était basée sur 13 017 sujets adultes volontaires : 7 876 femmes et 5 141 hommes. A l'inclusion, les hommes étaient âgés de 45 à 60 ans et les femmes âgées de 35 à 60 ans. Le calcul du nombre de sujets visait à permettre la détection d'une différence de 25% sur l'incidence des cancers et de la mortalité et de 33% sur l'incidence des pathologies cardiovasculaires ( $\alpha=5\%$ ,  $\beta=90\%$ ) avec une durée de suivi prévue de 8 ans<sup>147</sup>.

Ces volontaires ont été recrutés à partir d'un panel de 80 000 volontaires sélectionnés au niveau national par une campagne multimédia (télévision, radio, presse écrite nationale et régionale). Une pré-enquête a permis de tester la capacité d'adhésion au protocole des sujets volontaires, et de recueillir les renseignements nécessaires à la constitution de la cohorte. Les caractéristiques initiales suggèrent que la composition de l'échantillon de volontaires approchait le plus possible celle de la population nationale pour les classes d'âge concernées en termes de densité géographique et de statut socio-économique<sup>147</sup>. La surveillance était faite sur les plans : clinique, biologique et alimentaire.

### Recueil des données cliniques

Un contact direct entre les volontaires et les équipes médicales SU.VI.MAX. pour les bilans cliniques avait lieu tous les 2 ans. Le suivi médical des volontaires était assuré par des équipes médicales qui se déplaçaient à bord de 2 unités mobiles spécialement aménagées à cet effet, qui stationnaient dans les centres hospitaliers de 65 villes-étapes. A l'occasion de ce contact, était réalisé un bilan médical comprenant, notamment : examen clinique, ECG de repos, pression artérielle (PA) systolique et diastolique, mesures anthropométriques. La PA a été mesurée en utilisant un sphygmomanomètre à mercure, après une période de repos de 10 minutes, en position allongée. Si la PAS était supérieure à 160 mmHg ou si la PAD était supérieure à 90 mmHg, alors une nouvelle mesure était prise après une période de repos de 5 minutes et la valeur mesurée la plus faible était conservée.

Concernant les mesures anthropométriques, le poids a été mesuré en sous-vêtements et sans chaussure sur des balances électroniques de type Seca (articles 1, 4 et 5). La taille a été mesurée avec une précision de 0,5 cm avec une toise murale. Le tour de taille a été mesuré à mi-distance entre le rebord costal inférieur et la crête iliaque antéro-supérieure sur la ligne médio-axillaire. Le tour de hanche a été mesuré au niveau de la plus grande largeur entre le tour de taille et le tour de cuisse, au niveau des grands trochanters, en position debout, ce qui a permis le calcul du RTH.

Concernant le protocole sur les données carotidiennes, la PA a été mesurée avec un tensiomètre électronique (CP750, Omron), suivant les mêmes procédures mais par les deux mêmes techniciennes qui ont effectué les mesures artérielles. Par ailleurs, le poids et les données de composition corporelle ont été mesurés avec une impédancemètre-balance de type Tanita TBF-300 (articles 2 et 3).

### Recueil des données biologiques

La surveillance biologique a été effectuée tous les 2 ans (prélèvement, le matin à jeun, de 35 ml de sang veineux réalisé sur Vacutainer stérile), en alternance avec le bilan clinique, dans

les deux même unités mobiles des 65 villes étapes. Tous les dosages effectués depuis l'inclusion (1994) jusqu'au dernier examen clinico-biologique (2002-2003) ont été centralisés et réalisés dans un même laboratoire (Institut interRégional pour la Santé, Tours). Les paramètres biologiques qui ont été utilisées dans nos analyses étaient la glycémie à jeun, les triglycérides, le cholestérol total et cholestérol-HDL (tous dosés par méthode enzymatique : Bayer Diagnostics et Advia). Le dosage des apolipoprotéines A1 et B a été effectué par immuno-néphelométrie (Behring).

#### Recueil des événements de santé et de la consommation alimentaire

La surveillance des événements de santé et des données alimentaires a reposé sur l'utilisation du Minitel optimisé par un boîtier périphérique (processeur, mémoire et logiciels), remis à tous les volontaires au début de l'essai. Ce boîtier a permis la saisie de questionnaires télématiques hors commutation téléphonique, puis la transmission par une connexion téléphonique de courte durée via un minitel vers le serveur central SU.VI.MAX. Les données saisies ont été téléchargées sur un serveur.

En cas de besoin, des questionnaires détaillés ont été envoyés par voie postale. Ces éléments constituaient l'ensemble des sources d'informations concernant les différents événements de santé des volontaires. Une investigation était effectuée en cas de décès signalé par la famille ou après enquête auprès des registres nationaux de décès. Les événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires ischémiques ont aussi été recueillis et confirmés par les médecins chargés du suivi dans SU.VI.MAX, directement auprès du médecin traitant ou de l'hôpital impliqué dans la prise en charge de cet événement. L'ensemble des événements de santé a été codé selon la dixième classification internationale des maladies proposée par l'OMS. Les codes utilisés pour les événements cardiovasculaires étaient les suivants : I20-I25, I63, I65, I66, I70, I71 et I74. Ces codes font références aux événements suivants : mort subite, infarctus, accident vasculaire cérébral (AVC) et mortalité par AVC, angor, revascularisation

coronarienne, pontage artériel et endarteriectomie carotidienne. Chaque événement a été validé par un comité indépendant d'experts cardiologues qui ne connaissaient pas le groupe de traitement du sujet. La durée du suivi pour l'inclusion des cas a été fixée au 1<sup>er</sup> septembre 2002, soit une médiane de suivi de 7,5 ans.

La consommation alimentaire a été évaluée un jour tous les deux mois (sous forme d'un enregistrement de l'alimentation pendant 24 heures) et saisie sur un boîtier télématique spécifiquement conçu pour l'étude, contenant des logiciels adaptés, donné gratuitement à l'inclusion. Pour les aider à remplir leur questionnaire télématique, les sujets ont reçu un manuel permettant de coder les différents aliments consommés et comprenant des photographies, afin de faciliter l'estimation de la taille des portions alimentaires<sup>149</sup>. Le contenu en énergie et en micro et macro nutriments de l'alimentation a été estimé en utilisant une table de composition informatisée adaptée à la population française issue de la table du CIQUAL<sup>150</sup>.

### **Utilisation de questionnaires mesurant l'évolution de l'état de santé**

Les sujets de l'étude SU.VI.MAX. étaient invités à décrire chaque mois tous les nouveaux événements survenus le mois précédent. Ces questionnaires santé ont été transmis au centre de coordination des données à Paris sous la forme de questionnaires de type papier, Internet ou minitel. Ainsi, les données concernant les nouveaux événements de santé, les traitements reçus en début ou en fin d'étude et l'existence d'un régime en cours ont été recueillies et codées. A ce titre, concernant l'analyse de l'impact du régime sur les relations entre les variations du poids et celle des facteurs de risque cardiovasculaires, j'ai dû mener un travail de recodage des questionnaires de type papier et minitel pour rechercher l'existence d'un régime déclaré par les volontaires (n=4089) dans les questionnaires mensuels.

### **Protocole ancillaire sur les gros troncs artériels**

Un protocole ancillaire de mesure de l'épaisseur intima-média (EIM), de la lumière artérielle, des plaques et de la rigidité artérielle a été mis en place entre janvier et juillet 2002, lors du dernier examen clinico-biologique, chez 1208 sujets de la région parisienne. Ce protocole a été développé par M. Zureik (U508, INSERM) et P. Ducimetière (U258, INSERM). Dans ce travail de thèse, les données issues de ce projet spécifique ont été utilisées pour des analyses sur les relations entre la composition corporelle, la répartition du tissu adipeux et le syndrome métabolique. Pour pouvoir être inclus les sujets devaient avoir plus de 50 ans et habiter en région parisienne: 1302 sujets étaient éligibles pour participer aux analyses. Les données artérielles ont pu être réalisées chez 1208 sujets. Le calcul du nombre de sujets (n=1200) était basé sur un seuil alpha de 0,05, une puissance de 90%, pour détecter une différence de 0,03 mm entre les groupes (placebo/supplémentation) sur l'EIM, 0,4 m/s sur la VOP et 7 % de différence sur la prévalence des plaques carotidiennes. Finalement, les données artérielles exploitables concernaient 1162 (89.2 %) sujets<sup>151</sup>. Les caractéristiques des sujets inclus et exclus ne différaient pas significativement en terme de niveau des facteurs de risque cardiovasculaire et de taux sanguins d'antioxydants<sup>151</sup>.

D'un point de vue pratique, deux techniciens formés durant deux mois ont réalisé les échographies carotidiennes (appareil de type Aloka SSD-650) pour capter avec les sondes échographiques les images correspondantes de l'artère carotide commune, de la bifurcation carotidienne et de l'origine (2 cm initiaux) de la carotide interne. Un seul échographiste a ensuite réalisé la mesure précise de l'EIM, de la lumière et des plaques sur les images précédemment capturées par les deux techniciennes. Les images étaient stockées sur un disque dur pour être analysées dans un second temps<sup>70;152</sup>.

La mesure de la rigidité artérielle, estimée par la vitesse de l'onde de pouls (VOP), était effectuée par un dispositif automatique (Complior, Colson) à partir des données fournies par deux capteurs à la base du cou (carotide commune droite) et sur la fémorale droite.

Une étude de reproductibilité a été effectuée chez 80 sujets, chez qui une même mesure échographique et une mesure de VOP étaient réalisées par chacun des deux techniciens durant la même visite (cf. article 2 et 3).

Tableau 9. Principales variables de l'étude SU.VI.MAX utilisées dans le travail de thèse

	Inclusion (1994-95)	1996	1997	1998-99	2001-02
Age, sexe, niveau d'étude, activité physique, consommation d'alcool	<b>X</b>				
Statut tabagique	<b>X</b>				<b>X</b>
Poids, IMC	<b>X</b>	<b>X</b>		<b>X</b>	<b>X</b>
TT, RTH	<b>X</b>				<b>X</b>
Régime déclaré		<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Impédancemétrie					<b>X</b>
Biologie	<b>X</b>		<b>X</b>		<b>X</b>
Mesures carotidiennes					<b>X</b>
Événements cardiovasculaires	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

### **C. Résultats de l'essai SU.VI.MAX.**

Les résultats de l'étude SU.VI.MAX. ont été publiés par S. Hercberg et coll. en novembre 2004 dans Archives of Internal Medicine et ont montré qu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes (supplémentation/placebo) en ce qui concerne le risque de cardiopathies ischémiques (RR=0,97, IC 95%=0,77-1,20 ; p=0,80)<sup>148</sup>. En revanche, il a été observé une réduction de 31% du risque de cancers (tous sites) dans le groupe des hommes qui ont reçu les antioxydants, par rapport au groupe placebo (RR = 0,69, IC 95 % = 0,53-0,91 ; p <0,008). Cet effet n'a pas été retrouvé chez les femmes. Enfin, il a été observé une réduction de la mortalité de 37% chez les hommes qui ont reçu les antioxydants par rapport au groupe placebo (RR=0,63 ; IC 95% : 0,42-0,93, p< 0,02). Cet effet n'a pas été retrouvé chez les femmes non plus.

*Il faut souligner qu'au-delà des données spécifiques à l'essai d'intervention testant l'effet d'une supplémentation en antioxydants, la méthodologie de l'étude SU.VI.MAX. a permis le recueil prospectif de données cliniques, biologiques, alimentaires et des événements cardio et cérébrovasculaires depuis 1994.*

*Ce travail de thèse est en partie basé sur l'analyse transversale et longitudinale des données de cohorte collectées depuis l'inclusion. Une autre partie a consisté à analyser les données du protocole ancillaire de mesure de la structure et de la fonction des troncs artériels.*

#### 4. Objectifs de la thèse : questions posées ?

La thématique générale de ce travail de thèse concerne l'étude des relations entre adiposité globale et abdominale et risque cardiovasculaire : facteurs de risque « classiques », marqueurs intermédiaires du risque évalués par l'atteinte des gros troncs artériels et enfin, l'incidence des événements cérébro et cardiovasculaire, dans l'étude SU.VI.MAX. Les différentes hypothèses de recherche qui ont été formulées dans ce mémoire peuvent être résumées par les questions qui suivent :

- 1) Le statut tabagique (fumeur, non-fumeur et ancien fumeur) est-il associé de manière homogène avec l'adiposité globale et abdominale ? En particulier, la question soulevée est de savoir si les anciens fumeurs ont un risque d'adiposité plus important ? Le niveau d'éducation (collège, lycée, université ou équivalent) est-il inversement associé à l'adiposité globale et abdominale ? Les sujets inactifs présentent-ils un risque plus élevé d'avoir une obésité globale ou régionale ? (**article n°1**).
- 2) Les indicateurs de composition corporelle et de répartition du tissu adipeux sont-ils associés à des marqueurs intermédiaires du risque cardiovasculaire, comme les paramètres artériels carotidiens de structure et de fonction (**article 2**) ? L'hypothèse soulevée est que le tour de taille serait associé de manière délétère aux différents marqueurs artériels.
- 3) Le syndrome métabolique, regroupement de facteurs de risque cardio-métabolique, est-il associé à ces mêmes paramètres artériels ? La deuxième question soulevée est de savoir, lequel de ces facteurs constitutifs du syndrome métabolique est le plus important dans cette relation (**article n°3**) ?
- 4) Les variations du poids sont-elles associées à la variation des facteurs de risque cardiovasculaire au cours du suivi ? Cette relation est-elle modifiée par l'existence d'une perte de poids intentionnelle ou « régime » (**article n° 4**) ?

5) L'adiposité globale et abdominale est-elle prédictive du risque cardiovasculaire après 7,5 ans de suivi chez les hommes de la cohorte ? Un marqueur associant une élévation du tour de taille et des triglycérides pourrait-il être un bon outil de dépistage, simple à utiliser en pratique clinique (**article 5**) ?

La structure de la thèse est organisée de telle façon que la progression des thèmes abordés réponde aux questions posées. Dans un premier temps, ont été étudiées les relations entre différentes caractéristiques socio-démographiques (âge, statut tabagique, niveau d'étude), l'inactivité physique et les données anthropométriques à l'inclusion (**article 1**). Une mesure plus approfondie, par utilisation de l'impédancemétrie en fin d'étude, a permis d'analyser les relations entre, d'une part, la composition corporelle (IMC, masse maigre, masse grasse) et la répartition du tissu adipeux (TT, RTH), et premièrement, l'impact sur un marqueur intermédiaire du risque cardiovasculaire, par la mesure de l'athérosclérose carotidienne et deuxièmement avec la rigidité artérielle mesurée simultanément (**article 2**). Les relations entre le syndrome métabolique et ces mêmes marqueurs carotidiens ont été analysées (**article 3**). Les relations entre la variation du poids au cours du suivi et celle des facteurs de risque cardiovasculaire ont été étudiées, en testant spécifiquement le rôle joué par la perte de poids intentionnelle sur cette même relation (**article 4**). Enfin, la prédictivité des indicateurs anthropométriques sur le risque cardiovasculaire après 7,5 ans de suivi des hommes de la cohorte a été analysée, en insistant particulièrement sur l'intérêt d'un marqueur associant une élévation combinée du tour de taille et du taux de triglycérides (**article 5**).

## **5. Résultats**

1

1. Associations entre le niveau d'éducation, le statut tabagique et l'inactivité physique avec l'adiposité globale et abdominale.

**Indicators of abdominal adiposity in middle-aged participants of the SU.VI.MAX study:  
relationships with educational level, smoking status and physical inactivity**

**S. Czernichow, S. Bertrais, P. Preziosi, P. Galan, S. Hercberg, J-M. Oppert**

**Diabetes & Metabolism 2004;30:153-59**

## Résumé

L'objectif de ces analyses était l'identification de facteurs socio-démographiques et environnementaux associés à une adiposité globale ou abdominale élevée, en utilisant les seuils actuels de définition.

Il s'agit d'une étude transversale utilisant les données anthropométriques (IMC RTH, TT), sociodémographiques (niveau d'éducation, statut tabagique) et d'activité physique recueillies à l'inclusion dans l'étude SU.VI.MAX (1994-95). L'échantillon analysé correspondait à 3 483 hommes et 3 222 femmes âgés de 45 ans et plus. Le niveau d'éducation a été codé en 3 catégories, en fonction du plus haut niveau d'étude (collège, lycée, université ou équivalent). De même le statut tabagique a été codé en 3 catégories (tabagisme actif, ancien fumeurs ou non fumeurs) Le niveau habituel d'activité physique a été codé en 2 catégories en fonction de la question suivante : « avez-vous une activité physique régulière (transport, loisir ou professionnelle) : oui/non ? Une réponse négative correspondait à la catégorie « inactivité ».

Les analyses statistiques ont été réalisées séparément par sexe à l'aide d'une régression logistique. La probabilité d'avoir une obésité ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) ou une augmentation du RTH ( $\geq 0,95/0,80$  chez les hommes et les femmes respectivement) ou du TT ( $\geq 102/88 \text{ cm}$  chez les hommes et les femmes respectivement) a été estimée par l'OR (IC 95%) en fonction des catégories du niveau d'éducation, du statut tabagique et de activité physique.

Les résultats montraient que le risque d'obésité était deux fois plus élevé chez les sujets inactifs, après ajustement sur l'âge, le statut tabagique et le niveau d'études (OR = 2,22, IC<sub>95%</sub>: 1,74-2,83 chez les hommes; OR = 2,38, IC<sub>95%</sub>: 1,84-3,09 chez les femmes). Un RTH élevé était plus fréquent chez les sujets de plus de 50 ans, fumeurs, et les hommes de niveau d'éducation primaire. Le risque de RTH élevé était également augmenté chez les sujets inactifs, après ajustement sur l'âge, l'IMC, le statut tabagique et le niveau d'éducation (OR = 1,33, IC<sub>95%</sub>: 1,10-1,60 chez les hommes; OR = 1,46, IC<sub>95%</sub>: 1,22-1,74 chez les femmes). Un TT élevé était positivement associé à l'âge, et à l'inactivité physique (OR = 1,63, IC<sub>95%</sub>: 1,20-

2,22 chez les femmes), après ajustement sur l'âge, l'IMC, le statut tabagique et le niveau d'éducation.

En conclusion, ces données montrent une association significative positive de l'inactivité physique avec le RTH et le TT, indépendante de la corpulence globale, mesurée par l'IMC. Les limites de ces analyses résident dans leur caractère transversal à partir d'un sous-échantillon de la cohorte. Par ailleurs, l'indicateur utilisé pour déterminer l'inactivité physique est issu d'une unique question dans le questionnaire d'inclusion, ce qui en limite la portée par son imprécision. Des questionnaires plus fins, décrivant les différents types (loisirs, professionnels) et niveaux d'activité physique (MET/heure) ont depuis été développés dans la cohorte SU.VI.MAX. Ces questionnaires permettent une approche plus précise de l'évaluation du niveau d'activité physique chez des adultes d'âge moyen. Enfin, ces analyses ont été menées dans le cadre d'un essai d'intervention de prévention primaire, avec des sujets volontaires, qui ont accepté de prendre une supplémentation durant 7,5 ans. Ces spécificités ont donc des conséquences sur l'état de santé de cette cohorte qui semble avoir un profil cardiovasculaire plus favorable en moyenne, par rapport à la population générale. Bien entendu, cette limitation est valable pour l'ensemble des analyses réalisées dans le cadre de cette thèse.

## **Abstract**

**Background:** abdominal fat accumulation is a risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular disease. Identifying the demographic and lifestyle correlates of abdominal adiposity is an important step to target at-risk populations in preventive programs. There are few data of this type in France.

**Methods:** anthropometric indicators of overall (body mass index, BMI) and abdominal (waist hip ratio, WHR; waist circumference, WC) adiposity, educational level, smoking status, and physical activity were assessed in 6,705 middle-aged men and women participating in the SU.VI.MAX study.

**Results:** the likelihood of being obese was increased more than 2 times in physically inactive subjects of both genders after adjustment for age, smoking status and educational level (OR = 2.22, CI<sub>95%</sub>: 1.74-2.83 in men; OR = 2.38, CI<sub>95%</sub>: 1.84-3.09 in women). Having a high WHR ( $\geq 0.95$  in men,  $\geq 0.80$  in women) was more likely in subjects  $\geq 50$  y, in current smokers, and less likely in men with higher education. The likelihood of having a high WHR was also increased in physically inactive subjects of both genders after adjustment for age, BMI, smoking status and educational level (OR = 1.33, CI<sub>95%</sub>: 1.10-1.60 in men; OR = 1.46, CI<sub>95%</sub>: 1.22-1.74 in women). Having a high WC ( $\geq 102$  cm in men,  $\geq 88$  cm in women) was positively associated with age and also with physical inactivity (OR = 1.63, CI<sub>95%</sub>: 1.20-2.22 in women).

**Conclusions:** these cross-sectional data suggest significant positive associations of physical inactivity with both the WHR and WC, independently of overall adiposity as assessed by the BMI.

## INTRODUCTION

The worldwide rise in the prevalence of obesity constitutes a serious threat to the health of increasing fractions of the population<sup>5</sup>. Based on the conclusions of a WHO expert consultation<sup>5</sup>, obesity is defined in adults of both genders by a body mass index (BMI = weight/height<sup>2</sup>) over 30 kg/m<sup>2</sup>. Independently of the overall level of adiposity or corpulence, as assessed by the BMI, abdominal fat accumulation is recognised as a potent risk factor for type 2 diabetes and cardiovascular diseases<sup>5</sup>.

Various indicators of abdominal fat accumulation have been described during the last 25 years or so<sup>153</sup>. Following the work of Swedish investigators in Göteborg<sup>9;10</sup>, the waist-hip circumference ratio (WHR) is the best known of these indicators. More recently, because of its simplicity and also its correlation with visceral fat, the measurement of waist girth alone (waist circumference, WC) was put forward as a valuable clinical tool to screen subjects at risk for metabolic and cardiovascular diseases<sup>12;15-17</sup>. Consensus conferences on the diagnosis and management of obesity<sup>77</sup> and the metabolic syndrome<sup>5;45</sup> have defined WC cut-offs for increased risk as  $\geq 102$  cm in men and  $\geq 88$  cm in women. No such consensus exists for WHR thresholds<sup>153</sup>. Whereas more and more obesity prevalence data are collected in all regions of the world, there is less information on the current status regarding abdominal fat accumulation in large samples of adults, especially in France<sup>30;154-158</sup>.

Identifying the demographic and lifestyle factors associated with abdominal fat accumulation is an important step in understanding the determinants of this condition and may help to target at-risk populations in preventive programs. Using the WHR as indicator of abdominal fat accumulation, associations with age, gender, and smoking status are well documented<sup>159-162</sup>. A more limited number of studies have investigated these relationships using WC<sup>162;163</sup>. An inactive lifestyle is now considered as a major factor in body weight gain over time<sup>5;164</sup>. Many cross-sectional studies reported negative relationships between BMI, or obesity prevalence,

and self-reported physical activity<sup>5;164</sup>. However, there are few recent data about the associations of indicators of abdominal adiposity with habitual physical activity/inactivity levels in adults<sup>160;165;166</sup>, especially in France<sup>167</sup>. Therefore, the aim of the present work was to investigate the relationships of abdominal fat accumulation, as assessed by both the WHR and WC, with educational level, smoking and physical inactivity in middle-aged French subjects participating in the SU.VI.MAX study.

## **SUBJECT AND METHODS**

### **Study population**

Subjects were participants of the SU.VI.MAX. (“SUplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants”) study, a randomised double-blind placebo-controlled primary-prevention trial designed to evaluate the impact of a daily antioxidant supplementation at nutritional doses on the incidence of cancers and ischemic heart disease<sup>147</sup>. Another objective of the study is to contribute to a better understanding of the relationships between nutrition and health, by constituting a database on indicators of nutritional status and health events in a large French sample of adults. In total 12,735 subjects (men 45-60 y, women 35-60 y), from all over France, were included in 1994-1995 with a planned follow-up of 8 y. All subjects gave their informed written consent to the study which was approved by ethical committees, i.e. the "Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale" (CCPPRB n° 706 Paris-Cochin Hospital, France) and the “Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés” (CNIL n°334641). Details on recruitment, study design, and baseline characteristics of the subjects have been previously reported<sup>147</sup>. Participants undergo a clinical examination every two years (from 1996 onward) with anthropometric measurements. For the present study only those subjects with available anthropometric data in 1996 were included. In order to have a similar age range in both sexes, the sample was further

restricted to subjects aged 45 y or more in 1996. Analyses in the present report were thus based on data from 3,483 men and 3,222 women.

### **Body weight, height, waist and hip measurements**

Weight was measured with an electronic scale (Seca®, Germany) with subjects in indoor clothing and no shoes. Height was measured in the same conditions to the nearest 0.5 cm with a wall-mounted stadiometer. BMI was calculated as weight divided by height squared ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Obesity was defined as a  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ . WC was measured as the circumference midway between lower ribs and iliac crests, and hip circumference was measured as the largest circumference between waist and thighs, both in standing position<sup>5</sup>. Cut-offs for an increased WHR were  $\geq 0.95$  in men and  $\geq 0.80$  in women, and for an increased WC  $\geq 102$  cm in men and  $\geq 88$  cm in women<sup>17</sup>.

### **Assessment of physical activity, smoking status and educational level variables**

Level of education, as an indicator of socio-economic status, was obtained from a questionnaire at baseline and was coded in three categories according to the highest certification obtained (primary school, high school, university or equivalent). Data on smoking status (current smokers, previous smokers, non smokers) were collected through the same questionnaire. The overall level of habitual physical activity was assessed using the following question: "Do you have a regular physical activity (transportation, work, leisure): yes/no ?", and was coded in two categories: regular activity or inactivity.

### **Statistical analyses**

Analyses were performed separately by sex. Multivariate logistic regression analyses were used to determine the odds ratios (OR) for being obese and for having an increased WHR or WC, according to educational level, smoking status and physical inactivity. ORs for having an increased WHR or WC were adjusted for BMI, in addition to other factors. Multivariate-adjusted ORs are reported with 95% confidence intervals. Data were compiled on an Alpha-

VMS system and all statistical analyses were performed using SAS software (SAS Institute, Cary, NC).

## **RESULTS**

The unadjusted overall prevalence of obesity was 8.7% and 8.3%, in men and women respectively. The likelihood of being obese increased with age in women and decreased with educational level in both genders (Table I). In men, former smokers were more likely to be obese than never smokers. Physical inactivity was strongly associated with obesity in both men and women. The unadjusted overall prevalence of increased WHR was 33.3% and 34.0%, in men and women respectively. In both genders, the likelihood of having a high WHR increased with age, current smoking, and physical inactivity (Table II). Educational level was inversely associated with increased WHR in men. The unadjusted overall prevalence of increased WC was 13.6% and 15.4%, in men and women respectively. The likelihood of having a high WC increased with age in both genders and with physical inactivity in women (Table III). Odds-ratios (95 % CI) for having a high WHR when physically inactive with adjustment on age, smoking status and educational level, but not BMI, were 1.81 (1.55-2.13) in men and 1.79 (1.53-2.10) in women. For WC, these ORs were 2.13 (1.74-2.62) in men and 2.28 (1.86-2.78) in women.

## **DISCUSSION**

In this study, we investigated the relationships of indicators of abdominal obesity with educational level, smoking status, and physical inactivity in middle-aged participants of the SU.VI.MAX study. We found that several of these associations differed when considering WHR or WC. However, physical inactivity had a significant negative effect on the likelihood of having either an increased WHR or an increased WC, independently of age, BMI, smoking status and educational level.

The overall prevalence of obesity in the present study appears lower than that found in the OBEPI study<sup>30;156</sup> a survey on obesity performed repeatedly in large representative samples of about 20,000 French households. In that study, in men and women in the age range of 45-54 y, the prevalence of obesity in 1997, assessed by self-reported weight and height, was 11.4% and 10.0% respectively<sup>156</sup>. Over 55 y of age, the obesity prevalence was 14.8% and 11.5% in men and women respectively, whereas in our study it ranged between 9-11%. Our figures seem more comparable to data from the professional GAZEL cohort where the prevalence of obesity, also assessed with self-reported data, was 10.8% and 7.0%, in men over 45 y and women over 40 y respectively<sup>168</sup>. In women (50-64 y) from the French cohort of the EPIC study, the prevalence of obesity based on measured data, ranged from 5.0 to 7.6%<sup>157</sup>. The prevalence of increased WHR and WC in these same women, was 35.1% and 12.7%, which is comparable to our data in that gender. In the DESIR study, the prevalence of a high WC (>102/88 cm) ranged from 6.5 to 20.4% in men, and from 11.2 to 24.2% in women, which is in close to our data<sup>158</sup>. A comparison of our results for WHR and WC with the data of the OBEPI study is more difficult because of differences in the cut-offs used. For a WHR  $\geq 1$  in men and  $\geq 0.85$  in women, the prevalence was 15.0% and 24.5% respectively. For a waist circumference  $\geq 100$  cm in men and  $\geq 90$  cm in women, the prevalence was 27.3% and 19.4% respectively<sup>169</sup>.

One strength of the present study is that weight, height, and circumferences were all measured data in a relatively large sample of adults. It has been shown that self-reported vs. measured weight and height may lead to misclassification for body weight status<sup>168</sup>. On the other hand, a concern is that our subjects were enrolled in a nutritional intervention study. Although a previous report on baseline characteristics of the participants of the SU.VI.MAX. study showed that the study sample was close to the national population with regard to geographic density and socio-economic status<sup>147</sup>, these subjects may have a healthier lifestyle. This may

explain why the prevalence of obesity was lower than in the OBEPI study<sup>156</sup>, conducted in a representative sample from the general population.

