

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Laboratoire Activité Motrice et Adaptation Psycho-Physiologique (EA 4248)

THÈSE présentée par : **Aurélie BAILLOT**

Soutenue le : **13 décembre 2010**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université d'Orléans**

Discipline : Sciences et techniques des activités physiques et sportives

**Réentraînement à l'effort
chez des sujets atteints du syndrome métabolique :
impact sur les réponses hormonales et la qualité de vie**

THÈSE dirigée par :

Katia COLLOMP : Directrice de thèse, Professeur de l'université d'Orléans

Nancy VIBAREL-REBOT : Co-encadrante, Maître de conférences de l'université d'Orléans

RAPPORTEURS :

Saïd AHMAIDI : Professeur de l'Université de Picardie

Jean Denis ROUILLON : Professeur de l'Université de Franche-Comté

JURY:

Jean Denis ROUILLON : Professeur de l'Université de Franche-Comté, Président du jury

Katia COLLOMP : Professeur de l'université d'Orléans

Saïd AHMAIDI : Professeur de l'Université de Picardie

Philippe EMY : Praticien hospitalier, Endocrinologue, CHR Orléans

Nancy VIBAREL-REBOT : Maître de conférences de l'université d'Orléans

Remerciements

Mes remerciements sincères et respectueux vont au **Professeur Saïd AHMAIDI**, pour avoir accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail comme rapporteur.

J'adresse aussi mes sincères remerciements au **Professeur Jean Denis ROUILLON** pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger mon travail en tant que rapporteur.

Je remercie vivement le **Docteur Philippe EMY** pour sa participation à mon jury de thèse au vu de son emploi du temps particulièrement chargé.

Je tiens à remercier le **Professeur Katia COLLOMP** pour avoir accepté d'encadrer cette thèse. Je la remercie particulièrement pour sa rigueur scientifique, sa disponibilité, sa franchise, sa réactivité face aux difficultés et ses nombreux conseils.

Je remercie infiniment, **Mme Nancy REBOT** de m'avoir encadré depuis ma licence jusqu'à ma thèse. Durant toutes ces années, vous avez toujours été disponible, à l'écoute et prête à m'encourager. Vous êtes à l'origine de cette thèse et sans doute de mon cursus. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance pour votre exigence et vos précieux enseignements.

Je tiens à exprimer ma gratitude au **D. Virgile AMIOT** qui a su se rendre disponible et m'accueillir au sein du service de Médecine du Sport du CHR d'Orléans, ainsi qu'à Nicole et Patrick pour leur aide et leurs compétences techniques.

J'adresse aussi mes remerciements aux différents endocrinologues du CHR d'Orléans, et plus particulièrement au **D. Philippe EMY** (chef de service) pour avoir

collaboré à la réalisation de ce travail. Je n'oublie pas les cadres de santé, **Mme Muriel LEMIEL** et **Mme Karine BOUDERE** pour leur accueil et le temps qu'elles m'ont consacré pour recruter les patients.

Je remercie vivement M. **Gérald PICAPER** et toutes les techniciennes du service d'analyse biomédicales pour la réalisation des dosages.

Je souhaite exprimer mes sincères et profonds remerciements au **D. Eric DRAHI**, à **Mme Marie Christine ARDAULT**, à **Sylvie CHARRUAU** et à **M. Philippe GOUGIS** du réseau DIABOLO pour leur disponibilité, leur accueil toujours aussi chaleureux et leur aide précieuse.

J'adresse un grand merci **aux patients** qui ont accepté de participer à cette étude pour leur gentillesse et les bons moments que nous avons partagés.

Ma gratitude s'adresse aussi à **Rémi** et **Laetitia**, qui m'ont aidé à répondre à un certain nombre de questions pratiques, techniques, ou scientifiques.

Enfin, cela va de soi, je remercie **ma famille** et **mes amis** pour m'avoir aidé dans les moments de doutes et de stress. Merci à **ma sœur** et à **ma mère** pour la relecture de ce mémoire. Et un grand merci à **Aymeric** pour son irremplaçable et inconditionnel soutien. Je tiens également à remercier et à rendre hommage à **mon grand-père** pour son appui dans la poursuite de mes études.

Resumé

Aurélien BAILLOT

Réentraînement à l'effort chez des sujets atteints du syndrome métabolique : impact sur les réponses hormonales et la qualité de vie

Le syndrome métabolique (Smet) désigne une combinaison d'anomalies métaboliques (obésité, insulino-résistance, dyslipidémie et hypertension) reliées entre elles, dont l'origine n'est pas encore définie. D'après la littérature, les personnes atteintes du Smet présentent des altérations hormonales et de la qualité de vie, mais ce concept étant relativement récent, peu d'études se sont intéressées aux effets de l'activité physique régulière sur ces paramètres. Notre travail se divise en deux parties. **Dans un premier temps**, nous avons étudié la corrélation entre les concentrations hormonales surrénaliennes plasmatiques et salivaires au repos et à l'exercice chez les hommes atteints du Smet. Il apparaît que la corrélation obtenue au repos n'est pas altérée de manière significative à l'exercice. **Dans un second temps**, nous avons étudié les effets d'une activité physique régulière contrôlée de 8 semaines sur les réponses hypophysaires, surrénaliennes et androgéniques, ainsi que sur les capacités physiques et la qualité de vie chez des hommes atteints du Smet. Nos résultats montrent qu'un entraînement aérobie de courte durée ne provoque pas de changement anthropométrique mais induit une diminution significative du cortisol salivaire au repos sans modifier les autres concentrations hormonales. Par ailleurs, les capacités physiques et la dimension psycho-sociale de la qualité de vie sont significativement améliorées. Ces données confirment l'effet bénéfique de l'activité physique régulière sur les capacités physiques et la qualité de vie, tout en laissant supposer que le cortisol salivaire serait un marqueur précoce signifiant l'amélioration des capacités physiques chez les sujets atteints du Smet. D'autres études, incluant des cohortes plus larges et des durées de réentraînement à l'effort plus importantes, seraient nécessaires pour compléter ce travail.

Mots clés : obésité, hormones, exercice

Exercise Training in men with metabolic syndrome : the effects on hormones and quality of life

The metabolic syndrome (Mets) is a cluster of metabolically related abnormalities (abdominal obesity insulin resistance, dyslipidemia and hypertension), with no obvious