In this study, as in many previous reports, obesity was positively associated with age and physical inactivity in both genders, and with former smoking (in men)<sup>5;164;170</sup>. Former male smokers were more likely to be obese than non smokers. Prospective studies have shown that smoking cessation was related to the risk of overweight or obesity<sup>171</sup>. Moreover, obesity was negatively associated with educational level in both genders<sup>160;161;172</sup>, suggesting a strong influence of socio-economic status on body weight control. Noticeably, the likelihood of being obese was 2 to 2.5 higher in inactive men and women compared to active subjects. This relationship was the strongest observed in our study and was found after taking into account age, smoking status and educational level.

An important finding in this study is that there was a difference in the relationships of educational level, smoking and physical activity with WHR and with WC. Except for smoking, the pattern of associations with an increased WHR was similar to the one observed for obesity. As in most studies, age was positively associated with an increased WHR in both genders<sup>159;161;162</sup>. Whereas former smoking was associated with obesity, the likelihood of an increased WHR was higher in current smokers as compared to non smokers, in agreement with other reports<sup>160</sup>. We also found that a higher educational attainment was associated with a lower WHR (in men), as previously shown in different settings<sup>160;161</sup>. According to Bjorntorp, adverse socio-economic conditions coupled with psychosocial stress may lead to increased WHR through chronic activation of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis<sup>173</sup>. In middle-aged men, it was shown that a low socio-economic status was associated with a perturbed cortisol secretion<sup>173</sup>, possibly due to frequent exposure to perceived chronic stress.

The likelihood for both increased WHR and increased WC was higher in inactive compared to regularly active subjects. Odds-ratios were about 1.8 for high WHR and 2.3 for high WC in

the multivariate analyses where BMI was not controlled for. Taking into account BMI reduced these same ORs to about 1.5, a marked reduction for the likelihood for an increased WC. This may be due in part to the stronger correlation found between BMI and WC, compared to BMI and WHR (data not shown). Fully adjusted-ORs in our study are in agreement with recent data reported by Han et al. in Dutch adults, using the same cut-offs for increased WHR and WC<sup>162</sup>. In that study, adjusted odds-ratios for increased WC were close to ours, respectively 1.47 (1.30-1.66) and 1.72 (1.48-2.00) in inactive women and men compared to their active counterparts.<sup>162</sup> A limitation to such findings, including ours, is that physical activity was assessed by a single question classifying subjects into the broad categories of “inactive” and “active”. This allows to emphasise the potentially deleterious effects of inactivity. However, a more detailed assessment of the various dimensions and levels of physical activity and inactivity would be needed for a better understanding of the relationship between physical activity and abdominal adiposity. There is some evidence that WHR and WC are related negatively with leisure-time (or sports) activity and positively<sup>174</sup> or non significantly<sup>160</sup> with occupational (work) activity. Interestingly, a recent report from the franco-irish PRIME study showed that daily living activities such as walking or cycling to work were inversely associated with WC in middle-aged men<sup>166</sup>.

In this study, except for age and physical inactivity (in women), no other factor was significantly associated with an increased WC. It is likely that the cut-offs chosen to define a high WC influence such results. Moreover, these thresholds might be population-specific. For WC, the cut-offs we used were those proposed in 1995 by Lean et al. ( $\geq 102$  cm in men and  $\geq 88$  cm in women)<sup>17</sup>. These cut-offs have now been endorsed by consensus conferences on obesity and the metabolic syndrome<sup>45;77</sup>. They were initially defined on their ability to identify subjects with a high BMI and/or a high WHR<sup>17</sup> and to screen for subjects with cardiovascular risk factors<sup>16</sup>. However, these WC cut-offs may not be appropriate for these purposes in all populations<sup>18</sup>. Based on the relationships of WC with the level of abdominal

visceral fat assessed by computer tomography, Lemieux et al.<sup>15</sup> proposed to use in both genders WC cut-off points of 100 cm and 90 cm, in subjects aged  $\leq 40$  y and  $> 40$  y respectively. A study of the sensitivity and specificity of WC in relation to health outcomes such as cardiovascular disease, or risk factors, would be needed in a French sample of both genders. For WHR, the cut-offs we used were the same as Lean et al.<sup>17</sup> in their first study about WC thresholds (WHR  $\geq 0.95$  in men and  $\geq 0.80$  in women). These cut-offs were those from the 1990 US dietary guidelines<sup>175</sup>. There is a number of other WHR thresholds available in the literature, and, in contrast with WC, no consensus exists in this area. In men and women respectively, proposed cut-offs were 1.0 and 0.80 for Swedish investigators<sup>9;10</sup>, 1.0 and 0.85 for the World Health Organisation<sup>5</sup>, 1.0 and 0.90 for Bray<sup>14</sup> and 0.94 and 0.88 for Lemieux et al.<sup>15</sup>.

A critical point to consider when examining the differential associations found in this study with WC and WHR is that each of these indicators convey different types of information about the regional distribution of adiposity. WHR is usually taken as an indicator of upper vs. lower adiposity. However, as a ratio, WHR is difficult to interpret biologically<sup>153</sup>. An increased WHR may reflect decreased muscle mass in the lower part of the body as much as increased abdominal adiposity<sup>176</sup>. This may explain in part the relationship with physical inactivity. Although more strongly correlated with the BMI, WC was shown to correlate better than WHR with the abdominal visceral fat depot assessed by imaging techniques such as computer tomography or MRI<sup>12;177</sup>. It is widely accepted that the high lipolytic activity of visceral adipocytes, drained by the portal vein to the liver, is a key factor to understand why an accumulation of fat in the visceral area is associated with the metabolic complications of obesity<sup>178</sup>. In conclusion, data from this study show a consistent association of physical inactivity with indicators of overall and abdominal obesity. This association was found with both the WHR, an indicator of upper versus lower body fat or mass, and with the WC (in women), a more specific indicator of fat accumulation in the abdominal region, independent

of overall adiposity (as assessed by the BMI), age, smoking and socio-economic status (as assessed by educational level). Since our study has a cross-sectional design, it is not possible to conclude on causality. However, the correlates of abdominal adiposity shown here may be of importance for health-promotion policies designed to reduce the risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease. A more detailed investigation of the longitudinal relationships of the various dimensions and levels of physical activity as well as sedentary behaviour (TV viewing) with indicators of abdominal fatness is ongoing in these subjects.



Table I. Prevalence (%) and odds-ratios for obesity (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) by age, smoking status, educational level and physical activity in men and women from the SU.VI.MAX study

	Men			Women		
	n	%	OR [95 % CI] <sup>a</sup>	n	%	OR [95 % CI] <sup>a</sup>
<b>Age group (y)</b>						
45-50	1246	7.9	1	1457	6.4	1
50-55	1089	9.2	1.18 [0.89 - 1.59]	922	7.6	1.21 [0.87 - 1.66]
$\geq$ 55	1148	9.0	1.16 [0.87 - 1.54]	843	11.0	1.82 [1.35 - 2.46]
<b>Smoking status<sup>b</sup></b>						
Never	1212	6.9	1	2043	7.9	1
Former	1613	9.9	1.49 [1.13 - 1.97]	784	7.3	0.93 [0.68 - 1.28]
Current	658	8.8	1.33 [0.93 - 1.89]	395	9.4	1.30 [0.88 - 1.89]
<b>Educational level<sup>b</sup></b>						
Primary	729	11.0	1	735	11.3	1
Secondary	1165	8.6	0.76 [0.57 - 1.02]	1362	7.6	0.65 [0.48 - 0.88]
University	1288	7.3	0.64 [0.48 - 0.87]	1125	6.2	0.55 [0.39 - 0.76]
<b>Regular physical activity<sup>c</sup></b>						
Yes	2512	6.8	1	2164	5.8	1
No	971	13.5	2.22 [1.74 - 2.83]	1058	12.4	2.38 [1.84 - 3.09]

<sup>a</sup> Odds-ratios [95% confidence interval], <sup>b</sup> adjusted for age, <sup>c</sup> adjusted for age, smoking status and educational level.

Table II. Prevalence (%) and odds-ratios for an increased waist-hip-ratio (WHR  $\geq$  0.95 in men, WHR  $\geq$  0.80 in women) by age, smoking status, educational level and physical activity in men and women from the SU.VI.MAX study

	Men			Women		
	n	%	OR [95 % CI] <sup>a</sup>	n	%	OR [95 % CI] <sup>a</sup>
<b>Age group (y)</b>						
45-50	1246	26.7	1	1457	25.7	1
50-55	1089	36.1	1.55 [1.30 - 1.85]	922	31.0	1.30 [1.09 - 1.56]
$\geq$ 55	1148	37.1	1.62 [1.37 - 1.93]	843	45.2	2.39 [2.00 - 2.86]
<b>Smoking status<sup>b</sup></b>						
Never	1212	27.7	1	2043	31.9	1
Former	1613	35.5	1.12 [0.93 - 1.36]	784	32.0	1.00 [0.82 - 1.23]
Current	658	36.8	1.43 [1.12 - 1.81]	395	35.2	1.51 [1.16 - 1.97]
<b>Educational level<sup>b</sup></b>						
Primary	819	40.8	1	735	39.1	1
Secondary	1275	34.5	0.83 [0.67 - 1.03]	1362	32.0	0.87 [0.70 - 1.08]
University	1389	27.1	0.65 [0.52 - 0.80]	1125	28.4	0.86 [0.69 - 1.09]
<b>Regular physical activity<sup>c</sup></b>						
Yes	2512	29.6	1	2164	28.4	1
No	971	42.0	1.33 [1.10 - 1.60]	1058	40.3	1.46 [1.22 - 1.74]

<sup>a</sup> Odds-ratios [95% confidence interval]; <sup>b</sup> adjusted for age and BMI, <sup>c</sup> adjusted for age, BMI, smoking status and educational level.

Table III. Prevalence (%) and odds-ratios for an increased waist circumference ( $\geq 102$  cm in men,  $\geq 88$  cm in women ) by age, smoking status, educational level and physical activity in men and women from the SU.VI.MAX study

	Men			Women		
	n	%	OR [95 % CI] <sup>a</sup>	n	%	OR [95 % CI] <sup>a</sup>
<b>Age group (y)</b>						
45-50	1246	10.9	1	1457	11.6	1
50-55	1089	14.9	1.43 [1.12 - 1.82]	922	14.3	1.27 [0.99 - 1.63]
$\geq 55$	1148	15.2	1.47 [1.16 - 1.87]	843	20.2	1.93 [1.53 - 2.43]
<b>Smoking status<sup>b</sup></b>						
Never	1212	10.2	1	2043	14.1	1
Former	1613	15.7	1.28 [0.91 - 1.79]	784	15.7	1.30 [0.92 - 1.83]
Current	658	14.7	1.38 [0.90 - 2.10]	395	15.2	1.37 [0.83 - 2.25]
<b>Educational level<sup>b</sup></b>						
Primary	819	16.9	1	735	18.9	1
Secondary	1275	14.4	1.07 [0.75 - 1.53]	1362	14.0	0.94 [0.65 - 1.37]
University	1389	10.9	0.81 [0.56 - 1.16]	1125	12.5	1.15 [0.77 - 1.72]
<b>Regular physical activity<sup>c</sup></b>						
Yes	2512	11.0	1	2164	11.2	1
No	971	20.2	1.23 [0.91 - 1.67]	1058	21.6	1.63 [1.20 - 2.22]

<sup>a</sup> Odds-ratios [95% confidence interval]; <sup>b</sup> adjusted for age and BMI, <sup>c</sup> adjusted for age, BMI, smoking status and educational level.



# 2

2. Relations entre la composition corporelle, la répartition du tissu adipeux et la structure et fonction des gros troncs artériels.

**Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU.VI.MAX study)**

**S. Czernichow, S. Bertrais, J-M. Oppert, P. Galan,  
J. Blacher, P. Ducimetière, S. Hercberg, M. Zureik**

**Int J Obes Relat Metab Disord. 2005;29:826-32.**

## Résumé

L'objectif de ces analyses était de décrire les associations transversales entre la composition corporelle, les indicateurs de répartition du tissu adipeux (RTH et TT) et la structure et la fonction des gros troncs artériels.

Il s'agit d'une étude transversale réalisée en fin d'étude (janvier à juillet 2002) sur un sous-échantillon de 1 014 sujets (âge :  $59,4 \pm 4,7$  ans, 50% de femmes, IMC :  $25,2 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup>). La composition corporelle a été estimée par impédancemétrie (masse grasse, MG ; masse maigre, MM). Les mesures carotidiennes recueillies étaient l'épaisseur intima-média (EIM), la lumière artérielle (LA) et l'existence de plaques d'athéromes. La vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (VOP, en m/s) était considérée comme un marqueur de la rigidité artérielle.

Les analyses statistiques ont consisté en l'utilisation de régressions linéaires multiples de chaque variable anthropométrique sur les paramètres vasculaires en continu (EIM, lumière, VOP).

Les coefficients de corrélation, standardisés sur l'écart-type, ont été calculés. Des régressions logistiques ont aussi été utilisées pour étudier les associations entre le risque de plaques carotidiennes avec chacune des variables anthropométriques divisées en tertiles : les OR (IC 95%) standardisés ont été calculés. Les analyses ont toutes été ajustées sur le sexe, l'âge, la pression artérielle moyenne, l'existence d'un diabète, d'une hypercholestérolémie, sur le statut tabagique, la taille et la fréquence cardiaque. Par ailleurs, les relations entre la masse grasse et les paramètres vasculaires étaient ajustées sur la masse maigre et inversement. Enfin, des analyses complémentaires ont été réalisées pour tester l'effet d'un ajustement supplémentaire sur l'IMC dans la relation entre le TT ou le RTH et les paramètres vasculaires.

Les analyses multivariées, prenant en compte les ajustements sus-cités, montrent une association positive significative entre la masse maigre, la masse grasse et le TT avec l'EIM et la lumière artérielle. Aucune association n'a été retrouvée avec la présence de plaques carotidiennes. Sur l'ensemble des variables anthropométriques, seul le TT était associé avec la VOP. Après ajustement complémentaire sur l'IMC, la relation entre le TT et d'une part l'EIM et d'autre part la VOP, n'était plus significative.

Parmi les limites de cette étude, on peut citer outre son caractère transversal, la fiabilité relative de l'estimation de la composition corporelle par impédancemétrie. En effet, nous avons montré dans la partie introductive de cette thèse qu'il existait différentes mesures de la composition corporelle. Ainsi, l'impédancemétrie présente des limites puisqu'il s'agit d'une mesure indirecte de la masse grasse. En effet, celle-ci est estimée à partir du poids, de l'âge, du sexe et de la taille des sujets à l'aide d'une équation définie par le constructeur des balances. Cependant, l'intérêt principal de cette étude reste de montrer que le TT était le seul marqueur anthropométrique à être associé à la fois avec des marqueurs précoces d'athérosclérose comme l'EIM et avec des marqueurs de rigidité artérielle comme la VOP. Bien que cette relation dépende de l'adiposité totale (ajustement sur le BMI), ces résultats illustrent l'intérêt de la mesure du TT comme un outil de dépistage des sujets à risque de lésions précoces d'athérosclérose dans les programmes de prévention et/ou dans la pratique clinique.

**OBJECTIVE:** To investigate associations of body composition assessed by bioimpedance analysis and anthropometric indicators of fat repartition with carotid structure and function.

**DESIGN:** Cross-sectional epidemiological study.

**SUBJECTS:** 1014 middle-aged apparently healthy adults participating in the SU.VI.MAX study.

**MEASUREMENTS:** Body composition (fat mass, fat-free mass) was assessed by bioimpedance analysis and anthropometric indicators of fat repartition (waist circumference, WC; waist-hip ratio, WHR) were simultaneously collected. Carotid ultrasound examination included measurements of intima-media thickness (IMT) at the common carotid arteries (CCA) and assessment of atherosclerotic plaques in extracranial carotid arteries. Carotid-femoral pulse-wave velocity (PWV) was used as marker of aortic stiffness.

**RESULTS:** In multivariate analyses adjusted for major known cardiovascular risk factors in addition to age, gender and height, FFM, FM, and WC were positively associated with CCA-IMT and lumen diameter. No significant association was found with occurrence of carotid plaques. PWV was only associated with WC. Associations of CCA-IMT and PWV with WC were not significant anymore after further adjustment on BMI or FM.

**CONCLUSION:** WC was the only measurement positively associated with both early atherosclerosis markers such as CCA-IMT and with arterial stiffness. Although this association depends on overall adiposity, as assessed by the BMI, it emphasizes the importance of WC in clinical practice and prevention programs as a screening tool for individuals at risk for cardiovascular disease.

**Key words:** body fat, waist circumference, carotid, atherosclerosis, arterial stiffness

## INTRODUCTION

Obesity, defined as increased body mass index (BMI), is recognized as an important risk factor for cardiovascular events resulting from atherosclerosis progression<sup>5</sup>. For a better understanding of the relationship between increased BMI and cardiovascular disease, there is increasing recognition of the relevance of both the composition of body mass (fat mass FM, and fat-free mass, FFM) and the anatomical distribution of body fat<sup>7;21</sup>. A large body of evidence documents that abdominal fat accumulation, as assessed by anthropometric indicators such as waist circumference (WC) or waist-hip ratio (WHR), is positively associated with occurrence of cardiovascular events<sup>179</sup>; it is generally thought that intra-abdominally located (or visceral) fat represents the critical adipose depot in this relationship<sup>177</sup>. However, the contribution of body composition and fat repartition to intermediate atherosclerosis end-points is still not well defined<sup>177;180</sup>.

Concerning carotid structure, intima-media thickness (IMT), lumen diameter and focal atherosclerosis (plaques) can be visualized and assessed by high-resolution B-mode ultrasound, a non-invasive, valid and reproducible method<sup>181</sup>. Several previous studies have shown positive associations between BMI and IMT<sup>51-66</sup>. Relationships between FM and FFM with IMT were assessed in only one recent study with inconclusive results<sup>65</sup>. Positive associations between WC or WHR and IMT have been observed in some but not all studies<sup>53;55;59;61</sup>. The association between FM or FFM and plaque occurrence has never been assessed previously.

Concerning large arteries function, measurement of carotid femoral pulse-wave velocity (PWV) is used as a reproducible index of large artery elasticity and stiffness: high velocity is a marker of elevated rigidity of the vascular wall and low distensibility<sup>182</sup>. PWV has recently been shown to be a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive subjects or in end-stage renal disease patients<sup>183;184</sup>. Compared with IMT, there are fewer studies that have investigated relationships between BMI or fat repartition indicators and PWV<sup>65;66;68;71;73</sup>. Recently, total trunk fat<sup>185</sup> have been found to be adversely associated with PWV.

The aim of this study was to test which of several body composition and fat repartition indicators was best associated with both structure (IMT, lumen diameter or plaques) and function

(PWV) of large arteries, simultaneously assessed in a large sample of apparently healthy middle-aged French subjects.

## SUBJECTS AND METHODS

### Subjects

Subjects were participants in the SU.VI.MAX ("SUpplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants") study, a randomized double-blind, placebo-controlled, primary prevention trial initially designed to test the efficacy of a daily supplementation with antioxidant vitamins (E, C, and beta-carotene) and minerals (selenium and zinc) at nutritional doses, in reducing the incidence of cardiovascular disease and cancer<sup>147;148</sup>. All 13017 subjects included between October 1994 and May 1995, with a planned follow-up of 8 y, signed an informed consent form to the study approved by the ethical committee of the University Hospital Paris-Cochin (CCPPRB n°705). Participants underwent a yearly visit with every other year, either blood sampling (from 1994) or clinical examination (from 1996) up to 2001-2002, at which time clinical and biological examinations were performed simultaneously.

At this last examination, a specific protocol was designed to assess concurrently carotid arterial parameters, aortic stiffness, body composition (by bio-impedance analysis, BIA) and anthropometric indicators of fat repartition. These measurements were performed between January and July 2002 in 1208 subjects participating in the SU.VI.MAX trial, aged more than 50 y in 2002, and living in the Paris (France) area. For logistic reasons, BIA measurements were not available at the beginning of this specific study, and were therefore not performed in 194 of the 1208 subjects examined. Analyses were then conducted on data from 1014 subjects (504 men, 510 women).

### **Anthropometric and bio-impedance measurements**

Body weight and body composition were measured using the Tanita TBF-300 (Tanita Corp., Tokyo, Japan) BIA device with subjects in indoor clothing and no shoes, following the manufacturer's instructions. With this device, measurements are performed in a standing position, through two footpad electrodes in contact with soles and heels on both feet. Biological impedance

is measured with 4 terminals. A 0.8 mA current with a 50 kHz frequency is applied via source electrodes on both soles, and the voltage drop is compared with heel electrodes. In-built scales measure body weight at the same time. Total FM (in kg) is determined by the software using a proprietary equation developed by the manufacturer, and percent body fat (%BF) is calculated as FM (kg) divided by body weight (kg). Height was measured to the nearest 0.5 cm with a wall-mounted stadiometer and body mass index (BMI,  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was calculated as weight (measured by BIA) divided by height squared. Using an inelastic tape, WC was measured as the circumference midway between lower ribs and iliac crests, and hip circumference (HC) was measured as the largest circumference between waist and thighs, both in standing position. Waist-hip ratio (WHR) was calculated.

### **Blood pressure measurements**

Blood pressure was measured with a digital electronic tensiometer (model CP750, Omron). After a 20-min rest period, systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, respectively) were measured in a supine position, twice at a 10-min interval, and the average of the two measurements was used in the analyses. Mean arterial pressure was calculated as:  $(\text{DBP}) + (\text{SBP} - \text{DBP})/3$ . Subjects who reported using antihypertensive drugs or subjects who had  $\text{SBP} \geq 140$  mm Hg and/or  $\text{DBP} \geq 90$  mm Hg were considered as hypertensive.

### **Smoking status**

Data on smoking status was obtained from a questionnaire for this specific study and was coded into three categories: smokers, non-smokers or ex-smokers.

### **Biological measurements**

Venous blood samples were obtained in Vacutainer tubes (Becton Dickinson, France) from subjects who had been fasting for 12 h. Fasting glucose and total cholesterol were measured by an enzymatic method (Technicon DAX, France). Diabetes mellitus was defined as fasting glucose  $\geq 7$  mmol/L (126 mg/dL), clinical history, and/or use of antidiabetic drugs or insulin, and

hypercholesterolemia as total cholesterol  $\geq 6.2$  mmol/L (240 mg/dL) and/or use of lipid-lowering drugs.

## **Carotid measurements**

### Carotid ultrasound examination

Ultrasound examinations were performed using the Aloka SSD-650, with a transducer frequency of 7.5 MHz. This system provides an axial resolution of 0.30 mm. Acquisition, processing, and storage of B-mode images were computer-assisted with the new version of a software that was previously described (M'ATHS)<sup>152</sup>.

Two technicians who underwent a training program of 2 months collected ultrasound data. Consistency, efficiency, and accuracy in performance were required to obtain certification. The protocol, which was similar to that applied in the Aging Vascular Study (EVA Study)<sup>70,186</sup>, involved scanning of the common carotid arteries (CCA), the carotid bifurcation, and the origin (first 2 cm) of the internal carotid arteries. The near and far walls of these arterial segments were scanned longitudinally and transversally to assess, at the time of the examination, the presence of plaques. The presence of plaques was defined as localized echostructures encroaching upon the vessel lumen for which the distance between the media-adventitia interface and the internal side of the lesion was  $\geq 1$  mm.

One experienced sonographer performed all measurements. IMT was measured at a site free of any discrete plaques along a 10-mm-long segment of the far wall of the CCA and measured as the distance between the lumen-intima interface and the media-adventitia interface using an automated edge detection algorithm. A mean of 50 measurements were automatically performed on each image (two images by side) and on each side (left and right). The mean of the six right and left CCA-IMT measurements was used in the analyses. For intima-media thickness (IMT) and lumen diameter measurements, far and near walls of the right and left CCAs 2 to 3 cm proximal to bifurcation were imaged. For each side, at least three optimal longitudinal images with best

visualization of far and near walls were frozen, transferred to a computer (PC, IBM), digitized into 640x580 peak cells with 256 gray levels, and stored for off-line analysis.

### ***Pulse wave velocity (PWV)***

Carotid-femoral PWV was evaluated using two pressure probes. This method with an automatic device (Complior, Colson) has been previously validated<sup>182</sup>. Briefly, two pressure waves were recorded transcutaneously at the base of the neck for the right CCA and over the right femoral artery. PWV was determined as the foot-to-foot velocity. The foot of the pressure wave was identified as the beginning point of the sharp systolic upstroke. Pulse transit time was determined as the average of 10 consecutive beats. The distance traveled by the pulse wave was measured over the body surface as the distance between the two recording sites. Aortic PWV was calculated as the ratio of distance to transit time.

### **Reproducibility study**

A reproducibility study was conducted in 80 of our subjects who underwent two ultrasound examinations and two PWV measurements during the same visit (each of the two technicians was blinded to the results of the other). The mean absolute difference, coefficient of variation and intra-class correlation coefficient between repeated examinations of CCA- IMT were respectively 0.04 mm, 6.5 % and 0.79. For PWV, they were respectively 0.4 m/s, 9.8 % and 0.75. For carotid plaque, the kappa coefficient for agreement between the two examinations was 0.80.

### **Statistical analyses**

We studied the cross-sectional associations of indicators of body composition (BMI, FM, FFM and %BF) and fat repartition (WC, HC and WHR) with CCA-IMT, CCA-lumen, PWV and carotid plaques. Relationships between indicators of body composition and fat repartition and arterial parameters (CCA-IMT, CCA-lumen and PWV) as continuous variables were studied using linear regression. Multivariate regression coefficients are presented. Associations between indicators of body composition and fat repartition, divided into tertiles, with carotid artery plaque were

evaluated by logistic regression analysis. Multivariate-adjusted odds ratios (OR), per one standard deviation increase, are reported with 95% confidence intervals. All statistical analyses were performed using SAS software (SAS Institute, Cary, NC). Statistical significance was judged at  $\alpha < 0.05$ . Comparison of subjects excluded because of missing BIA data (n=194) with those included in the present report (n=1014) revealed no significant difference in terms of age (p=0.7), gender (p=0.9), BMI (p=0.3), fasting blood glucose (p=0.8), cholesterol levels (p=0.3), mean arterial pressure (p=0.5), CCA-IMT (p=0.8), CCA-lumen diameter (p=0.5), PWV (p=0.7) or in the % of plaque occurrence (p=0.5).

## **RESULTS**

General characteristics of the subjects are presented in **Table 1**. Nine percent of the sample was classified as obese based on a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>25</sup>. Mean body weight, BMI, FFM, WC, HC and WHR were higher in men compared to women, whereas FM and %BF were higher in women compared to men (p<0.002 for all gender comparisons). Means for CCA-IMT and lumen diameter, PWV, and the percentage of subjects with plaques were higher in men compared to women (p<0.01, for all comparisons).

### **CCA-Intima-media thickness and CCA-lumen diameter**

Linear regression analysis showed significant positive associations between CCA-IMT and all indicators of body composition (BMI, %BF, FM and FFM), after adjusting for age, gender, mean arterial pressure, smoking status, diabetes, hypercholesterolemia, height and heart rate (Table 2). The strongest associations were found with %BF and BMI. This association was also significant with WC and HC but not with WHR (p=0.27). Linear regression also showed a significant positive association between lumen diameter and all indicators of body composition and fat repartition, including WHR. After further adjustment on BMI, associations of WC and HC with CCA-IMT and lumen, as between WHR and lumen were not significant.

### **Pulse Wave Velocity**

The only significant positive association found was between PWV and WC ( $p=0.04$ ), after adjusting for age, gender, mean arterial pressure, smoking status, diabetes, hypercholesterolemia, height and heart rate (Table 2). This association was no more significant after further adjustment on BMI ( $p=0.22$ ).

### **Carotid plaques**

Multivariate ORs for carotid plaques occurrence with tertiles of indicators of body composition and fat repartition were all positive but non-significant, after the same adjustments as mentioned above were performed (Table 3).

Finally, further adjustment on the allocation group (supplementation vs. placebo) did not modify any of the associations described above between body composition or fat repartition indicators with CCA-IMT, lumen diameter, PWV or carotid plaques (data not shown).

## **DISCUSSION**

In this study, we comprehensively assessed body composition and fat repartition in relation with markers of both structure and function of large arteries including CCA-IMT and lumen, PWV, as well as plaque occurrence. CCA-IMT and CCA-lumen were both positively associated with BMI, FM, FFM, and with WC. No association was evidenced between the presence of carotid plaques and either body composition or fat repartition indicators. The only significant relationship found with PWV was a positive association with WC.

The observed positive relationship of BMI with CCA-IMT is in agreement with results of many previous studies<sup>51-66</sup>. This association is usually taken as indirect evidence of a relationship of body fat content with this early atherosclerosis marker. Interestingly, our results show positive associations of both FM and FFM, independent of each other, with CCA-IMT. To our knowledge, there is only one previous report concerning these relationships in a population study. In the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study<sup>65</sup>, no significant association was found cross-sectionally between DEXA-assessed FM, adjusted for lean body mass, and CCA-IMT. Data for lean body mass itself were however not reported and no significant linear relationship was found

either with BMI. It should be noted that subjects in this Dutch study were younger than ours which may have contributed, at least in part, to the differences with our results.

Left ventricular mass has been shown to be more strongly related to FFM than to FM<sup>187</sup>. The combined increase in FM and FFM with increasing weight would enhance the need for blood supply in the ventricular wall, resulting in a hyperdynamic circulation with an increase in both intima and media layers (smooth muscle cell proliferation and extracellular matrix increase) and size adaptation of the ventricular wall<sup>188</sup>. As hypothesized<sup>65</sup>, similar hemodynamic adaptations of the arterial wall could help explain the positive association of FM and FFM with CCA-IMT and lumen diameter.

In our study, WC but not WHR was positively associated with IMT. Positive associations between WC and IMT have been observed in some<sup>59</sup> but not all<sup>55;65</sup> studies. Positive associations with WHR have also been previously reported<sup>53;55;59;61</sup>. An important point to consider when examining the differential associations found in this study with WC and WHR is that each of these indicators provides a different type of information about the regional distribution of adiposity<sup>153</sup>. WHR can be viewed as an indicator of upper vs. lower adiposity whereas WC more specifically reflects abdominal fat accumulation. WC has been shown to be more strongly correlated to visceral fat assessed by imaging techniques than WHR<sup>12</sup>. Another anthropometric indicator of abdominal visceral fat such as the sagittal/transverse ratio was shown to be positively associated with IMT<sup>60</sup>. Few studies have assessed the associations between IMT and direct measurements of abdominal fat compartments (intra-abdominal, subcutaneous) by CT-scanning<sup>59</sup> or total trunk fat by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)<sup>65</sup>. Among Japanese men<sup>59</sup>, CT-assessed intra-abdominal and subcutaneous fat were both positively associated with IMT. However, after adjustment on BMI, these associations were no longer significant. In agreement with these data, we found that WC adjusted either for BMI or FM was not related to IMT. Although over-adjustment may be possible, this supports the notion that abdominal adiposity would not be related to IMT independent of general adiposity.

In our study, PWV was only positively associated with WC, and this association was dependent on BMI. WC was positively associated with PWV in one<sup>71</sup> of two<sup>65;71</sup> previous cross-sectional studies, and WC was shown to be a predictor of PWV increase in one cohort study<sup>68</sup>. A recent report<sup>185</sup> documented a deleterious effect of DEXA-assessed trunk fat on large arteries stiffness, whereas peripheral fat and lean mass showed, to some extent, a protective effect. In the Health-ABC study<sup>72</sup>, PWV was significantly associated with CT-measured visceral fat, even after taking into account body weight. Interestingly, in a previous report from the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study, a significant negative association had been evidenced between FFM and PWV<sup>65</sup>. In the present study, whereas a trend was found for a positive association between PWV and FM, there was also a trend for a negative, although non-significant, association between FFM and PWV. It could be hypothesized that this latter association with arterial stiffness could be mediated by the long-term beneficial effect of physical activity that may increase global FFM and is negatively associated with cardiovascular risk<sup>68</sup>.

Physiopathological processes linking abdominal adiposity to arterial stiffness are largely unknown. A widely accepted concept is that both anatomical and metabolic properties of intra-abdominal fat explain the relationships of this specific fat depot with atherosclerosis. Visceral adipocytes are known to have a high lipolytic activity resulting in an increased free fatty acids (FFA) release in the portal vein. Accumulation of FFA in the liver, pancreas and muscles contributes to insulin resistance. Other mechanisms could be involved such as increases in circulating proinflammatory cytokines or leptin<sup>189;190</sup>.

In contrast to IMT and PWV, we did not find any relationship between markers of body composition or fat repartition and the presence of carotid plaques. Plaque occurrence can be regarded as a later development than arterial stiffness in the atherosclerosis process, and this could help explain the lack of association in a population of apparently healthy subjects. The absence of an association between BMI and the prevalence and/or progression of carotid atherosclerotic plaques has been reported in other population-based studies<sup>70;191</sup>. Only one longitudinal study has

reported a positive association between baseline WC and four-year increase in plaque occurrence<sup>55</sup>. It should be noted that we used a methodological approach for carotid imaging that clearly differentiates between diffuse intima-media thickening and plaque. The intima-media thickness was assessed on a segment free of any focal atherosclerotic lesions. In the EVA study, the two types of lesions were interrelated<sup>70</sup>.

Our study is limited by its cross-sectional design, which does not enable to draw causal relationships. In addition, this study was based on a sample with a low prevalence of obesity (compared to current US figures) and with a majority of apparently healthy subjects. Obesity rates in this study were however in accordance with data from recent surveys in representative samples of the French population<sup>156</sup>. It should be noted that FM and FFM were measured using BIA, a method not considered as a “gold standard” for body composition assessment, but one of the few feasible in large-scale epidemiological studies<sup>147;148</sup>. Even if there is a lack of standardized equation to estimate FFM based on impedance measurements, it has been shown that BIA was a good predictor of DEXA-derived FFM<sup>4</sup>. Among the strengths of our study, a large set of vascular parameters was carefully assessed and satisfactory results were obtained in the reproducibility study. In addition, the percentage of carotid plaques and the distributions of CCA-IMT and PWV were comparable to those reported in other French populations with similar age ranges<sup>192;193</sup>.

In conclusion, this study shows the differential association of body composition and fat repartition indicators with structure and function of large arteries in a large population. WC stands as the only measurement positively associated with both early atherosclerosis and arterial stiffness. Although this association depends on overall adiposity, as assessed by the BMI, it emphasizes the importance of WC in clinical practice and prevention programs as a screening tool for individuals at risk for cardiovascular disease.

**Table 1.** General characteristics of the subjects

	Men (n = 504)	Women (n = 510)	Total (n = 1014)
Age, years	59.4 ± 4.8	59.4 ± 4.6	59.4 ± 4.7
Weight, kg	78.4 ± 11.3	64.0 ± 10.3	71.2 ± 13.0
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.8 ± 3.3	24.5 ± 3.7	25.2 ± 3.6
Fat mass, kg	18.9 ± 6.8	21.9 ± 7.4	20.4 ± 7.3
Fat-free mass, kg	59.5 ± 6.1	42.2 ± 3.6	50.8 ± 10.0
Percent body fat	23.6 ± 5.5	33.3 ± 6.3	28.4 ± 7.7
Waist circumference, cm *	92.6 ± 9.9	79.1 ± 10.3	85.8 ± 12.1
Hip circumference, cm *	100.1 ± 7.6	98.5 ± 8.6	99.3 ± 8.2
Waist-hip ratio *	0.92 ± 0.1	0.80 ± 0.1	0.86 ± 0.1
Alcohol consumption, g/l **	24.9 ± 19.3	9.4 ± 10.9	17.4 ± 17.6
Smoking habits, %			
Never smokers	35.1	56.7	45.9
Ex-smokers	52.0	30.2	41.1
Current smokers	12.9	13.0	13.0
Systolic blood pressure, mm Hg	132.9 ± 16.4	124.9 ± 15.8	128.9 ± 16.6
Diastolic blood pressure, mm Hg	79.3 ± 8.9	75.0 ± 9.4	77.2 ± 9.4
Mean blood pressure, mm Hg	97.2 ± 10.9	91.7 ± 11.0	94.4 ± 11.3
Pulse pressure, mm Hg	53.5 ± 10.1	49.8 ± 9.6	51.7 ± 10.1
Total cholesterol, mmol/L	5.6 ± 0.8	5.8 ± 0.9	5.7 ± 0.9
Fasting blood glucose, mmol/L	5.3 ± 0.8	5.0 ± 0.8	5.1 ± 0.8
CCA-IMT, mm	0.72 ± 0.08	0.69 ± 0.08	0.70 ± 0.08
Lumen diameter, mm	7.21 ± 0.60	6.62 ± 0.61	6.92 ± 0.63
Pulse Wave Velocity, m/sec	11.95 ± 2.20	10.87 ± 1.78	11.41 ± 2.08
Carotid plaques, %	41.0	23.0	32.0

Values are mean ± SD. CCA-IMT: common carotid artery intima media thickness

\* n=934, \*\* Baseline data (1994-1995)

**Table 2.** Relationships between indicators of body composition and fat repartition with intima media thickness (IMT) and lumen diameter of the common carotid artery (CCA), and aortic pulse wave velocity

	CCA-IMT (mm)	Lumen diameter (mm)	Pulse Wave Velocity (m/s)
BMI (per 3.6 kg/m <sup>2</sup> increase) <sup>1</sup>	0.01***	0.11***	0.10
Fat mass (per 7.3 kg increase) <sup>1,2</sup>	0.007*	0.07**	0.13
Fat-free mass (per 10.0 kg increase) <sup>1,3</sup>	0.01*	0.15*	-0.06
Percent body fat (per 7.7% increase) <sup>1</sup>	0.01***	0.13*	0.14
Waist circumference (per 12.1 cm increase) <sup>1</sup>	0.005*	0.10***	0.15*
Hip circumference (per 8.2 cm increase) <sup>1</sup>	0.006*	0.05*	0.10
Waist-hip ratio (per 0.1 increase) <sup>1</sup>	0.003	0.09***	0.08

Data are coefficients from linear regression models. Models are adjusted for age, gender, mean arterial pressure, diabetes, hypercholesterolemia, smoking status, height and heart rate.

\* P < 0.05, \*\* P < 0.001, \*\*\*P < 0.0001

<sup>1</sup> Approximately one standard deviation, <sup>2</sup> Adjusted for fat-free mass, <sup>3</sup> adjusted for fat mass.

**Table 3.** Odds-Ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) for carotid plaque occurrence associated with tertiles of indicators of body composition and fat repartition

	OR (95% CI) *		
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1	1.33 (0.94-1.89)	1.27 (0.89-1.83)
Fat mass (kg) <sup>a</sup>	1	1.34 (0.94-1.93)	1.12 (0.74-1.70)
Fat-free mass (kg) <sup>b</sup>	1	1.14 (0.77-1.68)	1.06 (0.65-1.74)
Percent body fat	1	1.31 (0.93-1.86)	1.33 (0.93-1.90)
Waist circumference (cm)	1	1.33 (0.93-1.90)	1.19 (0.82-1.73)
Hip circumference (cm)	1	1.13 (0.80-1.61)	0.86 (0.59-1.25)
Waist-hip ratio	1	0.91 (0.64-1.31)	1.35 (0.94-1.91)

\*Logistic regression models are adjusted for age, gender, mean arterial pressure, diabetes, hypercholesterolemia, smoking status, height and heart rate.

<sup>a</sup> Adjusted for fat-free mass. <sup>b</sup> Adjusted for fat mass.



# 3

3. Association entre le syndrome métabolique et la structure et fonction des gros troncs artériels :  
un effet prédominant de la pression artérielle.

**Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries:  
a predominant effect of blood pressure.**

**A report from the SU.VI.MAX. Vascular Study**

**S. Czernichow, S. Bertrais, J. Blacher, J-M. Oppert,  
P. Galan, P. Ducimetière, S. Hercberg, M. Safar, M. Zureik.**

**Am J Hypertension 2005;18:1154-60.**

## Résumé

L'objectif principal de ces analyses était de savoir si le syndrome métabolique (SM), regroupement de facteurs de risque cardio-métabolique, était associé aux paramètres artériels décrits dans l'article précédent. L'objectif secondaire était de déterminer lequel des facteurs constitutifs du syndrome métabolique était le plus important dans cette relation.

Il s'agit d'une analyse transversale, réalisée sur le même protocole vasculaire mis en place en fin d'étude (janvier à juillet 2002), sur un sous-échantillon de 917 sujets. L'âge était de  $58,8 \pm 4,9$  et  $58,9 \pm 4,7$  ans dans les groupes avec et sans SM. L'échantillon était constitué de 40% et 50,8% de femmes, respectivement dans ces deux groupes.

Concernant les analyses statistiques, des analyses de covariance (ANCOVA) ont été utilisées pour comparer la valeur moyenne de l'EIM et de la VOP entre les sujets avec et sans SM. Le risque de plaques carotidiennes a été évalué par régression logistique avec calcul des OR (IC 95%). L'association entre chacune des variables du SM, prise indépendamment, a été testée avec les mêmes paramètres vasculaires par une ANCOVA. Toutes les analyses ont été effectuées après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'activité physique et le statut tabagique. Dans un second temps, nous avons cherché à déterminer lequel des facteurs constitutifs du SM était le plus important dans cette relation. Pour cela nous avons constitué différents modèles, dans lesquels les paramètres du SM étaient introduits successivement, en observant l'évolution de la part expliquée de la variance ( $R^2$ ) du modèle et la significativité de chacun des paramètres. Plusieurs modèles ont été testés : un premier avec la pression artérielle en continu, en plus de l'âge, du sexe, du niveau d'activité physique et du statut tabagique (modèle 1), un deuxième modèle contenant toutes les variables du SM en continue (modèle 2) et un dernier modèle correspondant au modèle 2 avec en plus la variable SM en variable binaire (modèle 3). Les coefficients de corrélation standardisés sur l'écart-type ( $\beta$ ) et le % expliqué de la variance ( $R^2$ ) sont présentés pour chaque modèle.

Les résultats de ces analyses montrent que la prévalence du SM était de 8,7% dans cet échantillon. En comparaison aux sujets sans SM, ceux avec un SM avaient une valeur moyenne d'EIM ( $p=0,02$ ) et de VOP ( $p=0,0001$ ) significativement plus importantes. En revanche, aucune

association n'était retrouvée avec le risque de plaques carotidiennes. Prise indépendamment, chacune des variables du SM était associée avec l'EIM et la VOP, à l'exception de la relation entre les TG et l'EIM. En définitive, la relation entre le SM et d'une part l'EIM et d'autre part la VOP, était essentiellement liée à la pression artérielle. L'ajout dans le modèle multivarié des autres composantes définissant le SM modifiait très peu la variance du modèle.

Les limitations de cette étude, en dehors du caractère transversal, sont liées à la différence de répartition de la fréquence de chacune des composantes (TT, PA, TG, HDL-cholestérol et glycémie) dans le syndrome métabolique lui-même par rapport à d'autres populations. En effet, aux USA, l'élévation du TT est l'anomalie la plus fréquente dans la composition du SM, alors que dans notre population, l'élévation de la PA est la composante la plus prévalente. Ceci est cohérent avec le fait qu'aux USA, la prévalence de l'obésité est élevée ce qui place le TT au premier plan des anomalies. Concernant notre étude, cette différence pourrait aider à expliquer la prépondérance de la PA dans la relation entre les paramètres du SM avec les anomalies vasculaires étudiées.

En conclusion, les sujets avec un SM avaient un profil cardiovasculaire défavorable, illustré par une augmentation des marqueurs d'athérosclérose et de rigidité artérielle (EIM et VOP). La PA était le paramètre du SM le plus important dans la relation avec les marqueurs de structure et fonction artérielles.

## **Abstract**

**Background:** Metabolic syndrome (MetS) is associated with increased risk of cardiovascular diseases. However, the contribution of MetS to intermediate cardiovascular endpoints such as structure and function alterations of large arteries is still unclear.

**Methods:** 917 middle-aged French men and women participating to the SU.VI.MAX Vascular study were included. Carotid-femoral pulse-wave velocity (PWV) was used to assess aortic stiffness. Carotid ultrasound examination included measurements (at sites free of plaques) of intima-media thickness (IMT) at the common carotid arteries (CCA) and assessment of atherosclerotic plaques in the extracranial carotid arteries. **Results:** Prevalence of the MetS defined by the NCEP was 8.7%. Compared to those without MetS, subjects with MetS had significant higher mean values of CCA-IMT ( $p=0.02$ ) and PWV ( $p=0.0001$ ). MetS was not significantly related to the presence of carotid plaques. Blood pressure (BP) was the only MetS component associated with all vascular parameters. Addition of other MetS components in the multivariate models contributed poorly to the explained variance of these parameters.

**Conclusions:** MetS is adversely associated with markers of early arterial dysfunction, such as CCA-IMT and arterial stiffness. Although the associations between MetS and these arterial parameters are related to insulin resistance, BP was shown to be the most important MetS component in relation to structure and function of large arteries.

**Key words:** metabolic syndrome, carotid, atherosclerosis, arterial stiffness

## INTRODUCTION

The metabolic syndrome (MetS) represents a cluster of abnormalities, including abdominal obesity, glucose intolerance, dyslipidemia and hypertension, with insulin resistance as a major characteristic<sup>45</sup>. There is evidence that clustering of insulin resistance markers or the MetS itself were predictors of coronary heart disease events or mortality in both genders<sup>194;195</sup>. Recently, the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III proposed a clinical definition of the MetS to facilitate diagnosis and preventive interventions<sup>45</sup>. The diagnosis of MetS seems to be a better predictor of cardiovascular risk compared to individual risk factors taken together: it may be a valuable tool to identify high-risk patients<sup>196</sup>. However, little is known on the association between the MetS and its individual components with intermediate CV endpoints.

Carotid structure, namely intima-media thickness (IMT) and focal atherosclerosis (plaques) can be visualized and assessed by high-resolution B-mode ultrasound. Measurement of carotid femoral pulse-wave velocity (PWV) is used as a reproducible index of large artery elasticity and stiffness: high velocity is a marker of elevated rigidity of the vascular wall and low distensibility. Some, but few studies, have investigated whether MetS was associated with IMT<sup>197-200</sup>, arterial stiffness<sup>200-202</sup> or carotid plaques occurrence<sup>74</sup>, and none of them have assessed simultaneously the associations with all of these vascular parameters in the same population.

The aim of this study was to investigate whether the MetS and its components were associated with both structural and functional large arteries parameters, assessed in a sample of 917 middle-aged subjects from the SU.VI.MAX study.

## SUBJECTS AND METHODS

### Subjects

Subjects were participants in the SU.VI.MAX ("SUplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants") Study, a randomized double-blind, placebo-controlled, primary prevention trial initially designed to test the efficacy of a daily supplementation with antioxidant vitamins (E, C,

and beta-carotene) and minerals (selenium and zinc) at nutritional doses, in reducing the incidence of cardiovascular disease and cancer<sup>147;148</sup>. All the 13017 subjects included since 1994, with a planned follow-up of 8 y, were invited to a yearly visit with every other year, either blood sampling (from 1994) or clinical examination (from 1996) up to 2001-2002, at which time clinical and biological examinations were performed simultaneously. At this last examination, a specific protocol was designed to assess concurrently carotid arterial parameters, aortic stiffness and MetS in a subsample of 917 men and women living in the Paris (France) area<sup>151</sup>. The protocol was approved by a medical ethics committee as well as by the national committee for the protection of privacy and civil liberties.

### **Biochemical and clinical measurements and covariates**

Blood samples were obtained after a 12-hour fast, and were centralized. Blood glucose, HDL-cholesterol and triglycerides were measured using an enzymatic method (Advia 1650, Bayer Diagnostic). Weight was measured with subjects in indoor clothing and no shoes. Height was measured in the same conditions to the nearest 0.5 cm with a wall-mounted stadiometer and body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>) was calculated. Waist circumference was measured as the circumference midway between lower ribs and iliac crests. Blood pressure was measured with a digital electronic tensiometer (model CP750, Omron), with appropriate size cuff at heart level, by two trained technicians who performed both BP measurements and ultrasound examinations. After a 20-min rest period, systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP, respectively) were measured in a supine position, twice at a 10-min interval, and the average of the two measurements was used in the analyses. Mean arterial pressure (MAP) was calculated as:  $(DBP) + (SBP-DBP)/3$ .

Level of education was obtained from a questionnaire for this subsample study (n=917) and was coded in three categories according to the highest certification obtained. Data on smoking status was obtained from a questionnaire at baseline (1994) and was coded into three categories: smokers, non-smokers or ex-smokers. The overall level of habitual physical activity was assessed during the same period and was coded in three categories: inactivity, < 1 hour/day or ≥ 1 hour/d.

According to the NCEP criteria<sup>45</sup>, subjects were considered to have metabolic syndrome if they had at least three of the five following characteristics: 1) waist circumference > 102 cm in men and > 88 cm in women, 2) triglycerides  $\geq$  150 mg/dl (1.69 mmol/l), 3) HDL-cholesterol < 40 mg/dl (1.04 mmol/l) in men and < 50 mg/dl (1.29 mmol/l) in women, 4) blood pressure  $\geq$  130/85 mmHg, 5) fasting glucose  $\geq$  110 mg/dl (6.1 mmol/l). We classified participants using antidiabetic (oral agents or insulin) or antihypertensive medication as subjects having increased fasting blood glucose or increased blood pressure respectively.

## **Carotid measurements**

### *Carotid ultrasound examination*

Ultrasound examinations were performed using the Aloka SSD-650, with a transducer frequency of 7.5 MHz. This system provides an axial resolution of 0.30 mm. Acquisition, processing, and storage of B-mode images were computer-assisted with the new version of a software that was previously described (M'ATHS)<sup>152</sup>. Our B-mode system is unable to standardize the image according to the stage of cardiac cycle, which may introduce a minor source of variability in IMT measurement.

Two technicians who underwent a training program of 2 months collected ultrasound data. Consistency, efficiency, and accuracy in performance were required to obtain certification. The protocol, which was similar to that applied in the Aging Vascular Study (EVA Study)<sup>186</sup>, involved scanning of the common carotid arteries (CCA), the carotid bifurcation, and the origin (first 2 cm) of the internal carotid arteries. The near and far walls of these arterial segments were scanned longitudinally and transversally to assess, at the time of the examination, the presence of plaques. The presence of plaques was defined as localized echostructures encroaching upon the vessel lumen for which the distance between the media-adventitia interface and the internal side of the lesion was  $\geq$  1 mm.

One experienced sonographer performed all measurements. IMT was measured at a site free of any discrete plaques along a 10-mm-long segment of the far wall of the CCA and measured as the distance between the lumen-intima interface and the media-adventitia interface using an automated edge detection algorithm. A mean of 50 measurements were automatically performed on each image (two images by side) and on each side (left and right). The mean of the six right and left CCA-IMT measurements was used in the analyses. For IMT measurements, far and near walls of the right and left CCAs 2 to 3 cm proximal to bifurcation were imaged. For each side, at least three optimal longitudinal images with best visualization of far and near walls were frozen, transferred to a computer (PC, IBM), digitized into 640x580 peak cells with 256 gray levels, and stored for off-line analysis.

### ***Pulse wave velocity (PWV)***

Carotid-femoral PWV was evaluated using two pressure probes. This method with an automatic device (Complior, Colson) has been previously validated. Briefly, two pressure waves were recorded transcutaneously at the base of the neck for the right CCA and over the right femoral artery. PWV was determined as the foot-to-foot velocity. The foot of the pressure wave was identified as the beginning point of the sharp systolic upstroke. Pulse transit time was determined as the average of 10 consecutive beats. The distance traveled by the pulse wave was measured over the body surface as the distance between the two recording sites. Aortic PWV was calculated as the ratio of distance to transit time.

### **Reproducibility study**

A reproducibility study was conducted in 80 of our subjects who underwent two ultrasound examinations and two PWV measurements during the same visit (each of the two technicians was blinded to the results of the other). The mean absolute difference, coefficient of variation and intra-class correlation coefficient between repeated examinations of CCA- IMT were respectively 0.04 mm, 6.5 % and 0.79. For PWV, they were respectively 0.4 m/s, 9.8 % and 0.75. For carotid plaque, the kappa coefficient for agreement between the two examinations was 0.80.

## Statistical analyses

Characteristics of subjects with and without MetS were compared by Student's t-test and Chi-square test where appropriate. Results are expressed as percentages or means  $\pm$  standard deviations (SD). Because of skewed distributions of triglycerides, this variable was logarithmically transformed and geometric means, as well as 95 % confidence intervals (95% CI) are presented. All further analyses were adjusted for age, gender, physical activity and smoking status. Differences in CCA-IMT and PWV according to MetS status were tested using analyses of covariance. Risk of carotid artery plaques was evaluated by logistic regression analysis; multivariate-adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals are reported.

We further studied the independent associations between each component of the MetS with the same arterial parameters. Three different models were assessed: with mean arterial pressure only, adjusting for potential confounders (age, gender, physical activity and smoking status) (model 1), a fully-adjusted model including all five MetS components as continuous variables entered simultaneously (model 2) and a third one corresponding to model 2 plus MetS as a dichotomous variable (model 3). Standardized correlation coefficients ( $\beta$ ), per one standard deviation increase, and the total percentage of explained variance ( $R^2$ ) are presented for each model. All statistical analyses were carried out with standard procedures (SAS, version 8.02). Statistical significance was judged at  $\alpha < 0.05$ .

## RESULTS

General characteristics of the subjects are presented in Table 1. The prevalence of the NCEP defined MetS in our sample was 8.7%. Primary educational level was higher in subjects with MetS compared to those without it ( $p=0.04$ ). Average values for CCA-IMT and PWV were also higher in subjects with MetS compared to subjects without MetS. No difference was observed for plaques prevalence ( $p=0.13$ ) (Table 2). Further adjustments for gender or educational level did not modify these associations.

### **CCA-IMT, PWV and carotid plaques according to MetS status**

After adjusting for age, gender, physical activity and smoking status, the difference in mean values of CCA-IMT and PWV between subjects with and without MetS remained statistically significant (Table 2). Subjects treated for hypertension had a higher CCA-IMT mean value compared to untreated ones, and a higher mean PWV was observed in subjects treated for diabetes, dyslipidemia or hypertension compared to non treated subjects (data not shown).

Adjusted ORs for carotid plaques prevalence was not significantly different between subjects with and without MetS. Further adjustment on the allocation group (antioxidant supplementation vs. placebo) did not modify any of the observed associations described above between MetS status and CCA-IMT, PWV or carotid plaques (data not shown). Furthermore, exclusion of subjects treated with antidiabetic and/or anti-hypertensive medications, or even after adjustment on these medications (Table 2), did not modify the observed associations.

### **CCA-IMT, PWV and carotid plaques according to each component of the MetS**

After adjustment, having an increased waist circumference was associated with significantly higher values for IMT and PWV (Table 3). A significant positive relationship was observed between TG and PWV, whereas a low HDL-cholesterol level was related to higher IMT and PWV mean values, and with a borderline significant higher risk (OR) of plaques: 1.52 (1.01-2.28).

Increased fasting blood glucose was associated with a significant higher IMT and PWV mean values. At last, a raised BP was positively associated with both a higher mean value of the above

arterial continuous parameters and a significantly higher risk of plaques prevalence: 1.55 (1.12-2.15).

Multivariate regression models were then applied to assess the relationships of continuous MetS components, independently of each others, with arterial continuous parameters (CCA-IMT, PWV) and carotid plaques (Table 4). MAP was the only component to be systematically associated with each vascular parameter, even after adjustment on potential confounders. Furthermore, MAP showed the highest percentage of total explained variance ( $R^2$ ) compared to other models with each independent MetS component (data not shown for other MetS components).

After entering simultaneously the five NCEP-defined components of the MetS (model 2), MAP was still significantly associated with all vascular parameters. Fasting blood glucose and waist circumference were positively associated with PWV. HDL-cholesterol was inversely associated with CCA-IMT and PWV. A last, no other variable except MAP, were associated with carotid plaques. It should be noted that the percentage of total explained variance ( $R^2$ ) in model 2 did not change more than 2%, compared to model 1 with MAP only.

Similar results were obtained if the five components of the MetS were entered as dichotomous variables with the NCEP-defined cut-offs ; or if MetS (as a dichotomous variable) was entered in the model in addition to the five individual components of the MetS (Table 4).

## DISCUSSION

We found that the association between MetS components and markers of both structure and function of large arteries, including CCA-IMT and PWV, was mainly mediated by blood pressure: other MetS components added a small effect. The effect of BP was independent of age, gender, physical activity and smoking status. Entering the NCEP-defined MetS as a dichotomous variable did not change the significant independent association between BP and these markers.

The MetS frequency found in our study was lower than those reported in the U.S., with prevalence up to 45 %<sup>203</sup>, but similar to other Finnish or French studies<sup>158</sup>. These discrepancies may be partially explained by differences in the prevalence of abnormalities used to define the MetS. Indeed, the most frequent abnormality in the NHANES III survey was increased waist circumference<sup>203</sup>, whereas it was BP in our study and other French data<sup>158</sup>. This may help to understand, in part, the predominant effect of BP on vascular parameters in our study. It could also be questioned whether, using a different cut-off for BP (140/90 mmHg), instead of the NCEP-defined cut-off, would also modify the prevalence of abnormalities among studies. In addition, the prevalence of obesity in our study, in accordance with representative data of the French population, is lower than current US figures<sup>156;204</sup>.

Previous cross-sectional studies have assessed the association between MetS and CCA-IMT<sup>197-199;205</sup>. In the BLSA Study, subjects with MetS had a significantly higher IMT mean value as compared to subjects without MetS<sup>205</sup>. Regression models also showed that MetS, as a continuous variable, was a determinant of IMT. Subjects with MetS from the AIR Study showed a significantly thicker mean CCA-IMT, compared to subjects with no risk factors<sup>199</sup>. A large multicentric study confirmed that, subjects with a MetS had a significant higher maximum IMT compare to controls<sup>197</sup>. In another study, where insulin resistance was evaluated by the homeostasis model assessment (HOMA), age and sex-adjusted IMT mean values were higher among insulin resistant (IR) subjects compared to non-IR controls<sup>198</sup>. However, when further adjustments were performed, the association between HOMA and IMT was no longer significant. The authors hypothesized that the association between IR and arterial thickness was explained by

its covariation with established risk factors for cardiovascular disease of which hypertension seems to be the most significant.

In agreement with our results, other studies have reported the absence of an association between central adiposity and the prevalence and/or progression of carotid atherosclerotic plaques<sup>191</sup>. Only one recent 5-y prospective study showed that MetS was associated with incident carotid plaques, compare to controls<sup>74</sup>. The discrepancy with our results could be explained by the cross-sectional design of our study, whereas plaque prevalence can be regarded as a later development in the atherosclerosis process.

Association between IR or MetS and PWV has been evaluated in few cross-sectional studies<sup>202;205;206</sup>, with only one using the NCEP definition<sup>205</sup>. It was shown in type 2 diabetics that CCA and femoral artery stiffness were inversely associated with insulin sensitivity<sup>206</sup>. In non-diabetic women, a clustering of variables of the insulin resistance syndrome was related to decreased arterial distensibility<sup>202</sup>. Other data showed that MetS was an independent determinant of arterial stiffness, even after adjustment on age, gender, smoking and LDL-cholesterol<sup>205</sup>.

It could be hypothesized that one of the mechanisms underlying the effect of MetS to both arterial thickness and stiffness is mediated through a central adiposity pattern, or more specifically to increased abdominal visceral fat content. Indeed, we observed an independent positive association between increased waist circumference with CCA-IMT, as well as with PWV. Previous studies have reported, however inconsistently, an association between indirect surrogate of visceral fat and arterial stiffness<sup>68;71;72;185</sup>. Physiopathological processes linking abdominal adiposity to arterial stiffness are yet incompletely defined. A widely accepted concept is that both anatomical and metabolic properties of intra-abdominal fat explain the relationships of this specific fat depot with atherosclerosis. The concept that hyperinsulinemia or increased levels of fatty acids might be associated with hypertension through sympathetic system activation is one of the most largely quoted mechanisms in rodents, however this has not been shown in humans<sup>207</sup>. Activation of the sympathetic nervous system is only one possible mechanism by which central adiposity could

raise blood pressure, in combination to a physical compression of the kidney and a stimulation of the renin-angiotensin system<sup>207</sup>.

Our study is limited by its observational design, which does not enable to draw conclusions in terms of causal relationships. Furthermore, we did not have a measurement of fasting plasma insulin, as a surrogate of insulin resistance; however, this criteria does not belong to the MetS NCEP definition<sup>205</sup>. Gualdiero P et al. have investigated the factors associated with the “white-coat effect” (WCE), defined as a high office BP but with relatively normal readings during daytime ambulatory monitoring<sup>208</sup>. To limit as much as possible the WCE in our population study, SBP and DBP were measured twice and the average of the two measurements was used in our analyses. Among the strengths of our study, a large set of vascular parameters was carefully assessed and satisfactory results were obtained in the reproducibility study. In addition, the percentage of carotid plaques and the distributions of CCA-IMT and PWV were comparable to other French population<sup>193</sup>.

In conclusion, our study in middle-aged subjects shows that MetS is adversely associated with both structure and function of large arteries. BP was shown to be the most important component and this help to explain the deleterious effect of the MetS on vascular parameters. Our results need to be challenged in other populations, with the use of alternate markers of insulin resistance and should finally be confirmed through prospective studies with clinical endpoints.

Table 1. Characteristics of the population according to metabolic syndrome status (MetS)

	Without MetS (n=837)	MetS (n=80)	p
Age, years	58.9 ± 4.7	58.8 ± 4.9	0.95
Men, %	49.2	60.0	0.07
Educational level, %			0.04
Primary school	17.2	28.7	
High school	37.0	31.3	
University or equivalent	45.8	40.0	
Physical activity, %			0.10
Inactive	21.0	31.3	
< 1 hour/day	33.5	31.2	
≥ 1 hour/day	45.5	37.5	
Smokers, %	12.4	18.7	0.11
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	24.8 ± 3.3	29.4 ± 3.8	<.0001
Waist circumference, cm	84.4 ± 11.2	99.0 ± 12.0	<.0001
LDL cholesterol, mmol/L	3.9 ± 0.9	4.6 ± 1.0	<.0001
HDL Cholesterol, mmol/L	1.6 ± 0.4	1.1 ± 0.2	<.0001
Triglycerides, mmol/L *	0.94 [0.92-0.97]	1.95 [1.80-2.12]	<.0001
Fasting glucose, mmol/L	5.1 ± 0.5	5.9 ± 1.5	<.0001
Systolic blood pressure, mmHg	132.1 ± 15.0	141.8 ± 13.6	<.0001
Diastolic blood pressure, mmHg	81.7 ± 9.8	86.8 ± 8.9	<.0001
Lipid-lowering drugs, %	16.4	23.3	0.13
Anti-hypertensive agents, %	18.2	34.3	<.0001
Anti-diabetic treatments, %	0.4	8.2	<.0001

\* Log-transformed variables because of skewed distribution, geometric mean [CI 95%]

Data are m ± SD for continuous variables

**Table 2.** Mean values of intima media thickness (IMT) of the common carotid artery (CCA),

aortic pulse wave velocity and risk of carotid plaques

	Without MetS	MetS	p
CCA-IMT, mm (mean $\pm$ SD)			
Model 1	0.70 $\pm$ 0.09	0.72 $\pm$ 0.07	0.02
Model 2	0.70 $\pm$ 0.37	0.72 $\pm$ 0.12	0.03
Pulse Wave Velocity, m/sec (mean $\pm$ SD)			
Model 1	11.24 $\pm$ 2.73	12.66 $\pm$ 2.30	0.0001
Model 2	12.80 $\pm$ 1.14	14.01 $\pm$ 3.53	0.0001
Carotid plaques			
%	31.8	40.0	0.13
OR [CI 95%] , model 1	1.00	1.28 [0.79-2.10]	0.32
OR [CI 95%] , model 2	1.00	1.07 [0.63-1.83]	0.80

Model 1: adjusted for age, gender, physical activity and smoking status

Model 2: further adjustment on antidiabetics and/or antihypertensive medications

**Table 3.** Mean values of intima media thickness (IMT) of the common carotid artery (CCA), aortic pulse wave velocity and risk of carotid plaques according to the presence of MetS abnormalities

	CCA-IMT, mm		Pulse Wave Velocity, m/sec	Carotid plaques
	N	Mean ± SD	Mean ± SD	OR [CI 95%]
Waist circumference (M > 102 cm; W > 88 cm)				
No	773	0.70 ± 0.09	11.23 ± 2.74	1.00
Yes	144	0.72 ± 0.07 *	12.06 ± 2.35 **	1.01 [0.68-1.51]
Triglycerides ≥ 150 mg/dl				
No	813	0.70 ± 0.09	11.30 ± 2.73	1.00
Yes	104	0.71 ± 0.08	12.00 ± 2.36 **	1.28 [0.83-1.98]
HDL-cholesterol (M < 40 mg/dl; W < 50 mg/dl)				
No	795	0.70 ± 0.09	11.27 ± 2.71	1.00
Yes	122	0.72 ± 0.07 **	12.05 ± 2.35 **	1.52 [1.01-2.28] *
Blood pressure ≥ 130/85 mmHg §				
No	299	0.69 ± 0.08	10.50 ± 2.43	1.00
Yes	618	0.71 ± 0.08 **	11.80 ± 2.56 **	1.55 [1.12-2.15] *
Fasting glucose ≥ 110 mg/dl §				
No	859	0.70 ± 0.09	11.30 ± 2.73	1.00
Yes	58	0.72 ± 0.08 *	12.48 ± 2.37 **	1.42 [0.81-2.48]

All models are adjusted for age, gender, physical activity and smoking status

M: men, W: women,

\* p < 0.05; \*\* p < 0.005, § Or medication use

**Table 4.** Relationships between MetS components (model 1: blood pressure, model 2: all MetS components, model 3: model 2 + MetS as a dichotomous variable) with intima media thickness (IMT) of the common carotid artery (CCA), aortic pulse wave velocity and carotid plaques

	CCA-IMT, mm			Pulse Wave Velocity, m/sec			Carotid plaques		
	Model			Model			Model		
	$\beta$			$\beta$			$\beta$		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
<i>R</i> <sup>2</sup> (percentage of explained variance)	0.15	0.16	0.16	0.17	0.19	0.20	0.08	0.08	0.08
Waist circumference (per 12.0 cm increase)		0.007 *	0.007 *		0.108	0.072		0.149	0.149
Triglycerides (per 0.5 mg/dl increase)		0.002	0.003		0.120	0.052		- 0.054	- 0.053
HDL-cholesterol (per 0.4 mg/dl increase)		- 0.003	- 0.003		- 0.104	- 0.092		- 0.098	- 0.098
Mean arterial pressure (per 10.7 mmHg increase) ‡	0.016 †	0.013 †	0.013 †	0.715 †	0.628 †	0.624 †	0.257 †	0.222 †	0.222 *
Fasting glucose (per 0.7 mg/dl increase)		0.002	0.002		0.243 †	0.222 *		- 0.022	- 0.021
MetS (dichotomous variable)			-0.006			0.533			-0.005

Data are standardized coefficients ( $\beta$ , per one standard deviation) from linear regression models (for continuous vascular variables) and logistic regression (for carotid plaques).

All models are adjusted for age, gender, physical activity and smoking status

\*  $p < 0.05$ ; †  $p < 0.005$ , ‡ Mean arterial pressure was calculated as: (DBP) + (SBP-DBP)/3.



# 4

4. Association entre la variation du poids et la variation des facteurs de risque cardiovasculaires chez des sujets français d'âge moyen : effet de la perte de poids intentionnelle.

**Relationships between changes in weight and changes in cardiovascular risk factors in middle-aged French subjects: effect of dieting**

**S. Czernichow, L. Mennen, S. Bertrais, P. Preziosi, S. Hercberg, J-M. Oppert**

**International Journal of Obesity 2002;26:1138-43**

## Résumé

L'objectif principal de cette analyse est d'étudier l'effet des variations du poids sur les variations des facteurs de risque (FDR) cardiovasculaire. L'objectif secondaire est d'analyser l'impact de la perte de poids dite intentionnelle, ou « régime », sur la relation entre ces différentes variations.

Il s'agit d'une analyse longitudinale, sur les données longitudinales de poids entre 1996-1998 et de plusieurs FDR cardiovasculaires (glycémie, PAS, PAD et cholestérolémie totale) entre 1995-1997. L'échantillon était composé de 1773 hommes ( $51,1 \pm 6,5$  ans) et 2316 femmes ( $55,6 \pm 4,8$  ans). Les sujets avec un antécédent ou un événement lors du suivi de cancer, coronaropathie ou AVC, pathologies digestive et thyroïdienne ou grossesse, ont été exclus des analyses afin de mieux appréhender l'effet propre de la perte de poids intentionnelle. La notion de perte de poids intentionnelle, le statut tabagique, l'activité physique de loisir, les événements de santé et les traitements en cours ont été évalués au travers de questionnaires. L'activité physique de loisir a été estimée en 1998 en utilisant une version validée en français du questionnaire MAQ (Modifiable Activity Questionnaire) qui fait référence au niveau d'activité physique de l'année passée<sup>209</sup>. Celle-ci était exprimée en MET/heure/semaine (Metabolic Equivalent Task), en multipliant le nombre d'heures de sport de loisir par semaine, par le coût énergétique estimé de chaque activité en MET<sup>210</sup>. Les questionnaires mensuels de santé ont été utilisés pour recueillir l'information concernant l'existence d'un régime durant la période de suivi et les sujets étaient classés suivant leur statut : régime ou non (O/N).

Concernant les analyses statistiques, l'association entre la variation du poids et la variation de chacun des FDR était estimée par régression linéaire multiple, après ajustement (age et niveau initial de chaque FDR et/ou traitement lorsque nécessaire).

Les analyses ont été réalisées par sexe et les coefficients de corrélation partielle ( $\beta$ ) ainsi que les  $R^2$  de chaque modèle ont été calculés. Afin de tester l'effet du régime sur cette relation, il a été recherché une interaction entre l'existence d'un régime déclaré et la variation du poids sur la variation des FDR. Enfin, une analyse des résidus avec un test de Durbin-Watson a été effectuée pour vérifier la validité des tests de régression et la linéarité des modèles.

Les résultats de cette étude montrent que la prise de poids moyenne sur une période de 2 ans était de  $0,8 \pm 3,3$  kg ( $m \pm d.s.$ ). Durant les deux années de suivi, 30,1% et 22,7% des hommes et femmes déclaraient suivre un régime. En analyse multivariée, la variation du poids était positivement associée aux variations de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) ( $p=0,0002$  chez les femmes,  $p=0,0001$  chez les hommes) et aux variations du cholestérol total ( $p=0,008$  chez les femmes,  $p=0,02$  chez les hommes), après ajustement. La prise en compte de la perte de poids intentionnelle ne modifiait pas ces relations. Dans les deux sexes, les PAS et PAD ainsi que le taux sérique de cholestérol augmentaient avec la prise de poids et diminuaient avec la perte de poids, indépendamment de la perte de poids intentionnelle.

Les limites de ces analyses sont, en partie, liées à la brièveté de la période de suivi utilisé pour décrire l'association entre les variations pondérales et celles des FDR cardiovasculaires. En particulier, l'absence de relation entre la variation du poids et de la glycémie, pourrait laisser penser qu'une durée de suivi plus longue permettrait de mettre en évidence une relation positive significative. Par ailleurs, nous n'avons pas pu montrer d'effet du régime sur les associations entre les variations du poids et des FDR. Le caractère déclaratif de cette variable, recueillie avec un questionnaire général sur les changements du mode de vie, nous a montré la difficulté qu'il y avait pour définir les variations pondérales intentionnelles à l'échelle d'une population.

En conclusion, l'extrapolation de ces résultats en population générale montre qu'une perte de poids modérée pourrait avoir un impact important sur le risque cardiovasculaire. Chez l'adulte, la prévention d'une prise de poids, même modérée, reste un enjeu important de santé publique. Un des futurs objectifs pourrait être de développer des questionnaires spécifiques pour décrire plus précisément ces pertes de poids intentionnelles.

## **Abstract**

**Objective:** To investigate relationships between changes in weight and changes in cardiovascular risk factors in adults, taking intentionality of weight loss into account.

**Design:** Longitudinal study in middle-aged French subjects from the SU.VI.MAX cohort. **Subjects:** 1773 men (BMI:  $25.4 \pm 3.1$  kg/m<sup>2</sup>, mean  $\pm$  s.d) and 2316 women (BMI:  $23.3 \pm 3.8$  kg/m<sup>2</sup>) aged 45 y and over at baseline.

**Measurements:** Weight, height, blood pressure, serum total cholesterol and fasting blood glucose were measured at baseline and after a 2-year follow-up. Self-reported dieting in order to loose weight, smoking status, leisure-time physical activity, health events and current treatments were assessed through questionnaires.

**Results:** In multivariate analyses, weight change was positively associated with changes in systolic and diastolic blood pressure (p=0.0002 in women, p=0.0001 in men) and with changes in serum total cholesterol (p=0.008 in women, p=0.02 in men), after adjustment for age, baseline level of each cardiovascular risk factor and current treatments. For example, in men, a weight loss of 5 kilos was associated with a decrease of 2.5 mm Hg in systolic blood pressure and of 1.5 mm Hg in diastolic blood pressure. Taking into account self-reported dieting did not modify these associations.

**Conclusions:** In both gender, systolic and diastolic blood pressure and serum cholesterol increase with weight gain and decrease with weight loss, independently of the intentionality to loose weight. At the population level, modest weight loss may have a substantial impact on cardiovascular risk, and preventing even modest weight gain in adults is an important goal in terms of public health.

## INTRODUCTION

It is well established that increased body weight is associated with major cardiovascular risk factors including high blood pressure, raised cholesterol concentrations and impaired glucose tolerance<sup>5</sup>. Prospective cohort studies have also shown that weight gain through adulthood is associated with an increased risk for hypertension<sup>211</sup> and type 2 diabetes<sup>212;212;213</sup>. The escalating obesity rate in many countries is expected to have a deleterious impact on the cardiovascular risk profile over time<sup>5</sup>.

Results from a number of clinical trials in overweight or obese subjects indicate that weight loss, even modest weight loss of up to 10% of initial body weight, reduces blood pressure, cholesterol concentrations, and improves glycaemic control<sup>79;214;215</sup>. For a better understanding of the relationship between weight changes and morbidity or mortality in population studies, the importance of the distinction between intentional and unintentional weight loss is recognised<sup>216</sup>. This is important as, unintentional weight loss resulting from underlying illness may artificially lead to a positive association of weight loss with disease outcomes<sup>217</sup>. The effects of weight change while controlling for unintentional weight loss have been mainly investigated in relation to mortality<sup>84-86;216;218</sup>. The results of the only study investigating the associations of changes in weight with changes in selected cardiovascular risk factors in men taking intentionality of weight loss into account were inconclusive<sup>86</sup>.

The aim of the present study was to further investigate the associations of changes in body weight with changes in cardiovascular risk factors in middle-aged adults of both genders. We used longitudinal data from the SU.VI.MAX study to examine the relationships of weight change over a 2-year period with changes in blood

pressure, total cholesterol and blood glucose concentrations, taking intentionality of weight loss and pre-existing illness into account.

## SUBJECTS AND METHODS

### Subjects

Subjects were participants who volunteered to the SU.VI.MAX ("SUplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants") study. The study design, population and methods were previously described in detail<sup>147</sup>. Briefly, the SU.VI.MAX study is a randomized double-blind, placebo-controlled, prevention trial primarily designed to test the efficacy of a daily supplementation with antioxidant vitamins (E, C, and beta-carotene) and minerals (selenium and zinc) at nutritional doses, in reducing the incidence of cardiovascular disease and cancer. Another objective of the study is to contribute to a better understanding of the relationships between nutrition and health, by constituting a large database on indicators of nutritional status and health events in a national French sample of adult subjects. Among the 12,535 subjects included in October 1994 with a planned follow-up of 8 years, two thirds were women aged 35-60 y and one third were men aged 45-60 y. All subjects gave their informed written consent to the study, which was approved by the *ad hoc* ethical committee, i.e. "Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale" (CCPPRB n° 706 Paris-Cochin, France).

Participants undergo a yearly visit with every other year either blood sampling (from 1995 onward) or clinical examination (from 1996 onward). In the present study, only subjects who had available data for the 2 blood samplings and 2 clinical examinations were included. Body weight, height and blood pressure were simultaneously measured in 1996 and 1998, whereas biochemical measurements were performed in 1995 and 1997. Subjects with current or past history of cancer, coronary heart disease or stroke, chronic digestive disease, as well as pregnant women and subjects receiving treatment for thyroid disorders, upon entry or at any time during

follow-up, were excluded. In order to have the same age range in both genders, women younger than 45 y were excluded. In total, 2316 women and 1773 men were included in the present analyses.

### **Body weight, height and blood pressure measurements**

Weight was measured with an electronic scale (Seca, Germany) with subjects in indoor clothing and no shoes. Height was measured in the same conditions to the nearest 0.5 cm with a wall-mounted stadiometer. BMI was calculated as weight divided by height squared ( $\text{kg/m}^2$ ). Systolic and diastolic blood pressures were measured using a standard mercury sphygmomanometer in subjects who had been lying down for 10 min. If systolic pressure was above 160 mm Hg or diastolic pressure above 100 mm Hg, blood pressure was remeasured after another 5-min rest. The lowest measure was kept as the reference blood pressure.

### **Biochemical measurements**

Plasma glucose and serum total cholesterol concentrations were measured with a DAX Technicon analyzer using oxydase enzymatic methods (Bayer Diagnostic®), on blood samples collected after a 12-hour fast. Laboratory quality control procedures included analysis of serum from standard pools with each run and international standards. All biochemical measurements were centralized and performed in a single laboratory (Institut inter-Régional pour la Santé, Tours, France).

### **Health questionnaires**

In the SU.VI.MAX study, subjects are invited to report monthly, in lay language, all health events and treatments received during the previous month. These health questionnaires are transmitted to the data-coordinating center (INSERM U - 557,

Paris) by paper, internet, or telephone using the French Telematic Network Minitel and an electronic device specifically designed for the SU.VI.MAX study. Subjects who reported that they started a diet to lose weight during the study period were defined as dieters. Medical treatments were also reported via monthly health questionnaires. Health events, treatments received, smoking and dieting status were validated and coded by trained physicians.

### **Physical activity measurement**

Leisure-time physical activity was assessed in 1998, using a French self-administered version of the Modifiable Activity Questionnaire<sup>209</sup>. Past-year leisure-time physical activity was expressed in Metabolic Equivalent Task (MET)-hours per week, after multiplying the number of hours per week of each leisure activity reported by its estimated metabolic cost expressed in multiple of resting metabolic rate (MET)<sup>210</sup>.

### **Statistical analyses**

Weight change over the 2-y study period was defined as the difference between the subject's weight in 1998 minus weight in 1996. Relative weight change was defined as the difference between the subject's weight in 1998 minus weight in 1996 divided by weight in 1996. We similarly calculated the changes in other cardiovascular risk factors (systolic and diastolic blood pressure, serum total cholesterol, fasting blood glucose).

Associations between changes in body weight and changes in cardiovascular risk factors were assessed using multiple linear regression analysis with adjustment for age, baseline levels of blood pressure, serum total cholesterol, fasting blood glucose, and use of hypoglycemic agent, antihypertensive or lipid lowering drugs where

appropriate. Analyses were performed separately for each gender. Stratified analyses were performed to assess the effect modification of dieting or initial BMI on the association between changes in body weight and changes in cardiovascular risk factors. Residual analyses and Durbin-Watson statistics were used to assess the validity of regression test and the good fit of linear model.

All statistical analyses were performed using SAS software (SAS Institute, Cary, NC).

Statistical significance was judged at  $\alpha < 0.05$ .

## **RESULTS**

The proportion of men with an initial BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> was twice that of women (Table 1). Mean weight change over 2 years was similar in women and in men (Table 2). More women than men declared being on a diet during follow-up. Mean systolic blood pressure increased whereas mean diastolic blood pressure, serum total cholesterol and fasting blood glucose decreased during the study period.

Weight change was statistically significantly associated in both genders with changes in systolic and diastolic blood pressure ( $p=0.0002$  in women,  $p=0.0001$  in men) and changes in serum total cholesterol ( $p=0.008$  in women,  $p=0.02$  in men), after adjustment for age, baseline level of each cardiovascular risk factor and current treatment (Table 3). Further adjustment for leisure physical activity, quitting smoking during the study period or use of antidepressant drugs did not modify these associations, and therefore these factors were not retained in the final models. The models indicate that, for example in men, a weight loss of 5 kilos is associated with a decrease of 2.5 mm Hg in systolic blood pressure and 1.5 mm Hg in diastolic blood pressure (Table 3). The association between change in weight and change in systolic blood pressure (Figure 1) and diastolic blood pressure (Figure 2) was stronger in men

than in women. When considering the association of relative weight change (as percentage of initial weight) with relative changes in each of the cardiovascular risk factors, we found similar results as those described for absolute changes over time (data not shown).

For changes in blood pressure, as well as for changes in serum total cholesterol, no effect modification of initial BMI or dieting was observed. In men, an inverse association between weight change and change in fasting blood glucose was seen only in those with an initial BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> (dieters and non dieters) and in non dieters for those with a BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>. In women, a similar association was seen in dieting women with an initial BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> (data not shown).

## **DISCUSSION**

In this longitudinal study in middle-aged French men and women, weight change was positively associated with changes in atherogenic traits such as blood pressure and serum cholesterol concentrations.

One strength of this work is that weight and height were measured whereas they were self-reported in many previous studies<sup>84;85;218</sup>. It has been shown that self-reported vs. measured weight and height may lead to misclassification for body weight status<sup>168</sup>. To take into account preexisting illness that may lead to unintentional weight loss, we excluded from the analyses all subjects with conditions known to result in an involuntary change of weight. Among the remainder, we attempted to distinguish subjects who intended to loose weight from those who did not, by collecting data on dieting for the purpose to loose weight during the period where weight change was assessed. In multivariate models with changes in blood pressure, serum cholesterol or fasting blood glucose as dependent variables and weight change as independent

variable, adjustment were performed for current treatments for high blood pressure, hyperlipidaemia, or hyperglycaemia.

A potential limitation of the present study is the shift in the time frame of the SU.VI.MAX study where participants undergo a yearly visit with every other year either clinical examination or blood sampling. Therefore, the measurement of the biochemical cardiovascular risk factors (serum total cholesterol and fasting blood glucose) were performed in 1995 and 1997, whereas body weight, height and blood pressure were simultaneously measured in 1996 and 2 years after in 1998. This shift has probably led to an underestimation of the observed relationship between changes in cholesterol and weight and may explain, at least in part, the lack of a significant association between changes in weight and changes in fasting blood glucose in our total sample.

Our results confirm previous reports in various populations documenting, positive associations between changes in weight and changes in systolic and/or diastolic blood pressure<sup>86;88;219-223</sup> and in cholesterol concentrations<sup>86;88;219-223</sup>. Recently, a study in Mexican American women (n = 321) and men (n = 218) from a sample of randomly ascertained families followed-up for 5 years, relative changes in weight were positively associated with relative changes in systolic and diastolic blood pressure, and with changes in cholesterol levels<sup>222</sup>. No association was found with relative change in fasting blood glucose. Similarly, in 867 male volunteers enrolled in the Normative Aging Study and followed-up for 15 years, changes in BMI were positively associated with changes in cholesterol concentrations but not with changes in fasting blood glucose, which is in agreement with our results<sup>220</sup>. Although change in BMI was a strong correlate of changes in fasting glucose in young nondiabetic adults followed up for 7 years in one report from the CARDIA study<sup>224</sup>, it has been suggested that

postprandial glucose may be stronger associated than fasting glucose to change in weight<sup>225</sup>.

The intentionality of weight loss is now considered as an essential element in the understanding of the relationship between weight change and morbidity or mortality<sup>84;216;226</sup>. Unintentional weight loss can be considered as a marker for underlying illness<sup>227</sup> and some data suggest that unintentional weight loss may be part of a cluster of behaviors, such as smoking or low physical activity level, that have a negative impact on health<sup>228</sup>. The few observational studies that have assessed intentionality of weight loss were mainly focused on mortality end-points<sup>84-86;218;229</sup>. Despite the well-established reduction in cardiovascular risk factors that occur with weight loss, it should be noted that only one of these large studies showed an association between voluntary weight loss and reduced cardiovascular mortality<sup>229</sup>. We did not find a significant effect modification of self-reported dieting on the relation between weight change and changes in blood pressure or serum cholesterol during the 2-year follow-up. However, participants were free to mention dieting in the monthly health questionnaires and thus not everyone may have done so. Such an information bias may have led to misclassification of dieters in the non-dieting group. We also lacked information on the duration and type or composition of diets that were followed. To our knowledge, relationships between changes in weight and changes in blood pressure and cholesterol levels according to self-reported dieting status were assessed in only one previous prospective study<sup>86</sup>. Among 9228 middle-aged men followed-up for 5 years in the Israeli Heart Study, 2471 subjects reported being on a diet at entry. Relatively to those with stable weight and according to the authors (results were not tabulated), “slimmers”, i.e. those reporting dieting in order to loose weight, increased their mean blood pressure overtime regardless of weight change,

whereas for those “dieting for health reasons”, weight loss  $\geq 5$  kg was accompanied by a small reduction in systolic and diastolic blood pressure. No noticeable difference between dieting groups was observed for changes in serum cholesterol.

The effect modification by initial BMI or dieting we have observed in the relation between weight change and changes in fasting blood glucose was weak and difficult to explain. It may well be due to random fluctuation in this sample with a majority of healthy subjects. Data of Yaari et al<sup>86</sup>, together with our findings, emphasize the complexity of the relationships between weight change, dieting, and health outcomes.

The difficulties to assess the intentionality of weight change and to adequately control for preexisting illness in observational studies indicate the value of interventional studies designed to measure long-term changes in health outcomes that accompany intentional weight loss. The ongoing Swedish Obese Subjects (SOS) study is the first controlled trial of surgically induced weight loss and subsequent morbidity and mortality over a 10-year follow-up in very obese subjects<sup>230</sup>. Two-year follow-up data from this study indicated that blood pressure and fasting blood glucose showed a noticeable improvement after a weight loss of about 5 to 10 kg, while these cardiovascular risk factors deteriorated or maintained stable over time with weight gain<sup>231</sup>. Interestingly, using anthropometric indicators validated by computed tomography, these authors also showed that changes in cardiovascular risk factors were associated with changes in both subcutaneous and visceral adipose tissue masses but not with changes in lean body mass<sup>231</sup>. Although the effect of body fat distribution on cardiovascular disease are well-known, the differential association of body mass compartments with health outcomes is as yet not well defined<sup>7;21;87;87</sup> and should be further investigated in relation to cardiovascular risk factors<sup>232</sup>.

In summary, in a large sample of middle-aged French men and women, weight change over time was positively associated with changes in systolic and diastolic blood pressure and with changes in serum cholesterol. These risk factors increased with weight gain and decreased with weight loss in both gender. In this study, this effect was independent of self-reported dieting to loose weight, but a better methodology to assess dieting status concurrent to weight change in free-living populations is needed. Although the effects we observed were moderate in individual terms, modest weight loss through the improvement of risk factors may have a substantial impact on cardiovascular risk at the population level. Results of the present study also confirm that preventing even modest weight gain in adults is an important goal in terms of public health.

Table 1. Baseline characteristics of subjects from the SU.VI.MAX Study.

	Women	Men
	(n = 2316)	(n = 1773)
	m ± s.d.	m ± s.d.
Age (y)	51.1 ± 6.5	55.6 ± 4.8
Body weight (kg)	60.5 ± 10.4	76.3 ± 10.5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3 ± 3.8	25.4 ± 3.1
% BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> <sup>a</sup>	23.3% (539)	52.6% (932)
Systolic blood pressure (mm Hg)	119.7 ± 13.2	129.2 ± 13.9
Diastolic blood pressure (mm Hg)	76.7 ± 8.2	83.3 ± 8.5
Serum cholesterol (mmol/l)	5.9 ± 1.0	6.2 ± 1.0
Fasting blood glucose (mmol/l)	5.5 ± 0.7	5.0 ± 0.9
Medication used <sup>a</sup>		
Antihypertensive drugs	6.7 % (155)	8.7 % (155)
Lipid lowering drugs	5.5 % (128)	11.0 % (195)
Hypoglycaemic agents	0.3 % (6)	1.1 % (20)
Current smokers <sup>a</sup>	12.8% (297)	17.2% (304)

<sup>a</sup> % (n=)

**Table 2.** Characteristics and changes ( $\Delta$ ) during follow-up in subjects from the SU.VI.MAX study.

	Women (n = 2316) m $\pm$ s.d.	Men (n = 1773) m $\pm$ s.d.
$\Delta$ Body weight (kg)	0.8 $\pm$ 3.3	0.8 $\pm$ 3.0
$\Delta$ BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.3 $\pm$ 1.3	0.3 $\pm$ 1.0
% Dieters <sup>a</sup>	30.1% (698)	22.7% (403)
$\Delta$ systolic blood pressure (mm Hg)	2.5 $\pm$ 12.3	2.2 $\pm$ 12.6
$\Delta$ diastolic blood pressure (mm Hg)	- 1.1 $\pm$ 8.7	- 1.9 $\pm$ 8.7
$\Delta$ serum cholesterol (mmol/l)	- 0.2 $\pm$ 0.8	- 0.3 $\pm$ 0.8
$\Delta$ fasting blood glucose (mmol/l)	- 0.1 $\pm$ 0.6	- 0.1 $\pm$ 0.7
Medication used during study period <sup>a</sup>		
Antihypertensive drugs	9.8% (227)	14.0% (249)
Lipid lowering drugs	9.2% (212)	17.3% (306)
Hypoglycaemic agents	0.4% (9)	1.6% (28)
Leisure-time physical activity (MET-h / week)	16.6 $\pm$ 20.5 <sup>b</sup>	23.4 $\pm$ 26.8 <sup>c</sup>
% Quit smoking during follow-up	4.5% (105)	6.4% (113)

a % (n=), b n=2117, c n=1620

**Table 3.** Results of linear regression analyses for changes in blood pressure (mm Hg), serum cholesterol (mmol/l) and fasting blood glucose (mmol/l) as dependant variables and weight change (kg) as independent variable in women and men.

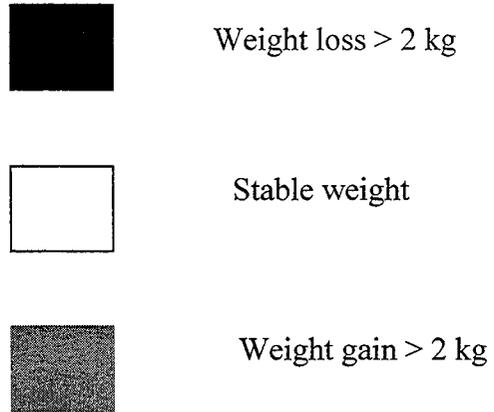
	Women				Men			
	n	R <sup>2</sup>	β	95% CI	n	R <sup>2</sup>	β	95% CI
Diastolic blood pressure <sup>a</sup>	2316	0.21	0.178	[0.085 ; 0.270]	1773	0.21	0.303	[0.187 ; 0.418]
Systolic blood pressure <sup>a</sup>	2316	0.22	0.255	[0.123 ; 0.386]	1773	0.19	0.441	[0.272 ; 0.609]
Serum cholesterol <sup>b</sup>	2316	0.21	0.01	[0.003 ; 0.018]	1773	0.23	0.012	[0.002 ; 0.021]
Fasting blood glucose <sup>c</sup>	2197	0.40	0.003	[-0.002 ; 0.008]	1661	0.22	0.001	[-0.006 ; 0.008]

a Adjusted for age, initial systolic or diastolic blood pressure and use of antihypertensive drugs.

b Adjusted for age, initial serum cholesterol and use of lipid lowering drugs.

c Adjusted for age, initial fasting blood glucose and use of hypoglycemic agents.

Figure 1. Mean change (CI 95%) of diastolic blood pressure change over 2 years according to weight change status, for Men (left panel) and women (right panel). Adjusted for antihypertensive drug use



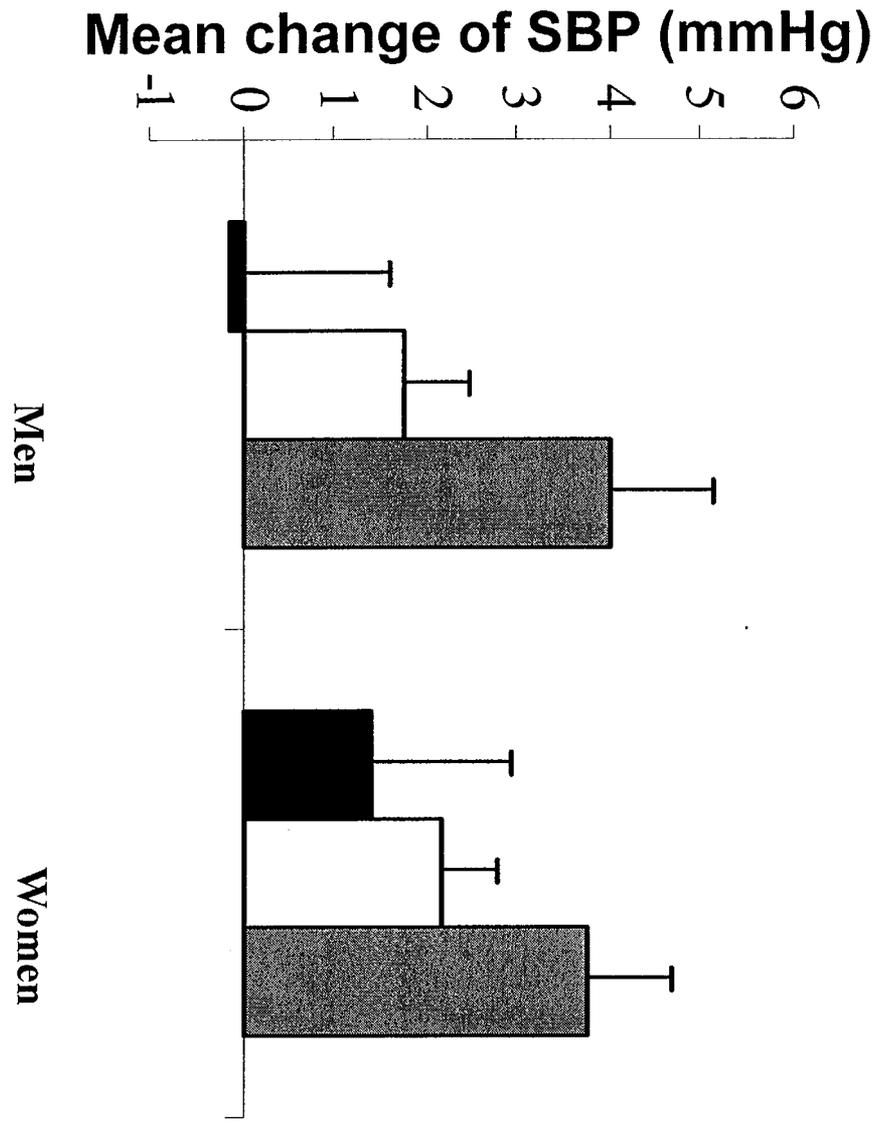
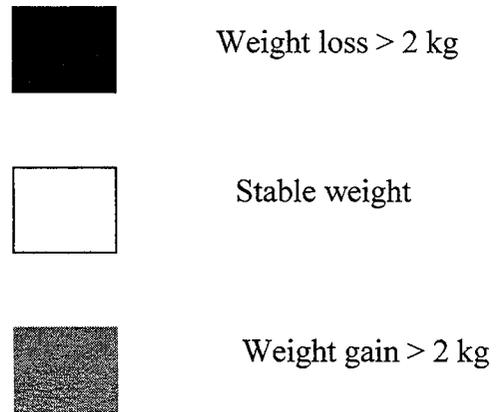
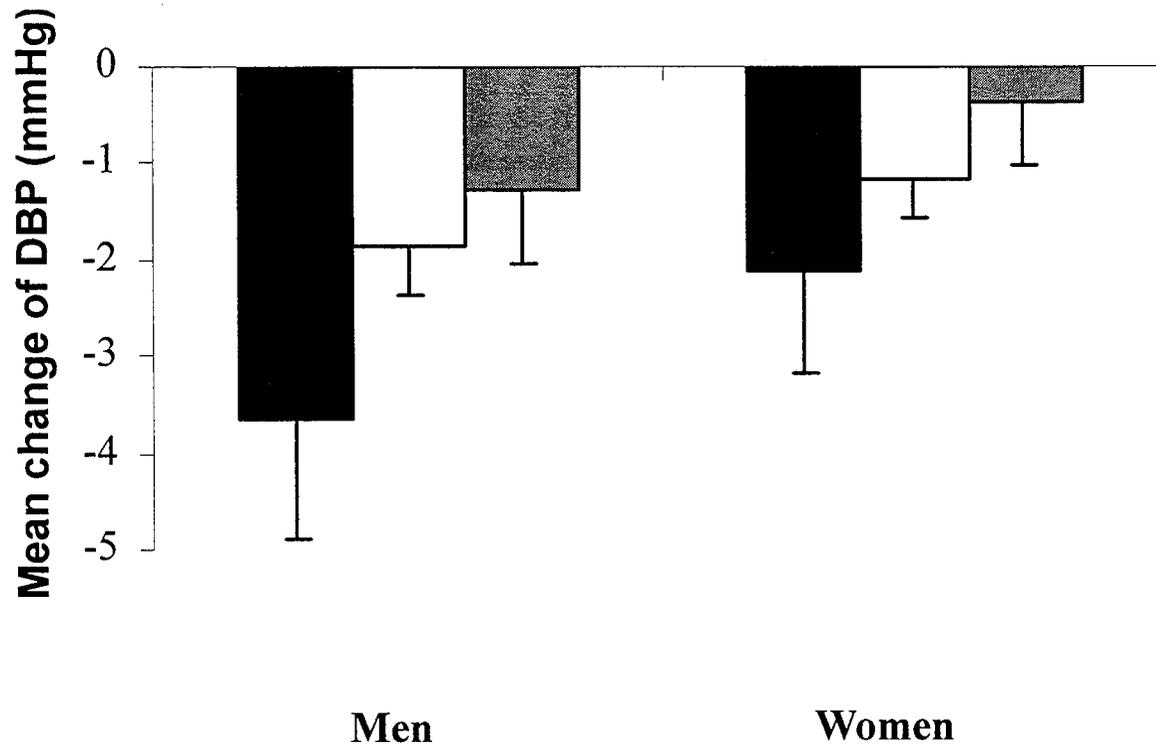


Figure 2. Mean change (CI 95%) of diastolic blood pressure change over 2 years according to weight change status, for Men (left panel) and women (right panel). Adjusted for antihypertensive drug use







# 5

5. Association prospective entre le “tour de taille hypertriglyceridémique” et le risque de pathologies cardiovasculaires chez les hommes.

**Hypertriglyceridemic waist and risk of cardiovascular disease in asymptomatic middle-aged French men. The SU.VI.MAX prospective study**

**S. Czernichow, E. Bruckert, S. Bertrais, A. Couthouis,**

**P. Galan, S. Hercberg, J-M. Oppert**

**JCEM (soumis)**

## Résumé

L'objectif de ces analyses était d'étudier la prédictivité des marqueurs anthropométriques et biologiques, et surtout de la combinaison d'une augmentation du tour de taille (TT) et du taux de triglycérides (TG), le « tour de taille hypertriglycérdémique » (HT-TG), sur le risque CV au cours du suivi.

Il s'agit d'une analyse longitudinale. Les marqueurs cliniques (PA, IMC, TT, TH et RTH) ont été mesurés en 1996 et les marqueurs biologiques (glycémie, cholestérolémie, TG, apoprotéines A1 et B) en 1994-95. Les événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires ischémiques ont été enregistrés jusqu'à la date de point fixée au 1<sup>er</sup> septembre 2002, soit 7,5 années de suivi. Un total de 3 430 hommes, sans événement CV à l'inclusion ou durant la première année de suivi, ont été inclus dans les analyses.

Les analyses statistiques ont consisté en l'utilisation de modèles de Cox, pour calculer les risques relatifs (RR, IC 95%) associés avec une augmentation d'un écart-type, pour chaque facteur de risque, associée à la survenue d'un événement CV au cours du suivi. Ces modèles ont aussi été utilisés pour modéliser le risque en fonction des 4 groupes constitués par l'association du TT et des TG suivant les seuils suivants :  $TT \leq 90$  cm et  $TG \leq 2$  mmol/l. Le groupe associant TT et TG en dessous des seuils correspondait au groupe de référence (RR=1) et à l'inverse, TT et TG élevés correspondait au groupe "HT-TG". Les RR des modèles ajustés sur l'âge et des modèles multivariés (âge, tabagisme actif, PAS, PAD et glycémie à jeun) ont été calculés.

Les résultats montrent que, dans notre échantillon, 41,2% des sujets étaient dans le groupe TT+TG abaissés, 43,2% dans le groupe TT élevé et TG bas, 3,5% avec TT bas et TG élevés et 12,1% dans le groupe HT-TG. Durant le suivi, 122 événements sont survenus chez les hommes de cet échantillon. Dans ce groupe spécifique, la fréquence du groupe HT-TG était de 26,2%. Après ajustement sur l'âge, le risque d'événements CV était de : 2,77 (1,85-4,15)

dans ce groupe, en comparaison au groupe avec TT+TG bas. En analyse multivariée, ce risque était de : 1,90 (1,20-3,02).

Certaines limites de cette étude doivent être mentionnées. Tout d'abord, il s'agit d'une étude d'observation, nichée dans un essai d'intervention, qui n'avait pas pour objectif de décrire la prédictivité des marqueurs anthropométriques ou biologiques sur le risque cardiovasculaire. Deuxièmement, le décalage temporel dans la mesure des TG (1994-95) par rapport à la mesure du TT (1996) pourrait induire un biais de classification dans l'analyse des données. Pour éviter ce biais, les événements (n=29) survenus dans la première année ont été supprimés des analyses. A ce titre, la comparaison des caractéristiques des sujets exclus, avec celles des sujets conservés pour les analyses ne montre aucune différence sur les facteurs suivants : âge, IMC, TT, TG, glycémie, PA ou niveau habituel d'activité physique.

En conclusion, cette étude a montré que la combinaison du tour de taille et des triglycérides était associée à une augmentation du risque CV dans une population d'hommes à faible risque cardiovasculaire. Ce marqueur simple pourrait être utilisable en pratique clinique pour le dépistage des sujets à risque cardiovasculaire.

## **Abstract**

**Background**-Cross-sectional studies suggest that the combined increase in plasma triglycerides (TG) and in waist circumference (WC), termed « hypertriglyceridemic waist » (HTGW), is an interesting, because easily assessed, marker of risk for cardiovascular disease (CVD). We examined the prospective association of HTGW with CVD risk in a French cohort of middle-aged men.

**Methods and Results**-Men were participants in the SU.VI.MAX study, an intervention trial testing the impact of an antioxidant supplementation on chronic diseases. Baseline plasma lipids, BMI, WC and other CVD risk factors were collected in 1994-96 in 3,430 men (mean age,  $51.9 \pm 4.7$  y), free of CVD at baseline, and followed-up for 7.5 years. Cut-offs used for defining HTGW were  $WC \geq 90$  cm and  $TG \geq 2$  mmol/l. We used Cox models to assess the relative risk (RR) (95% CI) of CVD in groups defined according to both WC and TG levels. In this population, 41.2% of the subjects were classified as low WC/low TG, 43.2% as high WC/low TG, 3.5% as low WC/high TG, and 12.1% as HTGW. During follow-up, 122 subjects had a CVD event. In this group, HTGW prevalence was 26.2%. After adjustment for age, RR (95% CI) for CVD for the HTGW group, compared to the three other groups, was 2.77 (1.85-4.15). Further adjustment for systolic and diastolic blood pressure, current smoking, fasting blood glucose and physical activity level did not modify the association between HTGW and CVD: 1.90 (1.20-3.02).

**Conclusions**-HTGW was associated with the risk of incident CVD after 7.5 y of follow-up in a low-risk middle-aged men population. The combination of increased WC and TG may be used as a useful clinical tool to screen for men at risk of CVD.

**Key words:** waist circumference, triglycerides, CVD risk, cohort study

## Introduction

Obesity is known to be associated with increased cardiovascular morbidity and mortality<sup>5;45</sup>. Independently of overall adiposity, as defined by body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>), abdominal fat accumulation assessed with anthropometric indicators such as waist-hip ratio, sagittal diameter, or more simply waist circumference (WC), increases the risk for cardiovascular disease (CVD)<sup>10;21;233;234</sup>. There is general agreement that increased intra-abdominal (or visceral) fat is particularly deleterious in relation with CVD risk<sup>235</sup>, and WC is one of the anthropometric indicators strongly correlated with this fat depot<sup>12</sup>. Consensus conferences have defined WC cutoffs for increased risk in women and men respectively<sup>45</sup>. Mechanisms for increased CVD risk with increasing abdominal fat include the close associations of abdominal fat with metabolic CVD risk factors such as increased triglycerides (TG), as part of the insulin resistance or metabolic syndrome<sup>45</sup>. Some recent prospective studies have also shown that increased TG level may be an independent CVD risk factor in European<sup>236-238</sup> and U.S. populations<sup>239</sup>.

In recent years, JP Després and colleagues coined the term “hypertriglyceridemic waist” (HTGW) to emphasize the potential predictive value of the combined increase in WC and TG in relation with CVD risk<sup>240;241</sup>. These authors showed that men with HTGW were at increased risk for coronary artery disease and suggested that the HTGW phenotype could represent a simple and inexpensive tool to screen for high-risk subjects<sup>240;242</sup>. Similar findings were reported in a few other cross-sectional studies<sup>243;244</sup>. Evidence of the relationship between HTGW with CVD risk in prospective studies is scarce. To our knowledge, there is only one recent study that found, in postmenopausal women followed-up for 8.5-y, that HTGW was associated with a 4.7-fold increased risk for fatal CVD events<sup>245</sup>.

The French population is characterized by a rather low rate of CVD morbidity and mortality and a lower prevalence of abdominal obesity compared to the situation currently prevailing in Northern America<sup>49;246</sup>. To assess the utility of the HTGW phenotype as atherogenic marker in such a population, we investigated the relationship of baseline HTGW status with CVD risk after 7.5 years of follow-up in middle-aged French men included in the SU.VI.MAX (“SUplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants”) Study<sup>147;148</sup>.

## **METHODS**

### **Study Subjects**

Subjects were participants in the SU.VI.MAX study, a randomized double-blind placebo-controlled primary-prevention trial designed to test the impact of a daily antioxidant supplementation at nutritional doses on the incidence of cancers and ischemic cardiovascular diseases<sup>147,148</sup>. In total, 13,017 subjects from all over France were included in 1994-1995 with a planned follow-up of 8 years. All subjects gave their informed written consent to the study, which was approved by a local ethical committee and the national committee for the protection of privacy and civil liberties. We excluded subjects with CVD before enrolment and during the first year of follow-up (n=29) and those with missing data on biological, clinical or other covariates of interest. On the 8,423 remaining subjects, we also excluded women from the analyses (n=4993), because of the few number of incident CVD events that occurred during follow-up (n=29). Thus 3,430 men were included for the present analysis.

### **Clinical Examination and Laboratory Methods**

BMI was measured after one year of follow-up and overweight or obesity was defined as a BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Waist circumference (WC) was measured as the circumference midway between lower ribs and iliac crests in subjects in a standing position. During the same year, blood pressure was measured at each arm using a standard mercury sphygmomanometer in subjects who had been lying down for 10 minutes. If systolic blood pressure (SBP) was  $> 160$  mmHg or diastolic blood pressure (DBP)  $> 90$  mmHg then readings were taken again after a second rest period of 5 minutes and the lowest value was kept<sup>147</sup>. Blood samples were obtained at baseline after a 12-hour fast, and all biochemical measurements were centralized. Serum total cholesterol and triglyceride levels were measured by an enzymatic method (Bayer Diagnostics), apolipoprotein-A1 and apolipoprotein-B by immunonephelometry (Behring)

and fasting glucose by a glucose-oxidase method (Bayer Diagnostic)<sup>147</sup>. Smoking status (current versus never or previous smokers) was obtained from a questionnaire at baseline, as was the habitual level of physical activity (summary of transportation, work, leisure) that was coded into three categories: inactivity, <1h/day of physical activity or  $\geq$ 1h/day.

Subjects were divided into four groups according to WC (<90 or  $\geq$ 90 cm) and TG levels (<2 mmol/l or  $\geq$ 2 mmol/l): low WC/low TG, high WC/low TG, low WC/high TG and high WC/high TG (“HTWG”).

### **CVD assessment and Follow-Up**

During follow-up, participants were asked to complete a monthly health-related questionnaire via mail, internet or Minitel Telematic Network (a terminal widely used in France in 1994-95, as an adjunct to the telephone). Once a possible event was suspected, all relevant records, including results of diagnostic tests and procedures were collected from the physicians and hospitals involved or directly from participants. Incident CVD outcomes included the following: new-onset angina, fatal and non-fatal myocardial infarction or stroke, transient ischemic attack, sudden death, or intermittent claudication (ICD codes I20-I25, I63, I65, I66, I70, I71 and I74). All data were reviewed by an expert committee, who was blinded for supplementation assignment. CVD was confirmed by radiologist reports or by a combination of clinical, biological and electrocardiographic criteria, as appropriate. Causes of death were confirmed by information from relatives or physicians. At the end of the follow-up period, vital status of all subjects and causes of death were verified using the national death registry. The follow-up period ended on September 1<sup>st</sup>, 2002, with a median time of 7.5 years.

### **Statistical Analysis**

Pearson  $\chi^2$  and Student's unpaired *t*-tests, where appropriate, were used to compare baseline variables between groups (CVD cases versus non-cases and subjects with HTGW versus

those without it). Cox proportional hazards regression models were used to assess the effect associated with a 1-SD increase in each risk factor in relation with CVD risk. Analyses were age-adjusted. Relative risks (RRs) and 95% CIs are presented.

We also used Cox models for modeling the associations between groups defined based on WC and TG cutoffs with incident CVD. The group defined by both low WC and low TG level (HTGW) was considered as the reference group with a CVD RR of 1.0 assigned for comparisons. Both age-adjusted and multivariate-adjusted models (age, active smoking, physical activity, SBP, DBP and fasting glucose) are presented. All analyses were performed with SAS 8.2 (SAS Institute Inc). All reported p-values are 2-sided tests and  $\alpha < .05$  was considered statistically significant.

## **RESULTS**

### **Population Characteristics**

Among the 3,430 men included in the analysis, 122 CVD events occurred during follow-up. At baseline, 41.2% of subjects from the total sample were classified as low WC/low TG, 43.2% as high WC/low TG, 3.5% as low WC/high TG, and 12.1% as HTGW.

Table 1 compares baseline characteristics of subjects who did and those who did not develop a CVD event during the 7.5 years of follow-up. Levels of CVD risk factors were all significantly ( $p < 0.001$ ) higher in CVD cases compared to non-cases, except for physical activity. Percentage of overweight or obese subjects ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) at baseline was significantly higher in CVD cases than in non-cases (71.3% versus 52.2%,  $p < 0.0001$ ), as was the frequency of the HTGW phenotype (26.2% versus 12.1%,  $p < 0.001$ ).

Compared to subjects without HTGW those with HTGW had significantly ( $p < 0.0001$ ) higher mean baseline levels for conventional risk factors, lower mean apo A1 level, were more frequently smokers and physically inactive (Table 2). Percentage of overweight or obese

subjects ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) at baseline was markedly higher in subjects with HTGW than in those without HTGW (86.8% versus 48.2%,  $p < 0.0001$ ).

### **Age and Sex-Adjusted Analysis of Cardiovascular Risk Factors and CVD Risk**

Age and sex-adjusted RR (95% CI) for CVD, according to 1-SD increase in each CVD risk factor, are presented in Table 3. Total cholesterol, apo B, SBP, DBP, and BMI were associated with an increased risk of CVD. Apo A1 was inversely associated with this risk. TG level and WC were associated with an increased CVD risk: 1.30 (1.21 to 1.39) and 1.41 (1.21 to 1.65), respectively.

### **Waist circumference, Triglycerides Levels and CVD Risk**

Figure 1 presents age and multivariate-adjusted (age, smoking status, overall physical activity level, systolic and diastolic blood pressure and fasting blood glucose) RRs of CVD events, according to groups defined according to baseline WC and TG levels: subjects with HTGW versus those without HTGW. After 7.5 years of follow-up, the RR was increased by a 2.77-fold among subjects with elevated WC and TG concentrations compared to those without ( $p < 0.0001$ ). After multivariate adjustment, the HTGW group still showed the highest CVD risk with a 1.9-fold increase, in comparison with the other groups ( $p = 0.006$ ). Finally, further adjustment on supplementation group (placebo/intervention) did not modify any of the above associations (data not shown).

## DISCUSSION

Results of this study, in a large cohort of middle-aged French men, document a 2.77-fold increase in CVD risk after 7.5 years of follow-up in subjects characterized by enlarged WC and elevated TG. These data give strong support to the contention that the HTGW phenotype might be considered as a simple but useful predictive marker of CVD in middle-aged men.

Previous evidence on the association of HTGW with CVD comes mainly from cross-sectional studies<sup>242;244;247</sup>. In a seminal study by Lemieux et al.<sup>240</sup> (n= 287 men), HTGW was predictive of angiographically assessed CAD with an odds-ratio (OR) of 3.6 (1.2 to 10.9) compared to the low WC/low TG group as reference. In another study by the same authors, the cross-sectional relationships of the HTGW phenotype with CAD were analyzed according to fasting glucose level<sup>242</sup>. The OR for the HTGW group, as compared to low WC/low TG group, was 8.5 (3.5 to 20.4) in subjects with raised fasting glucose (6.1 to 6.9 mmol/l) and 5.4 (3.1 to 9.3) in those with normal glucose level (<6.1 mmol/l)<sup>242</sup>. Other risk factors were however not taken into account. In a cross-sectional analysis in Turkish men, HTGW was also predictive of age-adjusted fatal and non-fatal CAD risk<sup>244</sup>. In a subsample of the CAP Study, a trend for higher 10-y Framingham risk score was observed among HTGW women, compared to those classified as non-HTGW<sup>248</sup>.

To date, only one prospective study has addressed the utility of HTGW in estimating CVD risk. In 557 postmenopausal Danish women followed-up for 8.5 years, Tanko et al.<sup>245</sup> recently reported that HTGW (WC $\geq$  88 cm and TG  $\geq$  1.45 mmol/l) was associated with an increased risk for fatal cardiovascular events (RR: 4.7, 2.2-9.8), after adjustment for age, smoking and LDL-c. Together with these findings, our data in a larger sample of men, strengthen the interest of the HTGW concept in relation with occurrence of CVD. It extends previous research by showing it applies even in populations with a rather low prevalence of

obesity, such as found in France<sup>5</sup>. Indeed, the overall prevalence of the HTGW phenotype in our subjects was 11.6%, or 22.6% in those with CVD, compared to 11% (5 to 16%) in a study in US women<sup>248</sup>, 19% in men from the Quebec Health Survey<sup>247</sup>, and approximately 35% in men from the NAHNES III survey, with the same age range<sup>243</sup>. CVD remains however the leading cause of death in France emphasizing the need for efficient but practical risk markers at individual and population level<sup>249</sup>. In our study, total cholesterol, apo B and apo B/A1 but also TG were predictive of CVD risk during follow-up. Several recent studies have described the predictive effect of TG and apo A1 and B<sup>49;236;250;251</sup>. After 10 years of follow-up in the Hoorn study, the age and sex-adjusted RR for CVD was 1.35 (1.11-1.64) for baseline TG<sup>236</sup>. Previously, in the Copenhagen Male Study, it was shown that a high TG level was a strong predictor of ischemic heart disease after an 8-year follow-up, independently of other major risk factors<sup>250</sup>. In our study we measured apo A1 and not HDL-c. However apo A1 is highly correlated to HDL-c and was even a stronger predictor of coronary heart disease (CHD) than HDL-c in men from the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME)<sup>252</sup>. More recently, in the INTERHEART Study, a case-control study based on more than 29,000 subjects from 52 countries, apo B/A1 ratio was associated with a 3.87-fold (3.39 to 4.42) increased risk of acute myocardial infarction after adjustment on age, sex and smoking<sup>49</sup>. Similar results were observed in the prospective AMORIS Study, with fatal myocardial infarction as outcome<sup>251</sup>.

As shown by our data, men characterized by the HTGW phenotype displayed increased levels of all other major cardiovascular risk factors including blood pressure, total cholesterol, apoA1/B, smoking and physical inactivity (Table 2). As expected, a great majority of these subjects were also classified as overweight or obese. This is in line with findings from Kahn and Valdez<sup>243</sup> who illustrated the utility of HTGW to identify subjects with atherogenic “lipid overaccumulation” associated with insulin resistance. In a cross-

sectional analysis of data from the NHANES III survey, these authors showed HTGW to be associated with increased apo B, decreased HDL-cholesterol, increased fasting glucose, fasting insulin and HOMA index for insulin resistance<sup>243</sup>. Investigators in Quebec had found previously that WC was best correlated with fasting insulin, insulin resistance and apo B level, whereas TG was correlated to the highly atherogenic small, dense LDL particles<sup>12;15;153;240</sup>. Therefore, HTGW would first stand as a surrogate marker for a particularly deleterious dyslipidemic profile associated with abdominal obesity. Interestingly, in the present study, HTGW remained significantly associated with the risk of CVD events after adjustment on blood pressure, fasting glucose, smoking and physical activity in addition to age.

WC, shown to be closely correlated with intraabdominal (visceral) fat<sup>12</sup>, is an anthropometric measure easily obtained in primary care settings. A widely accepted concept is that both anatomical and metabolic properties of intra-abdominal fat explain the relationships of this specific fat depot with atherosclerosis. Visceral adipocytes are known to have a high lipolytic activity resulting in an increased free fatty acids (FFA) release in the portal vein. This will lead to impairments in glucose uptake and oxidation by muscles and other organs and also lead to accumulation of FFA in the liver, pancreas and muscles contributing to insulin resistance. Increased FFA also provide substrate for liver TG-rich lipoprotein production<sup>253</sup>.

Several limitations of our study need to be considered. First, this is an observational study, which does not enable to draw conclusions in terms of causal relationships. Second, because of the design of the SU.VI.MAX. trial<sup>147</sup>, TG were measured at baseline whereas WC was measured one year later. This may have induced a classification bias because of several CVD events that occurred during this first year of follow-up (n=29 cases excluded from the analysis). However, comparison of characteristics of these excluded subjects with CVD cases

included in the present analysis (n=122) did not show any significant difference for age, BMI, WC, TG, fasting blood glucose, BP or physical activity level (data not shown).

In conclusion, in this large prospective cohort study in middle-aged men, the HTGW phenotype was a strong predictive marker of CVD risk. These results give further support to the notion that HTGW represents a simple clinical tool to screen men at increased risk for CVD.

**Table 1.** Baseline characteristics of men with cardiovascular (CVD) event and those free of event during a 7.5y follow-up in the SU.VI.MAX Study.

	No CVD event (n =3308)	CVD event (n =122)	P
Age (years)	51.8 ± 4.7	54.0 ± 4.8	<.0001
Body mass index, BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.5 ± 3.3	26.9 ± 3.6	<.0001
Waist circumference (cm)	91.2 ± 9.6	95.2 ± 10.5	<.0001
Hip circumference (cm)	98.7 ± 6.0	100.2 ± 6.3	0.005
Waist-hip ratio	0.92 ± 0.06	0.95 ± 0.06	<.0001
Triglycerides (mmol/L) *	1.16 [1.14-1.18]	1.58 [1.42-1.75]	<.0001
Total cholesterol (mmol/L)	6.17 ± 1.00	6.44 ± 1.04	0.004
ApoA1 (g/L)	1.54 ± 0.23	1.47 ± 0.21	0.0015
ApoB (g/L)	1.19 ± 0.26	1.31 ± 0.27	<.0001
ApoB / ApoA1	0.79 ± 0.22	0.91 ± 0.24	<.0001
Fasting blood glucose (mmol/L)	6.0 ± 0.9	6.5 ± 1.9	<.0001
Systolic blood pressure (mmHg)	129.1 ± 13.7	135.1 ± 14.4	<.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.0 ± 9.0	85.6 ± 8.8	0.002
Current smoking (%)	12.9	23.8	0.0005
Physical inactivity (%)	22.7	27.9	0.39
% hypertriglyceridemic waist (HTGW) **	11.6	26.2	<.0001

\* Geometric means [95% CI] are presented because of skewed distribution\*\* Defined as waist circumference ≥ 90 cm and triglycerides ≥ 2 mmol/l  
 Except for physical activity, comparisons are significantly different (p<0.001): Student and  $\chi^2$  tests for continuous and categorical variables, respectively. Results are mean±SD or %.

**Table 2.** Baseline characteristics of subjects with and without hypertriglyceridemic waist (HTGW) in the SU.VI.MAX Study.

	Without HTGW (n=3013)	With HTGW (n=417)
Body mass index, BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.2 ± 0.1	28.2 ± 0.2
Waist circumference (cm)	90.2 ± 0.2	99.9 ± 0.4
Hip circumference (cm)	98.2 ± 0.1	102.5 ± 0.3
Waist-hip ratio	0.92 ± 0.001	0.97 ± 0.003
Triglycerides (mmol/L) *	1.04 [1.02-1.06]	2.80 [2.69-2.92]
Total cholesterol (mmol/L)	6.11 ± 0.02	6.74 ± 0.05
ApoA1 (g/L)	1.55 ± 0.004	1.43 ± 0.01
ApoB (g/L)	1.17 ± 0.004	1.39 ± 0.01
ApoB / ApoA1	0.77 ± 0.004	0.99 ± 0.01
Fasting blood glucose (mmol/L)	5.91 ± 0.02	6.58 ± 0.05
Systolic blood pressure (mmHg)	128.5 ± 0.3	135.4 ± 0.7
Diastolic blood pressure (mmHg)	82.6 ± 0.2	86.4 ± 0.5
Current smoking (%)	12.3	20.1
Physical inactivity (%)	21.1	35.5

\* Geometric means [95% CI] are presented because of skewed distribution.

\*\* HTGW defined as waist circumference ≥ 90 cm and triglycerides ≥ 2 mmol/l.

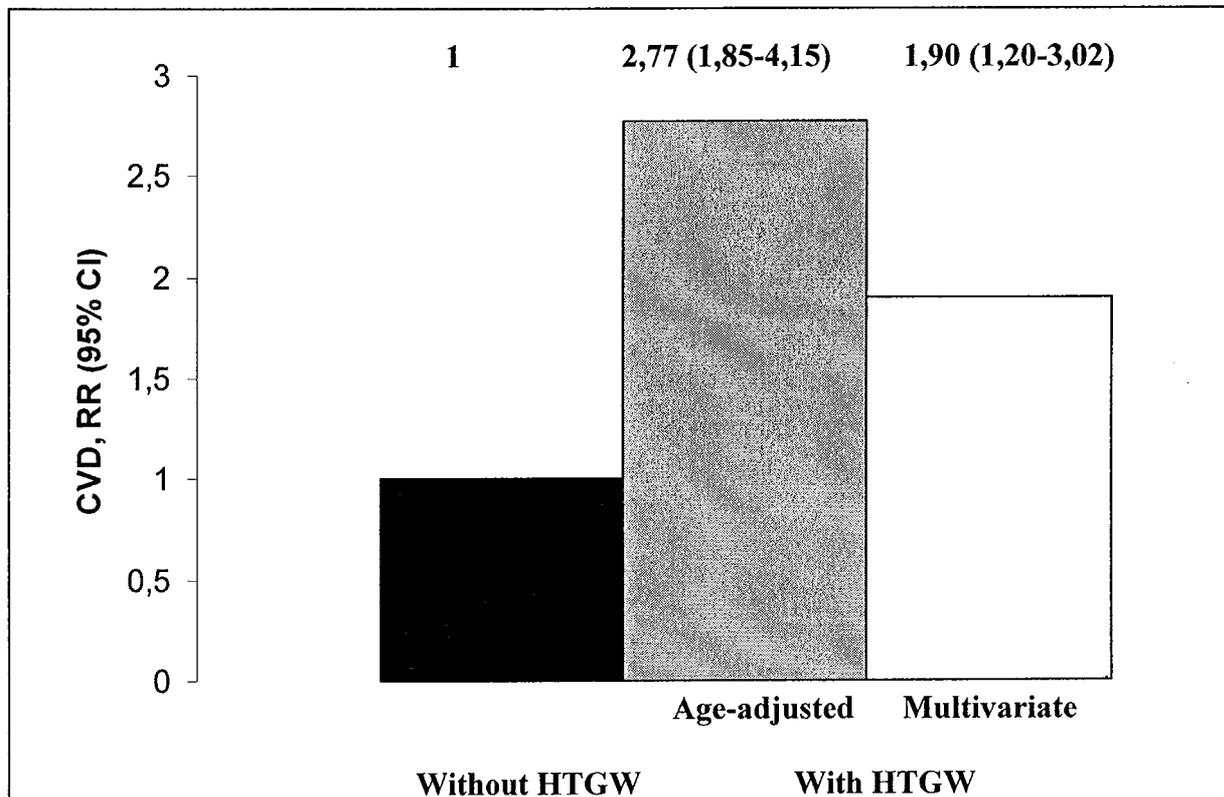
All comparisons are age adjusted and are significant (p<0.0001): Student and  $\chi^2$  tests for continuous and categorical variables, respectively. Results are mean±SEM or %.

**Table 3.** Age-adjusted RRs and 95% CIs of CVD event according to 1-SD increase in each CVD risk factor.

	Adjusted RR (95% CI)*	p
BMI, 3.28 kg/m <sup>2</sup>	1.41 (1.23-1.63)	<.0001
Waist circumference, 9.64 cm	1.41 (1.21-1.65)	<.0001
Waist-hip ratio, 0.06	1.38 (1.18-1.63)	<.0001
Triglycerides, 0.98 mmol/L	1.30 (1.21-1.39)	<.0001
Total cholesterol, 1.01 mmol/L	1.26 (1.06-1.50)	0.009
ApoA1, 0.23 g/L	0.72 (0.60-0.86)	0.0004
ApoB, 0.26 g/L	1.49 (1.26-1.75)	<.0001
ApoB / ApoA1, 0.22	1.53 (1.33-1.78)	<.0001
Fasting blood glucose, 0.98 mmol/L	1.24 (1.15-1.33)	<.0001
Systolic blood pressure, 13.73 mmHg	1.37 (1.16-1.62)	0.0002
Diastolic blood pressure, 9.05 mmHg	1.27 (1.08-1.50)	0.004

\* Cox proportional hazards model

Figure 1. Relative risks (RR) and 95% CIs of CVD event in hypertriglyceridemic subjects (HTGW) after age-adjustment and multivariate-adjustment (age, active smoking, physical activity, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and fasting blood glucose), compared to those without HTGW.





## 7. Discussion et perspectives

### *Rappel sur les objectifs et la structure de la thèse*

Cette thèse avait pour objectif la description des associations entre l'adiposité globale et abdominale et le risque cardiovasculaire dans la cohorte SU.VI.MAX autour de trois analyses transversales (articles 1 à 3) et deux analyses longitudinales (articles 4 & 5). Dans un premier temps il a été décrit les relations entre différentes caractéristiques socio-démographiques (âge, statut tabagique, niveau d'étude), l'inactivité physique et les données anthropométriques à l'inclusion (**article 1**). Dans un second temps, il a été décrit les relations entre, d'une part, la composition corporelle, la répartition du tissu adipeux, le syndrome métabolique, et d'autre part, l'impact sur un marqueur intermédiaire du risque cardiovasculaire, par la mesure de l'athérosclérose carotidienne et de la rigidité artérielle (**articles 2 & 3**). La relation entre les variations du poids et celle des facteurs de risque cardiovasculaires a été analysée, en prenant en compte le rôle spécifique de la perte de poids intentionnelle sur cette relation (**article 4**). Pour finir, il a été étudié l'intérêt d'un marqueur associant une élévation combinée du tour de taille et du taux de triglycérides sur la survenue des événements ischémiques après 7,5 ans de suivi dans la cohorte (**article 5**).

### *Les déterminants de l'adiposité globale et abdominale*

Nous avons montré dans le premier article de cette thèse que l'inactivité physique était associée à la fois à l'obésité globale, mais aussi à l'adiposité abdominale mesurée par le RTH ou le TT<sup>6</sup>. A partir d'un indicateur très simple nous avons pu montrer le caractère potentiellement défavorable de l'inactivité sur l'adiposité. Dans l'étude PRIME, il a été montré que l'activité physique pour se rendre sur le lieu de travail (marche, vélo) et l'activité

de loisir intense étaient inversement associées au TT, à l'IMC et à sa variation à 5 ans<sup>166</sup>. Des récentes recommandations du Programme National Nutrition Santé (PNNS) suggèrent « d'augmenter l'activité physique quotidienne par une amélioration de 25 % du pourcentage de sujets faisant l'équivalent de 30 minutes de marche rapide/jour ». Des analyses menées dans la cohorte SUVIMAX<sup>254</sup> ont montré que 62 % des hommes et 52 % des femmes avaient, en 1998, un niveau d'activité physique respectant les recommandations. Par ailleurs, le respect des recommandations était associé positivement à l'âge dans les deux sexes et au niveau d'études chez les femmes. En revanche, le lien était inverse avec le tabagisme dans les deux sexes et le fait d'habiter dans un pôle urbain chez les femmes. Enfin, ces analyses ont aussi montré l'absence de relation entre le niveau d'activité physique et le temps passé à des activités sédentaires, comme le temps quotidien passé devant la télévision. Ces premiers travaux ont permis de montrer que le temps passé à des activités sédentaires n'était pas simplement l'inverse de l'activité physique habituelle, mais en fait une dimension complémentaire à prendre en compte dans l'analyse des composantes de l'activité physique. Pour approfondir cette relation, d'autres analyses ont été menées dans l'étude SUVIMAX pour étudier les relations entre les occupations sédentaires, le niveau d'activité physique et le risque de SM défini par le NCEP-ATP III<sup>255</sup>. La fréquence de la plupart des composantes du SM, dont l'obésité abdominale, augmentait avec le temps total passé devant un écran (TV/ordinateur) et diminuait avec le niveau d'activité physique de loisir. Pour les sujets qui respectaient les recommandations, après ajustement sur l'âge, le niveau d'étude et le statut tabagique, le risque de SM était diminué d'un tiers chez les sujets respectant les recommandations d'activité physique modérée et de deux tiers chez les sujets atteignant les recommandations d'activité physique intense. De plus, le temps passé devant un écran était positivement associé au risque de SM chez les femmes, en prenant en compte les mêmes ajustements en plus de la prise en compte du niveau d'activité physique habituel. Le temps de

lecture n'était lui pas associé au risque de SM. En conclusion, ces différents travaux montrent la complexité de l'analyse des types et des niveaux d'activité physique et des comportements sédentaires. L'utilisation d'une simple question pour décrire l'inactivité physique nous a toutefois permis de montrer un lien avec le risque d'adiposité totale et régionale<sup>6</sup>. Cependant, cet indicateur reste un éventuel critère de dépistage qui ne permet pas de différencier le comportement sédentaire des types et niveaux d'activité physique. Il semble que les messages de prévention en population générale doivent passer à la fois par une incitation à augmenter le niveau d'activité physique mais aussi à réduire le temps passé à des activités sédentaires.

Concernant le tabagisme, nous avons montré que le fait d'être ancien fumeur était associé à une augmentation du risque d'obésité globale de près de 30%, chez les hommes uniquement. En revanche, les hommes ou femmes fumeurs actifs avaient un risque de 40 à 50% plus important d'avoir une obésité abdominale mesurée par le RTH. Aucune relation n'était observée avec le TT. D'autres études avaient montré l'existence d'une relation positive entre le statut d'ancien fumeur et le risque d'obésité chez les hommes<sup>5;164;170;171</sup>. Concernant l'association entre le statut de fumeur et le risque d'adiposité abdominale estimée par le RTH, cette relation a été récemment confirmée dans une étude transversale portant sur plus de 21 000 sujets âgés de 45 à 79 ans au Royaume-Uni<sup>256</sup>. Enfin, un TT élevé et un tour de hanche diminué étaient retrouvés chez les fumeurs, en comparaison aux non fumeurs, même après ajustement sur l'âge, l'IMC, l'apport énergétique, le niveau d'activité physique et le niveau d'éducation. Les hypothèses physiopathologiques qui pourraient permettre d'étayer ces relations ne sont pas claires. Il a été envisagé un déséquilibre dans la balance entre l'activité oestrogénique et androgénique chez les hommes et femmes fumeurs<sup>257;258</sup>, voire une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase dans la région glutéale, ce qui aurait pour effet d'augmenter le stockage des TG et des AGL<sup>259</sup>.

Différents travaux récents indiquent que les comportements « à risque » tels que l'inactivité physique, le tabagisme...sont souvent associés chez les mêmes individus<sup>260</sup>. Ces comportements sont le plus souvent associés à un statut socioéconomique défavorable<sup>261</sup>. Les relations entre obésité et statut socioéconomique sont aussi l'objet de nombreux travaux. Nos résultats peuvent être replacés dans ce cadre général de « clusters » de comportements à risque. Cependant, un des intérêts de nos données est d'indiquer le rôle indépendant de ces facteurs, par exemple celui du tabagisme, indépendamment de l'inactivité physique et du statut socioéconomique apprécié par le niveau d'éducation.

### ***Le choix des seuils pour les marqueurs anthropométriques***

Le choix de seuils pour définir l'obésité abdominale, à partir du RTH ou du TT, a pour but de permettre le dépistage de sujets à risque cardiovasculaire élevé. Toutefois, la mise en place d'un consensus international dans l'utilisation de ces seuils, établis à partir de données issues d'une population d'étude unique, se heurte à la difficulté de leur transposition à d'autres populations. Concernant les seuils de TT les plus utilisés actuellement, Lean et al. dès 1995<sup>17</sup> ont utilisé les données d'un échantillon de près de 2000 sujets adultes issus de la région de Glasgow en Ecosse. La méthode utilisée consistait à identifier les valeurs de TT qui correspondaient aux sujets en surpoids et obèses ( $IMC \geq 25$  et  $30 \text{ kg/m}^2$ ) avec un RTH élevé (0,95 et 0,80, hommes/femmes), pour lesquels la sensibilité et la spécificité étaient les plus élevées : les valeurs de 80/94 et 88/102 cm (F/H) ont été ainsi retenues pour le TT. Pour évaluer l'intérêt pratique de ces seuils, les auteurs ont ensuite étudié un autre échantillon de près de 5 000 sujets tirés au sort dans 2 régions des Pays-Bas<sup>16</sup>. L'objectif était de vérifier si l'utilisation de ces seuils de TT pouvait effectivement permettre de prédire une augmentation significative de différents facteurs de risque cardiovasculaire. L'intérêt de cette validation consistait à substituer à l'utilisation de l'IMC la mesure du TT, puisque cet indicateur

permettait à la fois d'identifier les sujets obèses et ceux avec un risque CV élevé (cholestérol total élevé, HDL-cholestérol abaissé, PAS et PAD élevés ou traités), après ajustement sur les autres facteurs de risque CV (âge, consommation d'alcool, statut tabagique, niveau d'activité physique et niveau d'éducation).

En pratique, les auteurs ont montré que l'existence d'un TT élevé (**80 à 88 et 94 à 102 cm, F/H**) augmentait le risque (OR, IC 95%) d'avoir une élévation d'un ou plusieurs de ces facteurs de risque chez les femmes et les hommes de, respectivement : 1,6 (1,3-2,1) et 2,2 (1,8-2,8). Si ce seuil était  $\geq$  **88/102 cm (F/H)**, alors le risque était de 2,55 (2,02-3,23) et 4,57 (3,48-5,99). La valeur prédictive positive de ces seuils était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (70 versus 44%), ce qui est cohérent avec la présence d'une plus importante masse viscérale abdominale chez les hommes, même si le pourcentage de masse grasse total reste supérieur chez les femmes que chez les hommes (environ 30% versus 20%). Ces seuils ont été largement diffusés et repris dans les définitions internationales, notamment par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)<sup>5</sup>.

D'autres auteurs ont proposé, à l'aide d'études de sensibilité/spécificité avec des courbes ROC, que des seuils spécifiques soient proposés au sein même des classes d'IMC<sup>262</sup>. Cette analyse, basée sur plus de 18 000 sujets en Amérique du nord, a montré que les seuils optimaux de TT variaient de 87 à 124 cm chez les hommes et de 79 à 115 cm chez les femmes, suivant les catégories d'IMC. Ces seuils permettraient une meilleure identification des sujets à risque d'évènements coronariens identifiés par la mesure prédictive du risque par l'équation de Framingham. Toutefois, on peut émettre une réserve quand à l'applicabilité clinique de tels résultats (utilisation de seuils IMC spécifiques), alors que la démarche la plus opérationnelle consiste plutôt à rechercher les indicateurs de dépistage les plus simples et reproductibles.

L'utilisation du tour de hanche (TH) seul a aussi été étudié comme pouvant être un marqueur intéressant. Des données issues de l'étude MONICA ont suggéré le rôle protecteur sur la morbidité cardiovasculaire et coronarienne, ainsi que sur la mortalité totale, d'une élévation du TH (en continu ou divisé en quartiles) chez les femmes<sup>263;264</sup>. Ces données montrent la complexité de l'utilisation du RTH comme un indicateur simple de routine dans la mesure où il représente un ratio entre deux marqueurs cliniques.

En conclusion, les seuils de tour de taille qui sont le plus largement utilisés permettent le dépistage d'un grand nombre de sujets et d'effectuer des comparaisons entre pays. Ils permettent aussi de suivre l'évolution de l'adiposité abdominale dans une même population. Toutefois, ces seuils ne semblent pas utilisables dans tous les pays du monde. L'utilisation de courbes ROC permet d'établir les seuils les plus adaptés à une population donnée. A titre d'exemple, dans les populations asiatiques, les seuils de TT définissant une augmentation du risque sont plus bas que ceux utilisés dans des populations occidentales. Une étude en Inde a montré que des seuils de TT  $\geq 85/80$  cm (H/F) permettaient de déterminer une augmentation du risque de diabète, ce qui correspondait à un niveau d'IMC inférieur à celui utilisé habituellement ( $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup>)<sup>265</sup>.

### *Faut-il ajuster sur l'indice de masse corporelle ?*

Depuis les années 1990, de nombreux travaux ont montré l'intérêt du TT en comparaison à l'IMC dans la prédiction du risque cardiovasculaire. Toutefois, il reste une question toujours difficile à résoudre, qui correspond à la problématique inverse : l'IMC apporte-t-il à la prédiction du TT sur le risque cardiovasculaire ? En effet, parmi l'ensemble des publications sur les liens entre marqueurs anthropométriques et risque cardiovasculaire, se pose de manière systématique la question de l'utilité d'un ajustement sur l'IMC dans les équations de régression entre la variable explicative « TT » et la variable à expliquer « Y » (facteur de

risque cardiovasculaire, paramètre vasculaire carotidien, événement cardiovasculaire,..). Toute la difficulté résulte dans l'interprétation des résultats lorsque la relation TT/risque CV devient non significative après ajustement sur l'IMC. La question qui se pose est de savoir si l'IMC est un facteur de confusion dans cette relation ou s'il s'agit d'un sur-ajustement inutile. Des récentes analyses dans l'étude américaine NHANES, étude transversale répétée sur un échantillon national représentatif de la population, ont analysé ce qu'apportait l'IMC à la prédictivité du TT sur le risque d'hypertension, de dyslipidémie et de syndrome métabolique associés à l'obésité dans un échantillon de près de 15 000 sujets<sup>266</sup>. Ces analyses montrent que lorsque TT et IMC sont utilisés comme variables continues et inclus dans la même équation, la relation entre le TT et les pathologies n'est pas améliorée par rapport à une équation sans l'IMC et que de plus, la relation de l'IMC avec les pathologies étudiées devient non significative. Ainsi, à TT identique entre les groupes, les sujets de corpulence normale ont le même risque que les sujets obèses.

En conclusion, il semble que la question de l'ajustement sur l'IMC doit se poser de manière systématique dans le traitement de données sur les relations entre l'adiposité abdominale et le risque cardiovasculaire. En effet, l'IMC est corrélé plus fortement avec le TT ( $r=0,80$ ) qu'avec le RTH ( $r=0,35$ ). Concernant l'ajustement et à titre d'exemple, nous avons montré que la relation entre le TT et l'épaisseur intima-média carotidienne dépendait de l'ajustement sur l'IMC. En pratique, les deux indicateurs sont donc utiles et complémentaires et leur utilisation dépend du contexte d'étude (surveillance, étude descriptive ou analytique...).

### *Hypothèses physiopathologiques*

Les études épidémiologiques ont montré le caractère délétère de l'adiposité abdominale. Pour la plupart, ces données ne permettent pas de discriminer la graisse intra-abdominale, ou viscérale, de la graisse sous-cutanée. Cependant, des études cliniques ont montré que le TT était plus corrélé à la graisse viscérale qu'à la graisse sous-cutanée. Enfin, ces études ont permis de montrer que l'obésité abdominale était délétère pour deux raisons complémentaires : 1) l'adiposité abdominale est un facteur de risque indépendant de maladies CV, 2) cette adiposité est souvent associée aux autres facteurs de risque CV et ce regroupement de facteur, le syndrome métabolique, est associé à une augmentation du risque. Même si le mécanisme physiopathologique expliquant la relation entre l'obésité viscérale et les pathologies cardiovasculaires n'est pas complètement élucidé, l'altération du métabolisme des AGL semble être la piste la plus plausible<sup>178</sup>. Au sein des adipocytes viscéraux hypertrophiés, l'augmentation de la dégradation des TG est élevée, elle est partiellement inhibée par l'insuline, ce qui contribue à une augmentation du flux d'AGL vers la circulation portale (veine porte). L'augmentation des AGL dans la veine porte a plusieurs conséquences : 1) une diminution de l'extraction hépatique d'insuline avec pour conséquence : une hyperinsulinémie réactionnelle puisque celle-ci reste dans la circulation sanguine et une augmentation de la production de VLDL et d'apoprotéine B par le foie, 2) une augmentation de l'activité de la lipase hépatique (responsable du catabolisme des lipoprotéines riches en TG). Cette augmentation résulte en une baisse du catabolisme des lipoprotéines riches en TG et à l'inverse une élévation de la dégradation des particules HDL<sub>2</sub> très riches en TG. Ces deux phénomènes augmentant la synthèse de particules plus petites (HDL<sub>3</sub>). L'état d'hypertriglycéridémie observé lors d'une obésité viscérale est donc en partie expliqué par le cumul d'une augmentation des VLDL et d'un catabolisme moindre des lipoprotéines riches en TG. Par ailleurs, il a aussi été montré que des particules HDL et LDL petites et plus denses

étaient retrouvées dans le profil lipidique de ces sujets<sup>267</sup>, lesquelles particules semblent associées à une augmentation du risque coronarien<sup>268-270</sup>. Enfin, il a été montré que chez les sujets avec une obésité abdominale, la graisse péri-viscérale pouvait être associée à l'état d'hypertriglycéridémie post-prandiale, en réponse à un repas riche en lipides, en comparaison à des sujets sans accumulation abdominale de la graisse<sup>253;271</sup>, avec une réponse plus importante chez les hommes que les femmes<sup>272</sup>. L'hypothèse mise en avant pour expliquer ce phénomène serait une saturation de l'activité lipolytique de l'enzyme LPL (lipoprotéine lipase hépatique).

Concernant le rôle de l'obésité viscérale sur l'insulino-résistance, il a été montré que l'utilisation musculaire privilégiée des AGL libérés dans le plasma s'accompagnait d'une diminution de l'oxydation musculaire du glucose, avec une augmentation de la synthèse pancréatique d'insuline combinée à une insulino-résistance. En effet, une hyperinsulinémie compensatoire est nécessaire pour maintenir la glycémie dans des valeurs normales, ce qui a pour effet d'induire un cercle vicieux dans le maintien de l'homéostasie glucidique. Des travaux récents ont permis de montrer que l'obésité était associée à un profil basal biologique inflammatoire chronique, en lien avec la découverte de l'ensemble des fonctions endocrines du tissu adipeux<sup>273-275</sup>. En effet, dès les années 1990, avec la découverte de la leptine et de son gène « ob », un grand champ de recherche s'est ouvert dans le domaine des cytokines<sup>276</sup>. Ces molécules sont des médiateurs protéiques ou glycoprotéiques qui agissent comme des médiateurs inter-celulaires et jouent ainsi un rôle important dans le domaine immunitaire et inflammatoire. Dans le cas particulier de l'obésité, il a été montré qu'il existait une production accrue de ces cytokines (IL6, TNF-alpha, leptine...), une baisse de l'adiponectine, et une augmentation de plusieurs autres protéines de l'inflammation (CRP, fibrinogène, SAA..)<sup>274</sup>. La leptine, préférentiellement produite par le tissu adipeux sous-cutané par rapport au tissu viscéral, augmente avec la quantité de masse grasse et a une action centrale par la diminution

de la prise alimentaire. Par ailleurs, elle augmente la dépense énergétique et probablement interagit avec d'autres cytokines en favorisant leur production. A ce titre, l'augmentation du TNF-alpha et de l'IL-6 est associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline, une augmentation de la lipolyse et une baisse de la production de l'adiponectine. En effet, la masse grasse étant inversement associée à l'adiponectine, c'est la baisse de cette dernière qui a pour effet de reproduire le même état inflammatoire décrit précédemment. Plus récemment, en dehors de ces travaux issus pour la plupart de modèles cellulaires ou de données de recherche clinique, plusieurs récentes publications font état de ces mêmes associations entre obésité abdominale et état inflammatoire (CRP, PA1, IL6,...). En définitive, on peut se poser la question de savoir quel est le meilleur marqueur intermédiaire qui permet de mettre en évidence le caractère délétère de l'adiposité abdominale sur le risque cardiovasculaire. Par exemple, l'utilisation du scanner coronarien permet de déterminer un index de calcification coronarienne (ICC) qui est un indicateur indirect de l'atteinte coronarienne. Dans une étude sur plus de 1 000 sujets non diabétiques, qui n'avaient jamais eu d'épisode cardiovasculaire, il a été montré que cet index étant positivement corrélé à l'insulinorésistance, même lorsque la glycémie à jeun était normale, ainsi qu'avec la graisse intra-abdominale (ou viscérale)<sup>277</sup>.

Les études de validation des indicateurs anthropométriques ont établi qu'en comparaison au RTH, le TT était mieux corrélé à la masse grasse viscérale ( $r = 0,80$ ), à l'aide de mesure de la surface de masse grasse par coupes scanner<sup>12</sup>. Enfin, nous avons montré que les sujets avec un TT élevé étaient exposés à un profil métabolique défavorable qui les conduisait à un risque cardiovasculaire plus important. A ce titre, une récente déclaration des sociétés américaine et européenne d'étude du diabète (ADA, EASD) a remis en question la notion de syndrome métabolique en tant qu'entité indépendante prédictive du risque CV, pour différentes raisons<sup>278</sup>. Premièrement, la relation entre le SM et le risque CV est basée dans la littérature sur des définitions qui ne sont pas strictement superposables entre elles et donc difficilement

comparables (NCEP ATP III, OMS, EGIR, IDF...). Deuxièmement, le choix des différents seuils des variables constituant le SM n'est pas pour la plupart basé sur des critères démontrés dans la littérature. Troisièmement, l'argument selon lequel il existerait un processus physiopathologique commun à l'ensemble des paramètres du SM, par exemple l'insulino-résistance (IR), n'est pas du tout évident. En effet, même si l'hyperinsulinémie ou l'IR sont effectivement des éléments importants du SM, d'autres facteurs entrent probablement en compte et n'ont pas encore été mis en évidence. Quatrièmement, la définition du SM inclut des facteurs de risque qui ne semblent pas reliés à l'IR et cette définition ne prend peut-être pas en compte des facteurs qui le devraient (ex : CRP, adiponectine...). A titre d'illustration, dans notre article sur les relations entre le SM et les atteintes carotidiennes, nous avons montré que la pression artérielle était le principal vecteur de cette relation (*article 3*). Cinquièmement, le risque CV associé au SM constitué ne semble pas supérieur au risque CV associé à la somme de chaque facteur de risque constituant le SM. Ce point reste toutefois controversé dans la mesure où certains auteurs ont montré la supériorité de ce marqueur en tant que tel<sup>194;195</sup>. Sixièmement, le traitement du SM en tant qu'entité n'a aucune particularité démontrée à ce jour, par rapport au traitement individuel de chacun des facteurs du syndrome. Enfin, l'intérêt du diagnostic du SM d'un point de vue médical n'est pas si évident à ce jour. De nombreuses publications ont montré que la prise en charge des maladies chroniques (ex : diabète, HTA, dyslipidémie...) se heurtait au complexe problème de l'observance thérapeutique médicamenteuse ou comportementale sur le long terme. Dans cette perspective, alors qu'il a été montré dans de nombreuses études que les diabétiques, les hypertendus ou les dyslipidémiques connus ne sont pas équilibrés pour la grande majorité d'entre eux, on doit effectivement se poser la question de la pertinence d'ajouter un niveau de complexité à la prise en charge médicale, en désignant cet ensemble de facteurs de risque sous le nom de syndrome métabolique. En conclusion, ces différents points soulevés ne remettent pas en

cause le fait que la prise en charge individuelle des différents paramètres du SM relèvent pour la plupart d'une perte ou d'une stabilisation pondérale, d'une modification alimentaire et d'une augmentation du niveau d'activité physique. Il n'existe pas à ce jour d'essais thérapeutiques qui aient démontré leur efficacité sur le SM lui-même, ni que les médicaments avec une action sur l'insulino-résistance aient un bénéfice indirect sur le SM en tant que tel.

Concernant les données de cette thèse, les résultats de l'article 5 ont montré que l'ensemble des variables du SM était associées au risque CV après 7,5 ans de suivi. Même si la PA était le principal déterminant de l'atteinte des gros troncs artériels dans une analyse transversale (article 3), il n'en reste pas moins que, dans l'ensemble de nos analyses, le TT était le marqueur anthropométrique qui était systématiquement associé aux différents indicateurs du risque étudiés.

### *Stratégies de dépistage*

En terme de santé publique, un enjeu important est de savoir comment réussir à dépister un sujet avec un risque cardiovasculaire élevé : faut-il cibler dans la stratégie de dépistage un sujet obèse avec un TT normal ou un sujet présentant une obésité abdominale mais d'un poids proche de la normale ? Notre démarche dans le dernier article de cette thèse (article n°5) visait la recherche d'un indicateur du risque CV à partir de la combinaison de deux marqueurs clinico-biologiques simples et disponibles en routine : le TT et les triglycérides. Le développement d'un tel « outil » correspond aussi à la recherche d'une certaine efficacité dans le dépistage en utilisant des seuils démontrés comme associés à une augmentation du risque CV. Même si leur association n'est pas supérieure en terme de prédiction du risque à la somme de la prédiction indépendante de chaque facteur, l'utilité est d'alerter le clinicien sur le fait que le patient présente un profil à risque CV.

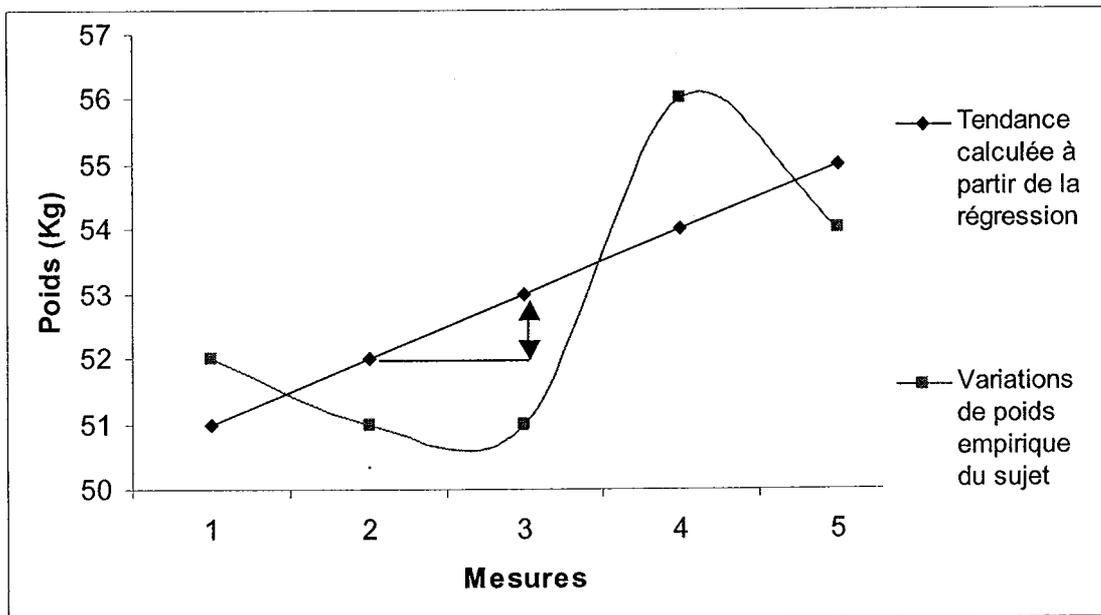
### *Perspectives*

Quelles sont les perspectives de recherche auxquelles cette thèse va aboutir ? Tout d'abord, il semble nécessaire de continuer à explorer les relations entre **l'adiposité globale et abdominale et ses déterminants**. Un des axes intéressants réside dans l'étude des relations entre le sommeil et ses conséquences sur le comportement alimentaire, le niveau d'activité physique et le statut pondéral. Des travaux ont montré que les sujets obèses avaient, en dehors de pathologies respiratoires comme le syndrome d'apnée du sommeil, des anomalies liées spécifiquement au sommeil. Par exemple, Taheri et al. ont montré que la durée du sommeil était associée à une augmentation du taux sanguin de ghréline, une diminution du taux de leptine : deux indicateurs biologiques qui sont en faveur d'un moins bon contrôle de la prise alimentaire et d'une augmentation de l'IMC<sup>279</sup>. Une autre étude sur un petit nombre de sujets a confirmé ces résultats d'un point de vue hormonal et a montré que les sujets privés durant 48h de sommeil augmentaient leurs apports énergétiques de façon significative et prédominante sur les aliments denses en énergie avec une teneur élevée en glucides<sup>280</sup>. Dans cette perspective, il est envisagé de développer un protocole de recherche ancillaire à l'étude SU.VI.MAX, en envoyant par voie postale un actimètre à une sous-population de sujets (après exclusion des sujets traités par des médicaments psychotropes), permettant le recueil durant une semaine des mouvements du poignet, et ainsi de fournir des indications sur la qualité et la quantité de sommeil. Dans un second temps, ces données seront croisées avec les données alimentaires, l'activité physique, les données biologiques (complétées par des dosages hormonaux sur les aliquotes congelés) et le statut pondéral. L'hypothèse sous-jacente est que les sujets avec une obésité globale et abdominale ont une plus grande fréquence de troubles du sommeil, en comparaison à des sujets de statut pondéral normal. Ces troubles du sommeil

seraient associés à un comportement alimentaire et des niveaux d'activité physique différents expliquant cette adiposité abdominale.

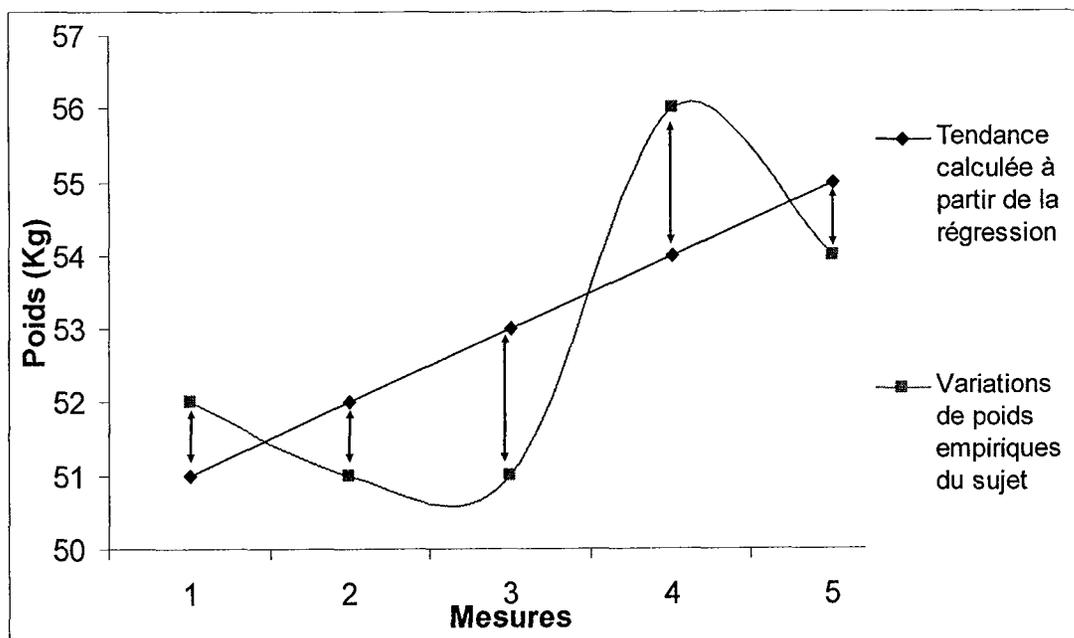
Après avoir poursuivi l'exploration des relations entre les déterminants et l'adiposité globale et abdominale, il nous semble complémentaire de continuer à mieux explorer les **relations entre les différents phénotypes d'obésité et le risque cardio-métabolique**. Nous avons montré que les variations du poids étaient associées sur une période de deux ans aux variations des facteurs de risque cardiovasculaire, en utilisant des modèles de régression linéaires classiques (article 4). Toutefois, ces analyses étaient basées sur une période de temps relativement brève de l'histoire pondérale et ne permettaient pas d'analyser finement toutes les composantes de la variation du poids. Pour cela, des analyses complémentaires ont débuté en utilisant l'ensemble des données de poids disponibles dans la cohorte SU.VI.MAX : poids déclarés à l'âge de 20 ans et à l'inclusion dans l'étude (1994) et poids mesurés en 1996, 1998 et 2001, ce qui permet une analyse sur 5 variables de poids. A partir de ces variables, nous avons déterminé deux paramètres qui permettent de diviser les variations de poids en deux composants distincts : la tendance au cours du temps (pente) et les fluctuations au cours du temps (RMSE). Nous avons utilisé une régression linéaire simple du poids sur l'âge, pour chaque sujet, si bien que chaque courbe de fluctuation pondérale est décrite individuellement grâce à ces deux variables. Le coefficient de la pente (slope) du modèle est donc utilisé comme indice de tendance en terme de direction et d'amplitude de la pente. Il lisse les variations pondérales du sujet pour fournir une tendance moyenne. Le RMSE du modèle, lui, représente la magnitude des fluctuations du poids autour de cette tendance. Il correspond à l'écart type des variations autour de la tendance.

Graphe 1. Exemple de courbe de fluctuation pondérale et explication de la pente



Le slope ou pente représente la prise de poids moyenne (ou perte si la pente est négative) du sujet. Il correspond à la flèche de ce graphique si les mesures sont prises chaque année.

Graphe 2. Exemple de courbe de fluctuation pondérale et explication du RMSE



↔ Erreurs

$$RMSE = \sqrt{\frac{(\sum Erreurs)^2}{n - p}}$$

nb : (n : nombre d'observations (dans notre cas : n=5) et p : nombre de paramètre, y compris l'intercept (dans notre cas : âge + intercept = 2)).

L'objectif de l'utilisation de ces deux paramètres (pente, RMSE) est de pouvoir affiner l'analyse des relations entre la variation du poids et l'impact sur la santé. En effet, comme il a été vu dans la première partie de cette thèse, les variations du poids intentionnelle et non intentionnelle, en cas de pathologies sous-jacentes, sont associées différemment avec le risque de diabète, de cancer ou avec la mortalité<sup>83-85;216;218;229</sup>. Les résultats de ces études ne sont pas convergents et ces différences sont essentiellement liées au fait que le codage de la variation du poids est différent suivant les études et ne prend en général en compte que la pente et pas

la fluctuation elle-même. Les analyses préliminaires sur ce travail ont montré que les sujets avec une fluctuation importante avaient un risque significativement augmenté de syndrome métabolique (SM), en comparaison aux sujets dont la fluctuation du poids depuis l'âge de 20 ans était la plus faible. De plus, la stratification sur la médiane de la pente de cette variation du poids (< ou > médiane) a permis de montrer que la relation fluctuation/SM était plus forte chez les sujets au dessus de la médiane. Ces premiers résultats sont intéressants car ils confirment que la stabilité pondérale au cours de la vie reste un objectif utile à atteindre pour prévenir le risque de complications cardio-métaboliques, et que les sujets avec une prise de poids importante sont les plus à risque. Une deuxième partie de ce travail consistera à analyser les relations entre la fluctuation du poids et le risque de pathologies cardiovasculaires, puis dans un second temps entre cette fluctuation et le risque de cancers.

**En conclusion**, l'ensemble des données disponibles actuellement indique une augmentation de la prévalence de l'obésité dans tous les pays industrialisés. Du fait des conséquences de l'obésité et du coût qui en résulte, cette situation est préoccupante en termes de santé publique. Les programmes et stratégies de prévention à mettre en place peuvent s'adresser à la population dans son ensemble ou à des groupes « à risque » particuliers. Dans ce travail de thèse, les analyses que nous avons réalisées chez les sujets de la cohorte SUVIMAX ont d'abord permis de préciser différentes caractéristiques des sujets présentant une adiposité globale ou abdominale élevée. Ensuite, les analyses sur les associations entre les différents indicateurs anthropométriques et le risque cardiovasculaire réalisées nous montrent que le tour de taille semble être un marqueur associé, à la fois aux marqueurs intermédiaires du risque, aux événements précoces, et aux événements ischémiques eux-mêmes. Ce travail permet donc de confirmer l'importance de cet indicateur simple à mesurer et dont l'utilisation pourrait être développée. Cependant, nos résultats permettent aussi d'en voir différentes limites. D'une part, nombre de relations entre le TT et les marqueurs du risque CV dépendent en fait de

l'adiposité globale. D'autre part, dans une perspective plus large, celle du syndrome métabolique, quand on intègre d'autres éléments de risque, nos résultats montrent qu'un facteur tel que la pression artérielle a un effet plus important. D'autres marqueurs de risque tels que la variation de poids au cours de la vie adulte apparaissent également très intéressants et nécessitent d'être explorés plus avant. La prise en compte de la perte de poids intentionnelle n'a pas montré d'effet sur cette relation dans nos analyses, avec les limites inhérentes au recueil de cette variable. Le développement de questionnaires spécifiques pour mieux décrire les régimes et leurs effets sur le statut pondéral constitue également une piste de recherche intéressante.

## 8. Références

1. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956;**4**:20-34.
2. Barbe P. Analyse de la composition corporelle. *Médecine de l'obésité.Flammarion Médecine-Sciences (Arnaud Basdevant, Bernard Guy-Grand)* 2004;117-24.
3. Roubenoff R, Dallal GE, Wilson PW. Predicting body fatness: the body mass index vs estimation by bioelectrical impedance. *Am.J.Public Health* 1995;**85**:726-8.
4. Roubenoff R. Applications of bioelectrical impedance analysis for body composition to epidemiologic studies. *Am.J.Clin.Nutr* 1996;**64**:459S-62S.
5. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on Obesity. *WHO Technical Report Series n°894.Geneva* 2000.
6. Czernichow S, Bertrais S, Preziosi P, Galan P, Hercberg S, Oppert JM. Indicators of abdominal adiposity in middle-aged participants of the SU.VI.MAX study: relationships with educational level, smoking status and physical inactivity. *Diabetes Metab* 2004;**30**:153-9.
7. Baumgartner RN, Heymsfield SB, Roche AF. Human body composition and the epidemiology of chronic disease. *Obes.Res.* 1995;**3**:73-95.
8. Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger BM, Mikkelsen KL, Larsson B. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old swedish men-a 22-year follow-up. The study of men born in 1913. *Int.J Obes Relat Metab Disord.* 2000;**24**:33-7.
9. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of

- participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden.  
*Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)* 1984;**289**:1257-61.
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**:1401-4.
  11. Filipovsky J, Ducimetiere P, Darne B, Richard JL. Abdominal body mass distribution and elevated blood pressure are associated with increased risk of death from cardiovascular diseases and cancer in middle-aged men. The results of a 15- to 20-year follow-up in the Paris prospective study I. *Int.J Obes Relat Metab Disord.* 1993;**17**:197-203.
  12. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A *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**:460-8.
  13. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res* 2003;**11**:1488-94.
  14. Bray GA. Overweight is risking fate. Definition, classification, prevalence, and risks. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1987;**499**:14-28.
  15. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Despres JP. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am.J.Clin.Nutr* 1996;**64**:685-93.
  16. Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995;**311**:1401-5.
  17. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 1995;**311**:158-61.

18. Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Waist and hip circumferences, and waist-hip ratio in 19 populations of the WHO MONICA Project. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 1999;**23**:116-25.
19. Basdevant A, Laville M, Ziegler O. Recommandations pour le diagnostic, la prevention et le traitement des Obésités en France. *Diabetes Metab.* 1998;**24 (Suppl 2)**:10-42.
20. van der KK, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg P, Visser M. Abdominal diameters as indicators of visceral fat: comparison between magnetic resonance imaging and anthropometry. *Br.J Nutr.* 1993;**70**:47-58.
21. Oppert JM, Charles MA, Thibult N, Guy-Grand B, Eschwege E, Ducimetière P. Anthropometric estimates of muscle and fat mass in relation to cardiac and cancer mortality in men: the Paris Prospective Study. *Am.J.Clin.Nutr.* 2002;**75**:1107-13.
22. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: the Paris Prospective Study I. *Circulation* 2004;**110**:2781-5.
23. International Obesity Task force and the European Association for the Study of Obesity ([http: and www.easoobesity.org/temp/report72.pdf](http://www.easoobesity.org/temp/report72.pdf)). Obesity in Europe : the case for action. 2002.

Ref Type: Report

24. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS *et al.* Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;**289**:76-9.
25. Alvarez Leon EE, Ribas BL, Serra ML. [Prevalence of the metabolic syndrome in the population of Canary Islands, Spain]. *Med.Clin.(Barc.)* 2003;**120**:172-4.
26. Liese AD, Doring A, Hense HW, Keil U. Five year changes in waist circumference, body mass index and obesity in Augsburg, Germany. *Eur.J Nutr.* 2001;**40**:282-8.

27. Visscher TL, Seidell JC. Time trends (1993-1997) and seasonal variation in body mass index and waist circumference in the Netherlands. *Int.J Obes Relat Metab Disord.* 2004;**28**:1309-16.
28. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among U.S. adults. *Obes Res* 2003;**11**:1223-31.
29. Czernichow S, Basdevant A. Conséquences médico-économiques de l'obésité. *Médecine de l'obésité. Flammarion Médecine-Sciences (Arnaud Basdevant, Bernard Guy-Grand)* 2004;**4**:26-9.
30. Charles MA, Basdevant A, Eschwege E. [Prevalence of obesity in adults in France: the situation in 2000 established from the OBEPI Study]. *Ann.Endocrinol.(Paris)* 2002;**63**:154-8.
31. Klein-Platat C, Wagner A, Haan MC, Arveiler D, Schlienger JL, Simon C. Prevalence and sociodemographic determinants of overweight in young French adolescents. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;**19**:153-8.
32. Alpert MA, Fraley MA, Birchem JA, Senkottaiyan N. Management of obesity cardiomyopathy. *Expert.Rev.Cardiovasc.Ther.* 2005;**3**:225-30.
33. Wannamethee G, Shaper AG. Body weight and mortality in middle aged British men: impact of smoking. *BMJ* 1989;**299**:1497-502.
34. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR *et al.* A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N.Engl.J.Med* 1990;**322**:882-9.
35. Fitzgerald AP, Jarrett RJ. Body weight and coronary heart disease mortality: an analysis in relation to age and smoking habit. 15 years follow-up data from the Whitehall Study. *Int.J Obes Relat Metab Disord.* 1992;**16**:119-23.
36. Folsom AR, Stevens J, Schreiner PJ, McGovern PG. Body mass index, waist/hip ratio, and coronary heart disease incidence in African Americans and whites. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Am J Epidemiol.* 1998;**148**:1187-94.

37. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP *et al.* Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch.Intern.Med.* 2000;**160**:2117-28.
38. Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, Lee ET, Welty TK, Jablonski KA *et al.* Relation of generalized and central obesity to cardiovascular risk factors and prevalent coronary heart disease in a sample of American Indians: the Strong Heart Study. *Int.J Obes Relat Metab Disord.* 2000;**24**:849-60.
39. Harris TB, Launer LJ, Madans J, Feldman JJ. Cohort study of effect of being overweight and change in weight on risk of coronary heart disease in old age. *BMJ* 1997;**314**:1791-4.
40. Huang B, Rodreiguez BL, Burchfiel CM, Chyou PH, Curb JD, Sharp DS. Associations of adiposity with prevalent coronary heart disease among elderly men: the Honolulu Heart Program. *Int.J Obes Relat Metab Disord.* 1997;**21**:340-8.
41. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;**67**:968-77.
42. Rosengren A, Wedel H, Wilhelmsen L. Body weight and weight gain during adult life in men in relation to coronary heart disease and mortality. A prospective population study. *Eur.Heart J* 1999;**20**:269-77.
43. Tuomilehto J, Salonen JT, Marti B, Jalkanen L, Puska P, Nissinen A *et al.* Body weight and risk of myocardial infarction and death in the adult population of eastern Finland. *Br.Med.J (Clin.Res Ed)* 1987;**295**:623-7.
44. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE *et al.* Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 1995;**273**:461-5.
45. 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**:2486-97.

46. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA *et al.* Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1997;**145**:614-9.
47. Han TS, Williams K, Sattar N, Hunt KJ, Lean ME, Haffner SM. Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of metabolic syndrome: San Antonio Heart Study. *Obes Res* 2002;**10**:923-31.
48. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;**24**:683-9.
49. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;**364**:937-52.
50. Dagenais GR, Yi Q, Mann JF, Bosch J, Pogue J, Yusuf S. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005;**149**:54-60.
51. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Magne C, Ducimetiere P. Factors of carotid arterial enlargement in a population aged 59 to 71 years: the EVA study. *Stroke* 1996;**27**:654-60.
52. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P *et al.* Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am.J.Epidemiol.* 2002;**155**:38-47.
53. De Michele M, Panico S, Iannuzzi A, Celentano E, Ciardullo AV, Galasso R *et al.* Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middle-aged women. *Stroke* 2002;**33**:2923-8.
54. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW *et al.* Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Stroke* 1994;**25**:66-73.

55. Lakka TA, Lakka HM, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis* 2001;**154**:497-504.
56. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di Chiara A, De Biasi F, Feruglio GA *et al.* Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992;**23**:1705-11.
57. Stevens J, Tyroler HA, Cai J, Paton CC, Folsom AR, Tell GS *et al.* Body weight change and carotid artery wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am.J.Epidemiol.* 1998;**147**:563-73.
58. Stevens J, Juhaeri, Cai J, Evans GW. Impact of body mass index on changes in common carotid artery wall thickness. *Obes.Res.* 2002;**10**:1000-7.
59. Takami R, Takeda N, Hayashi M, Sasaki A, Kawachi S, Yoshino K *et al.* Body fatness and fat distribution as predictors of metabolic abnormalities and early carotid atherosclerosis. *Diabetes Care* 2001;**24**:1248-52.
60. Reed D, Dwyer KM, Dwyer JH. Abdominal obesity and carotid artery wall thickness. The Los Angeles Atherosclerosis Study. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 2003;**27**:1546-51.
61. Bonora E, Tessari R, Micciolo R, Zenere M, Targher G, Padovani R *et al.* Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance. *Diabetes Care* 1997;**20**:627-31.
62. Karason K, Wikstrand J, Sjostrom L, Wendelhag I. Weight loss and progression of early atherosclerosis in the carotid artery: a four-year controlled study of obese subjects. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 1999;**23**:948-56.
63. Markus RA, Mack WJ, Azen SP, Hodis HN. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *Am.J.Clin.Nutr.* 1997;**65**:1000-4.
64. Mavri A, Stegnar M, Sentocnik JT, Videcnik V. Impact of weight reduction on early carotid atherosclerosis in obese premenopausal women. *Obes.Res.* 2001;**9**:511-6.

65. Ferreira I, Twisk JW, Van Mechelen WV, Kemper HC, Seidell JC, Stehouwer CD. Current and adolescent body fatness and fat distribution: relationships with carotid intima-media thickness and large artery stiffness at the age of 36 years. *J Hypertens*. 2004;**22**:145-55.
66. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Aortic stiffness and carotid intima-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? *Eur.J.Clin.Invest* 2003;**33**:949-54.
67. Kawamoto R, Kajiwara T, Oka Y, Takagi Y. Association between abdominal wall fat index and carotid atherosclerosis in women. *J.Atheroscler.Thromb*. 2002;**9**:213-8.
68. Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius PV, Sakkinen PA, Lyles MF, Spurgeon HA *et al*. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study. *Am.J.Hypertens*. 2002;**15**:16-23.
69. van der Meer I, Iglesias dS, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JC. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003;**34**:2374-9.
70. Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ, Courbon D, Bonithon-Kopp C, Berr C *et al*. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol*. 2000;**20**:1622-9.
71. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension* 2003;**42**:468-73.
72. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E *et al*. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension* 2001;**38**:429-33.
73. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Isobe T, Kikuchi Y *et al*. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose: the Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Care* 2003;**26**:437-40.

74. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC *et al.* Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003;**26**:1251-7.
75. Hegazi RA, Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Kuller LH, Belle S, Yamamoto M *et al.* Relationship of adiposity to subclinical atherosclerosis in obese patients with type 2 diabetes. *Obes.Res.* 2003;**11**:1597-605.
76. Yamamoto M, Egusa G, Hara H, Yamakido M. Association of intraabdominal fat and carotid atherosclerosis in non-obese middle-aged men with normal glucose tolerance. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 1997;**21**:948-51.
77. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes.Res.* 1998;**6 Suppl 2**:51S-209S.
78. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP *et al.* AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;**106**:388-91.
79. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.* 1992;**16**:397-415.
80. Pamuk ER, Williamson DF, Madans J, Serdula MK, Kleinman JC, Byers T. Weight loss and mortality in a national cohort of adults, 1971-1987. *Am.J.Epidemiol.* 1992;**136**:686-97.
81. Dyer AR, Stamler J, Greenland P. Associations of weight change and weight variability with cardiovascular and all-cause mortality in the Chicago Western Electric Company Study. *Am.J.Epidemiol.* 2000;**152**:324-33.
82. Hamm P, Shekelle RB, Stamler J. Large fluctuations in body weight during young adulthood and twenty- five-year risk of coronary death in men. *Am.J.Epidemiol.* 1989;**129**:312-8.

83. French SA, Jeffery RW, Folsom AR, Williamson DF, Byers T. History of intentional and unintentional weight loss in a population- based sample of women aged 55 to 69 years. *Obes.Res.* 1995;**3**:163-70.
84. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am.J.Epidemiol.* 1995;**141**:1128-41.
85. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in overweight white men aged 40-64 years. *Am.J.Epidemiol.* 1999;**149**:491-503.
86. Yaari S,Goldbourt U. Voluntary and involuntary weight loss: associations with long term mortality in 9,228 middle-aged and elderly men. *Am.J.Epidemiol.* 1998;**148**:546-55.
87. Allison DB, Zannolli R, Faith MS, Heo M, Pietrobelli A, VanItallie TB *et al.* Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.* 1999;**23**:603-11.
88. Higgins M, D'Agostino R, Kannel W, Cobb J, Pinsky J. Benefits and adverse effects of weight loss. Observations from the Framingham Study. *Ann.Intern.Med.* 1993;**119**:758-63.
89. Heitmann BL, Garby L. Composition (lean and fat tissue) of weight changes in adult Danes. *Am.J.Clin.Nutr.* 2002;**75**:840-7.
90. Esterbauer H, Puhl H, Waeg G, Krebs A, Dieber-Rotheneder M. The role of vitamin E in lipoprotein oxidation. *Vitamin E in health and disease.*, pp 647-71. Packer L, Fuchs ed. New-York, Marcel Dekker Inc, 1993.
91. Porkkala-Sarataho EK, Nyssonen MK, Kaikkonen JE, Poulsen HE, Hayn EM, Salonen RM *et al.* A randomized, single-blind, placebo-controlled trial of the effects of 200 mg alpha-tocopherol on the oxidation resistance of atherogenic lipoproteins. *Am.J.Clin.Nutr.* 1998;**68**:1034-41.

92. Allard JP, Royall D, Kurian R, Muggli R, Jeejeebhoy KN. Effects of beta-carotene supplementation on lipid peroxidation in humans. *Am.J.Clin.Nutr.* 1994;**59**:884-90.
93. Jialal I, Grundy SM. Influence of antioxidant vitamins on LDL oxidation. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1992;**669**:237-47.
94. Ringer TV, DeLoof MJ, Winterrowd GE, Francom SF, Gaylor SK, Ryan JA *et al.* Beta-carotene's effects on serum lipoproteins and immunologic indices in humans. *Am.J.Clin.Nutr.* 1991;**53**:688-94.
95. Verlangieri AJ, Kapeghian JC, el-Dean S, Bush M. Fruit and vegetable consumption and cardiovascular mortality. *Med.Hypotheses.* 1985;**16**:7-15.
96. Gey KF, Brubacher GB, Stahelin HB. Plasma levels of antioxidant vitamins in relation to ischemic heart disease and cancer. *Am.J.Clin.Nutr.* 1987;**45**:1368-77.
97. Gey KF, Stahelin HB, Puska P, Evans A. Relationship of plasma level of vitamin C to mortality from ischemic heart disease. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1987;**498**:110-23.
98. Gey KF, Puska P. Plasma vitamins E and A inversely correlated to mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1989;**570**:268-82.
99. Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am.J.Clin.Nutr.* 1991;**53**:326S-34S.
100. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Alfarez MJ, Vazquez C. The potential role of antioxidant vitamins in preventing cardiovascular diseases and cancers. *Nutrition.* 1998;**14**:513-20.
101. Riemersma RA, Oliver M, Elton RA, Alfthan G, Vartiainen E, Salo M *et al.* Plasma antioxidants and coronary heart disease: vitamins C and E, and selenium. *Eur.J.Clin.Nutr.* 1990;**44**:143-50.
102. Christen WG, Gaziano JM, Hennekens CH. Design of Physicians' Health Study II--a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention

- of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann.Epidemiol.* 2000;**10**:125-34.
103. Gaziano JM, Hennekens CH. The role of beta-carotene in the prevention of cardiovascular disease. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1993;**691**:148-55.
104. Lapidus L, Andersson H, Bengtsson C, Bosaeus I. Dietary habits in relation to incidence of cardiovascular disease and death in women: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am.J.Clin.Nutr.* 1986;**44**:444-8.
105. Manson JE, Gaziano JM, Jonas MA, Hennekens CH. Antioxidants and cardiovascular disease: a review. *J.Am.Coll.Nutr.* 1993;**12**:426-32.
106. Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen R, Lakka HM, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E *et al.* Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J.Intern.Med.* 2000;**248**:377-86.
107. Gey KF, Moser UK, Jordan P, Stahelin HB, Eichholzer M, Ludin E. Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am.J.Clin.Nutr.* 1993;**57**:787S-97S.
108. Kok FJ, de Bruijn AM, Vermeeren R, Hofman A, van Laar A, de Bruin M *et al.* Serum selenium, vitamin antioxidants, and cardiovascular mortality: a 9-year follow-up study in the Netherlands. *Am.J.Clin.Nutr.* 1987;**45**:462-8.
109. Street DA, Comstock GW, Salkeld RM, Schuop W, Klag MJ. Serum antioxidants and myocardial infarction. Are low levels of carotenoids and alpha-tocopherol risk factors for myocardial infarction? *Circulation* 1994;**90**:1154-61.
110. van Poppel G, Kardinaal A, Princen H, Kok FJ. Antioxidants and coronary heart disease. *Ann.Med.* 1994;**26**:429-34.

111. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N.Engl.J.Med.* 1993;**328**:1444-9.
112. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N.Engl.J.Med.* 1993;**328**:1450-6.
113. Kushi LH, Folsom AR, Prineas RJ, Mink PJ, Wu Y, Bostick RM. Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *N.Engl.J.Med.* 1996;**334**:1156-62.
114. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am.J.Clin.Nutr.* 1996;**64**:190-6.
115. Kim I, Williamson DF, Byers T, Koplan JP. Vitamin and mineral supplement use and mortality in a US cohort. *Am.J.Public Health* 1993;**83**:546-50.
116. Watkins ML, Erickson JD, Thun MJ, Mulinare J, Heath CW. Multivitamin use and mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol.* 2000 Jul. 15.; **152**.(2.): 149.-62. **152**:149-62.
117. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey SM, Li B. The Linxian trials: mortality rates by vitamin-mineral intervention group. *Am.J.Clin.Nutr.* 1995;**62**:1424S-6S.
118. Mark SD, Wang W, Fraumeni JF, Li JY, Taylor PR, Wang GQ *et al.* Lowered risks of hypertension and cerebrovascular disease after vitamin/mineral supplementation: the Linxian Nutrition Intervention Trial. *Am.J.Epidemiol.* 1996;**143**:658-64.
119. Mark SD, Wang W, Fraumeni JF, Li JY, Taylor PR, Wang GQ *et al.* Do nutritional supplements lower the risk of stroke or hypertension? *Epidemiology.* 1998;**9**:9-15.
120. The ATBC study group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N.Engl.J.Med.* 1994;**330**:1029-35.

121. Virtamo J, Rapola JM, Ripatti S, Heinonen OP, Taylor PR, Albanes D *et al.* Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of primary nonfatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Arch.Intern.Med.* 1998;**158**:668-75.
122. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR *et al.* Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N.Engl.J Med* 1996;**334**:1145-9.
123. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A *et al.* Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N.Engl.J.Med.* 1996;**334**:1150-5.
124. Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl. Cancer Inst.* 1999;**91**:2102-6.
125. de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;**357**:89-95.
126. Williams HT, Fenna D, Macbeth RA. Alpha tocopherol in the treatment of intermittent claudication. *Surg.Gynecol.Obstet.* 1971;**132**:662-6.
127. Gillilan RE, Mondell B, Warbasse JR. Quantitative evaluation of vitamin E in the treatment of angina pectoris. *Am.Heart J.* 1977;**93**:444-9.
128. DeMaio SJ, King SB, Lembo NJ, Roubin GS, Hearn JA, Bhagavan HN *et al.* Vitamin E supplementation, plasma lipids and incidence of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *J.Am.Coll.Nutr.* 1992;**11**:68-73.
129. Keith ME, Jeejeebhoy KN, Langer A, Kurian R, Barr A, O'Kelly B *et al.* A controlled clinical trial of vitamin E supplementation in patients with congestive heart failure. *Am J Clin Nutr* 2001;**73**:219-24.
130. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS *et al.* Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N.Engl.J.Med.* 2001;**345**:1583-92.

131. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafer U, Iaina A *et al.* Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;**356**:1213-8.
132. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:23-33.
133. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;**347**:781-6.
134. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;**354**:447-55.
135. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N.Engl.J.Med.* 2000;**342**:154-60.
136. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Mahrer PR, Sevanian A, Liu CR *et al.* Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis: the Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS). *Circulation* 2002;**106**:1453-9.
137. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S *et al.* Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;**103**:919-25.
138. Salonen RM, Nyssonen K, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, Voutilainen S, Rissanen TH *et al.* Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. *Circulation* 2003;**107**:947-53.
139. Mottram P, Shige H, Nestel P. Vitamin E improves arterial compliance in middle-aged men and women. *Atherosclerosis* 1999;**145**:399-404.

140. Mullan BA, Young IS, Fee H, McCance DR. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Hypertension* 2002;**40**:804-9.
141. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Huang A, Frei B, Keany JFJ. Treatment of hypertension with ascorbic acid. *Lancet* 2004;**354**:2048-9.
142. Hajjar IM, George V, Sasse EA, Kochar MS. A randomized, double-blind, controlled trial of vitamin C in the management of hypertension and lipids. *Am.J.Ther.* 2002;**9**:289-93.
143. Fotherby MD, Williams JC, Forster LA, Craner P, Ferns GA. Effect of vitamin C on ambulatory blood pressure and plasma lipids in older persons. *J.Hypertens.* 2000;**18**:411-5.
144. Kim MK, Sasaki S, Sasazuki S, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Lack of long-term effect of vitamin C supplementation on blood pressure. *Hypertension* 2002;**40**:797-803.
145. Miller ER, III, Appel LJ, Levander OA, Levine DM. The effect of antioxidant vitamin supplementation on traditional cardiovascular risk factors. *J.Cardiovasc.Risk* 1997;**4**:19-24.
146. Galley HF, Thornton J, Howdle PD, Walker BE, Webster NR. Combination oral antioxidant supplementation reduces blood pressure. *Clin.Sci.(Lond)* 1997;**92**:361-5.
147. Hercberg S, Preziosi P, Briancon S, Galan P, Triol I, Malvy D *et al.* A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.VI.MAX study design, methods, and participant characteristics. *SUpplementation en Vitamines et Mineraux AntioXydants. Control.Clin.Trials* 1998;**19**:336-51.
148. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D *et al.* The SU.VI.MAX study: a randomised, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch.Intern.Med* 2004;**164**:1-8.

149. Le Moullec N, Deheeger M, Preziosi P, Montero P, Valeix P, Rolland-Cachera M-F *et al.* Validation du manuel photos utilisé pour l'enquête alimentaire de l'étude SU.VI.MAX. *Cah.Nutr.Diét.* 1996;**31**:158-64.
150. Feinberg M, Favier J-C, Ireland-Ripert J. Répertoire général des aliments. Paris : FFN et CIQUAL, INRA. *Tec.et Doc.ed.Lavoisier (in French)* 1991;p 282.
151. Zureik M, Galan P, Bertrais S, Mennen L, Czernichow S, Blacher J *et al.* Effects of Long-Term Daily Low-Dose Supplementation With Antioxidant Vitamins and Minerals on Structure and Function of Large Arteries. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol* 2004;**24**:1-7.
152. Touboul PJ, Prati P, Scarabin PY, Adrai V, Thibout E, Ducimetiere P. Use of monitoring software to improve the measurement of carotid wall thickness by B-mode imaging. *J.Hypertens.Suppl* 1992;**10**:S37-S41.
153. Molarius A, Seidell JC. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness--a critical review. *Int.J.Obes.* 1998;**22**:719-27.
154. Tichet J, Vol S, Balkau B, Le Clesiau H, D'Hour A. Android fat distribution by age and sex. The waist hip ratio. *Diabete Metab* 1993;**19**:273-6.
155. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS *et al.* Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;**28**:364-76.
156. Charles MA. Update on the epidemiology of obesity and type 2 diabetes in France. *Diabetes Metab* 2000;**26**:17-20.
157. Haftenberger M, Lahmann PH, Panico S, Gonzalez CA, Seidell JC, Boeing H *et al.* Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2002;**5**:1147-62.
158. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S *et al.* The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003;**29**:526-32.

159. Den Tonkelaar I, Seidell JC, van Noord PA, Baanders-van Halewijn EA, Ouwehand IJ. Fat distribution in relation to age, degree of obesity, smoking habits, parity and estrogen use: a cross-sectional study in 11,825 Dutch women participating in the DOM-project. *Int.J.Obes.* 1990;**14**:753-61.
160. Seidell JC, Cigolini M, Deslypere JP, Charzewska J, Ellsinger BM, Cruz A. Body fat distribution in relation to physical activity and smoking habits in 38-year-old European men. The European Fat Distribution Study. *Am.J.Epidemiol.* 1991;**133**:257-65.
161. Rosmond R, Lapidus L, Bjorntorp P. The influence of occupational and social factors on obesity and body fat distribution in middle-aged men. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 1996;**20**:599-607.
162. Han TS, Bijnen FC, Lean ME, Seidell JC. Separate associations of waist and hip circumference with lifestyle factors. *Int.J.Epidemiol.* 1998;**27**:422-30.
163. Cameron AJ, Welborn TA, Zimmet PZ, Dunstan DW, Owen N, Salmon J *et al.* Overweight and obesity in Australia: the 1999-2000 Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Med J.Aust.* 2003;**178**:427-32.
164. Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ* 1995;**311**:437-9.
165. Trichopoulou A, Gnardellis C, Lagiou A, Benetou V, Naska A, Trichopoulos D. Physical activity and energy intake selectively predict the waist-to-hip ratio in men but not in women. *Am.J.Clin.Nutr* 2001;**74**:574-8.
166. Wagner A, Simon C, Ducimetiere P, Montaye M, Bongard V, Yarnell J *et al.* Leisure-time physical activity and regular walking or cycling to work are associated with adiposity and 5 y weight gain in middle-aged men: the PRIME Study. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 2001;**25**:940-8.
167. Randrianjohany A, Balkau B, Cubeau J, Ducimetiere P, Warnet JM, Eschwege E. The relationship between behavioural pattern, overall and central adiposity in a population of healthy French men. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 1993;**17**:651-5.

168. Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A. Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.* 2000;**24**:1111-8.
169. Charles MA, Eschwege E, Basdevant A. Epidémiologie de l'obésité de l'adulte en France. Une description socio-démographique : l'enquête OBEPI 1997. *Médecine Thérapeutique Endocrinol.* 2000;**2**:512-7.
170. Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA, Hu FB, Gibney MJ, Kearney J. Physical inactivity, sedentary lifestyle and obesity in the European Union. *Int.J.Obes.Relat Metab Disord.* 1999;**23**:1192-201.
171. Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N.Engl.J.Med.* 1995;**333**:1165-70.
172. Galobardes B, Morabia A, Bernstein MS. The differential effect of education and occupation on body mass and overweight in a sample of working people of the general population. *Ann.Epidemiol.* 2000;**10**:532-7.
173. Rosmond R, Bjorntorp P. Occupational status, cortisol secretory pattern, and visceral obesity in middle-aged men. *Obes.Res.* 2000;**8**:445-50.
174. Pols MA, Peeters PH, Twisk JW, Kemper HC, Grobbee DE. Physical activity and cardiovascular disease risk profile in women. *Am.J.Epidemiol.* 1997;**146**:322-8.
175. Dietary Guidelines for Americans. 3rd ed. Washington, DC: US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services. *Publication GPO-273-930* 1990.
176. Seidell JC. Environmental influences on regional fat distribution. *Int.J.Obes.* 1991;**15 Suppl 2**:31-5.
177. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am.J.Clin.Nutr* 2002;**75**:683-8.

178. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev*. 1994;**74**:761-811.
179. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ *et al*. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;**280**:1843-8.
180. Seidell JC, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am.J.Clin.Nutr* 2001;**74**:315-21.
181. Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E. Reproducibility of ultrasound assessment of carotid plaque occurrence, thickness, and morphology. The Tromso Study. *Stroke* 1997;**28**:2201-7.
182. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM *et al*. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;**26**:485-90.
183. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;**99**:2434-9.
184. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;**33**:1111-7.
185. Ferreira I, Snijder MB, Twisk JW, Van Mechelen W, Kemper HC, Seidell JC *et al*. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) associations with arterial stiffness? The amsterdam growth and health longitudinal study. *J Clin.Endocrinol.Metab* 2004;**89**:2632-9.
186. Zureik M, Robert L, Courbon D, Touboul PJ, Bizbiz L, Ducimetiere P. Serum elastase activity, serum elastase inhibitors, and occurrence of carotid atherosclerotic plaques: the Etude sur le Vieillissement Arteriel (EVA) study. *Circulation* 2002;**105**:2638-45.
187. Bella JN, Devereux RB, Roman MJ, O'Grady MJ, Welty TK, Lee ET *et al*. Relations of left ventricular mass to fat-free and adipose body mass: the strong heart study. The Strong Heart Study Investigators. *Circulation* 1998;**98**:2538-44.

188. Kortelainen ML, Sarkioja T. Extent and composition of coronary lesions and degree of cardiac hypertrophy in relation to abdominal fatness in men under 40 years of age. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;**17**:574-9.
189. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;**282**:2131-5.
190. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O'Rahilly S, Fewtrell M, Kattenhorn M *et al.* Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation* 2002;**106**:1919-24.
191. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna R *et al.* Plasma glucose within the normal range is not associated with carotid atherosclerosis: prospective results in subjects with normal glucose tolerance from the Bruneck Study. *Diabetes Care* 1999;**22**:1339-46.
192. Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Ruelland I, Ducimetiere P. Differential association of common carotid intima-media thickness and carotid atherosclerotic plaques with parental history of premature death from coronary heart disease : the EVA study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999;**19**:366-71.
193. Zureik M, Bureau JM, Temmar M, Adamopoulos C, Courbon D, Bean K *et al.* Echogenic carotid plaques are associated with aortic arterial stiffness in subjects with subclinical carotid atherosclerosis. *Hypertension* 2003;**41**:519-27.
194. Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, Girman C, Mehta N, Rader DJ. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation* 2004;**110**:803-9.
195. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR *et al.* Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;**110**:1245-50.
196. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation* 2003;**108**:1546-51.

197. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V *et al.* Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003;**108**:420-5.
198. Hedblad B, Nilsson P, Janzon L, Berglund G. Relation between insulin resistance and carotid intima-media thickness and stenosis in non-diabetic subjects. Results from a cross-sectional study in Malmo, Sweden. *Diabet.Med* 2000;**17**:299-307.
199. Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2000;**20**:2140-7.
200. Scuteri A, Chen CH, Yin FC, Chih-Tai T, Spurgeon HA, Lakatta EG. Functional correlates of central arterial geometric phenotypes. *Hypertension* 2001;**38**:1471-5.
201. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Clustered features of the metabolic syndrome and the risk for increased aortic pulse wave velocity in middle-aged Japanese men. *Angiology* 2003;**54**:551-9.
202. van Popele NM, Westendorp IC, Bots ML, Reneman RS, Hoeks AP, Hofman A *et al.* Variables of the insulin resistance syndrome are associated with reduced arterial distensibility in healthy non-diabetic middle-aged women. *Diabetologia* 2000;**43**:665-72.
203. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;**287**:356-9.
204. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;**288**:1723-7.
205. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ *et al.* Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2004;**43**:1388-95.

206. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H *et al.* Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care* 1998;**21**:1178-82.
207. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am.J.Hypertens.* 2001;**14**:103S-15S.
208. Gualdiero P, Niebauer J, Addison C, Clark SJ, Coats AJ. Clinical features, anthropometric characteristics, and racial influences on the 'white-coat effect' in a single-centre cohort of 1553 consecutive subjects undergoing routine ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit.* 2000;**5**:53-7.
209. Vuillemin A, Oppert JM, Guillemin F, Essermeant L, Fontvieille AM, Galan P *et al.* Self-administered questionnaire compared with interview to assess past-year physical activity. *Med.Sci.Sports Exerc.* 2000;**32**:1119-24.
210. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DRJ, Montoye HJ, Sallis JF *et al.* Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med.Sci.Sports Exerc.* 1993;**25**:71-80.
211. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE *et al.* Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann.Intern.Med.* 1998;**128**:81-8.
212. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;**17**:961-9.
213. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann.Intern.Med.* 1995;**122**:481-6.
214. Pi-Sunyer FX. A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin.Ther.* 1996;**18**:1006-35.
215. Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.* 1997;**21 Suppl 1**:S5-9.:S5-S9.

216. Williamson DF. Intentional weight loss: patterns in the general population and its association with morbidity and mortality. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.* 1997;**21** Suppl 1:S14-S19.
217. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Characteristics of older men who lose weight intentionally or unintentionally. *Am.J.Epidemiol.* 2000;**151**:667-75.
218. French SA, Folsom AR, Jeffery RW, Williamson DF. Prospective study of intentionality of weight loss and mortality in older women: the Iowa Women's Health Study. *Am.J.Epidemiol.* 1999;**149**:504-14.
219. Bonithon-Kopp C, Raison J, Courbon D, Bonhomme G, Guy-Grand B, Ducimetiere P. Relationships between 3-y longitudinal changes in body mass index, waist-to-hip ratio, and metabolic variables in an active French female population. *Am.J.Clin.Nutr.* 1992;**56**:475-82.
220. Grinker JA, Tucker KL, Vokonas PS, Rush D. Changes in patterns of fatness in adult men in relation to serum indices of cardiovascular risk: the Normative Aging Study. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.* 2000;**24**:1369-78.
221. Noppa H. Body weight change in relation to incidence of ischemic heart disease and change in risk factors for ischemic heart disease. *Am.J.Epidemiol.* 1980;**111**:693-704.
222. Rainwater DL, Mitchell BD, Comuzzie AG, VandeBerg JL, Stern MP, MacCluer JW. Association among 5-year changes in weight, physical activity, and cardiovascular disease risk factors in Mexican Americans. *Am.J.Epidemiol.* 2000;**152**:974-82.
223. Sedgwick AW, Davidson AH, Taplin RE, Thomas DW. Relationships between weight change and changes in blood pressure and serum lipids in men and women. *Int.J.Obes.* 1984;**8**:343-53.
224. Folsom AR, Jacobs DRJ, Wagenknecht LE, Winkhart SP, Yunis C, Hilner JE *et al.* Increase in fasting insulin and glucose over seven years with increasing weight and inactivity of young adults. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Am.J.Epidemiol.* 1996;**144**:235-46.

225. Borkan GA, Sparrow D, Wisniewski C, Vokonas PS. Body weight and coronary disease risk: patterns of risk factor change associated with long-term weight change. The Normative Aging Study. *Am.J.Epidemiol.* 1986;**124**:410-9.
226. Meltzer AA, Everhart JE. Unintentional weight loss in the United States. *Am.J.Epidemiol.* 1995;**142**:1039-46.
227. Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willett WC. Body weight and longevity. A reassessment. *JAMA* 1987;**257**:353-8.
228. McGuire MT, Wing RR, Klem ML, Hill JO. The behavioral characteristics of individuals who lose weight unintentionally. *Obes Res* 1999;**7**:485-90.
229. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;**23**:1499-504.
230. Sjostrom L, Larsson B, Backman L, Bengtsson C, Bouchard C, Dahlgren S *et al.* Swedish obese subjects (SOS). Recruitment for an intervention study and a selected description of the obese state. *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.* 1992;**16**:465-79.
231. Sjostrom CD, Lissner L, Sjostrom L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study. Swedish Obese Subjects. *Obes.Res.* 1997;**5**:519-30.
232. Segal KR, Dunaif A, Gutin B, Albu J, Nyman A, F.X. Body composition, not body weight, is related to cardiovascular disease risk factors and sex hormone levels in men. *J.Clin.Invest.* 1987;**80**:1050-5.
233. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA *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**:1117-27.
234. Czernichow S, Bertrais S, Galan P, Blacher J, Oppert J-M, Ducimetiere P *et al.* Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU.VI.MAX. Study). *Int.J.Obes.Relat.Metab.Disord.* 2005;**29**:826-32.

235. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen KW, Leonetti DL, Newell-Morris L *et al.* Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;**22**:1808-12.
236. Bos G, Dekker JM, Nijpels G, de Vegt F, Diamant M, Stehouwer CD *et al.* A combination of high concentrations of serum triglyceride and non-high-density-lipoprotein-cholesterol is a risk factor for cardiovascular disease in subjects with abnormal glucose metabolism--The Hoorn Study. *Diabetologia* 2003;**46**:910-6.
237. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc.Risk* 1996;**3**:213-9.
238. Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries SE. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2002;**22**:1918-23.
239. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D *et al.* Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;**104**:1108-13.
240. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N *et al.* Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;**102**:179-84.
241. Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001;**322**:716-20.
242. St Pierre J, Lemieux I, Vohl MC, Perron P, Tremblay G, Despres JP *et al.* Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;**90**:15-8.
243. Kahn HS, Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration. *Am J Clin.Nutr.* 2003;**78**:928-34.

244. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels--a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002;**165**:285-92.
245. Tanko LB, Bagger YZ, Qin G, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2005;**111**:1883-90.
246. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;**353**:1547-57.
247. Lemieux I, Almeras N, Mauriege P, Blanchet C, Dewailly E, Bergeron J *et al.* Prevalence of 'hypertriglyceridemic waist' in men who participated in the Quebec Health Survey: association with atherogenic and diabetogenic metabolic risk factors. *Can.J Cardiol.* 2002;**18**:725-32.
248. LaMonte MJ, Ainsworth BE, DuBose KD, Grandjean PW, Davis PG, Yanowitz FG *et al.* The hypertriglyceridemic waist phenotype among women. *Atherosclerosis* 2003;**171**:123-30.
249. Arveiler D, Wagner A, Ducimetiere P, Montaye M, Ruidavets JB, Bingham A *et al.* Trends in coronary heart disease in France during the second half of the 1990s. *Eur.J Cardiovasc.Prev.Rehabil.* 2005;**12**:209-15.
250. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;**97**:1029-36.
251. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;**358**:2026-33.

252. Luc G, Bard JM, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D *et al.* Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;**22**:1155-61.
253. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, Bergeron J, Tremblay A, Bouchard C *et al.* Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes* 1998;**47**:953-60.
254. Bertrais S, Preziosi P, Galan P, Mennen L, Hercberg S, Oppert J-M. Socio-demographic and geographic correlates of meeting current recommendations for physical activity in middle-aged French adults (the SU.VI.MAX Study). *Am J Public Health* 2004;**94**:1560-6.
255. Bertrais S, Beyeme-Ondoua J-P, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Oppert J-M. Sedentary behaviors, physical activity and metabolic syndrome in middle-aged French subjects. *Obes Res* 2005;**13**:936-44.
256. Canoy D, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Day N *et al.* Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obes Res* 2005;**13**:1466-75.
257. Barrett-Connor E, Khaw KT. Cigarette smoking and increased endogenous estrogen levels in men. *Am J Epidemiol.* 1987;**126**:187-92.
258. Khaw KT, Tazuke S, Barrett-Connor E. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *N.Engl.J Med.* 1988;**318**:1705-9.
259. Carney RM, Goldberg AP. Weight gain after cessation of cigarette smoking. A possible role for adipose-tissue lipoprotein lipase. *N.Engl.J Med.* 1984;**310**:614-6.
260. Luedemann J, Schminke U, Berger K, Piek M, Willich SN, Doring A *et al.* Association between behavior-dependent cardiovascular risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 2002;**33**:2929-35.
261. Drewnowski A. Obesity and the food environment Dietary energy density and diet costs. *Am.J.Prev Med* 2004;**27**:154-62.

262. Ardern CI, Janssen I, Ross R, Katzmarzyk PT. Development of health-related waist circumference thresholds within BMI categories. *Obes Res* 2004;**12**:1094-103.
263. Heitmann BL, Frederiksen P, Lissner L. Hip circumference and cardiovascular morbidity and mortality in men and women. *Obes Res* 2004;**12**:482-7.
264. Bigaard J, Frederiksen K, Tjonneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL *et al.* Waist and hip circumferences and all-cause mortality: usefulness of the waist-to-hip ratio? *Int.J Obes Relat Metab Disord.* 2004;**28**:741-7.
265. Snehalatha C, Viswanathan V, Ramachandran A. Cutoff values for normal anthropometric variables in asian Indian adults. *Diabetes Care* 2003;**26**:1380-4.
266. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin.Nutr.* 2004;**79**:379-84.
267. Pascot A, Lemieux I, Prud'homme D, Tremblay A, Nadeau A, Couillard C *et al.* Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity. *J Lipid Res* 2001;**42**:2007-14.
268. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ *et al.* Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;**95**:69-75.
269. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999;**25**:199-211.
270. St Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, Bernard PM, Despres JP *et al.* Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. *Circulation* 2001;**104**:2295-9.
271. Mekki N, Christofilis MA, Charbonnier M, Atlan-Gepner C, Defoort C, Juhel C *et al.* Influence of obesity and body fat distribution on postprandial lipemia and triglyceride-rich lipoproteins in adult women. *J Clin.Endocrinol.Metab* 1999;**84**:184-91.

272. Couillard C, Bergeron N, Prud'homme D, Bergeron J, Tremblay A, Bouchard C *et al.* Gender difference in postprandial lipemia : importance of visceral adipose tissue accumulation. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 1999;**19**:2448-55.
273. Canello R, Tounian A, Poitou C, Clement K. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diabetes Metab* 2004;**30**:215-27.
274. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol.Metab* 2001;**280**:E827-E847.
275. Poitou C, Viguerie N, Canello R, De Matteis R, Cinti S, Stich V *et al.* Serum amyloid A: production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia* 2005;**48**:519-28.
276. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;**372**:425-32.
277. Arad Y, Newstein D, Cadet F, Roth M, Guerci AD. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2001;**21**:2051-8.
278. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal: Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;**28**:2289-304.
279. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS.Med.* 2004;**1**:e62.
280. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann.Intern.Med.* 2004;**141**:846-50.

Nom : Monsieur CZERNICHOW

Prénom : Sébastien

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ NANCY 1

En BIOLOGIE SANTÉ ENVIRONNEMENT

Spécialité : ÉPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE



VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER N° 1134

Nancy, le 22 décembre 2005

Le Président de l'Université



Jean-Pierre FINANCE

## Résumé

Dans de ce travail nous avons étudié les relations entre adiposité globale et abdominale et risque cardiovasculaire : facteurs de risque, marqueurs intermédiaires du risque évalués par l'atteinte des gros troncs artériels et incidence des événements vasculaires ischémiques chez les adultes participant à l'étude SU.VI.MAX. (Supplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants). Les analyses transversales ont détaillé les associations entre différents facteurs socio-démographiques et l'augmentation de l'adiposité. Le tour de taille (TT) était le seul marqueur anthropométrique à être associé à la fois avec des marqueurs échographiques d'athérosclérose carotidienne (épaisseur intima-média) et avec la rigidité artérielle (vitesse de l'onde de pouls). En considérant les anomalies du syndrome métabolique, la pression artérielle (PA) était le facteur le plus fortement associé à ces deux mêmes marqueurs artériels. Les analyses longitudinales ont montré que la variation du poids était positivement associée à celle de la PA et de la cholestérolémie. Cette relation n'était pas modifiée par la prise en compte d'une perte de poids intentionnelle. La combinaison d'une élévation du TT et du taux de triglycérides était un prédicteur des événements ischémiques. Ces résultats illustrent l'intérêt et les limites de l'utilisation de marqueurs anthropométriques simples de l'adiposité abdominale (TT) comme prédicteur du risque cardiovasculaire. Il apparaît également important de mieux comprendre l'effet des fluctuations pondérales sur ce risque.

Mots-clefs : nutrition, obésité, variation du poids, tour de taille, risque cardiovasculaire

Discipline : épidémiologie et santé publique

## Abstract

In this work we have studied the relationships between global and abdominal adiposity and cardiovascular risk: risk factors, early arterial dysfunction markers and incident vascular events in adults from the SU.VI.MAX. Study (Supplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants). Cross-sectional analyses described the associations between socio-demographic factors and adiposity increase. Waist circumference was the only anthropometric marker to be associated with early arterial dysfunction such as intima media thickness (IMT) measured by ultrasound examination and with aortic stiffness (carotid-femoral pulse wave velocity, PWV). Considering metabolic syndrome parameters, blood pressure (BP) showed the strongest association with IMT and PWV. Longitudinal analyses showed that weight change was positively associated with blood pressure and cholesterolemia changes. This association was not modified taking into account intentional weight loss. The combination of raised WC and triglycerides level was predictive of ischemic events. These results highlight the usefulness and limits of simple anthropometric markers for abdominal adiposity. It also seems important to better understand the effect of weight fluctuation on this risk.

Key-words: nutrition, obesity, weight change, waist circumference, cardiovascular risk

Laboratoire : UMR (INSERM/INRA/CNAM). 5, rue Vertbois 75003 Paris-France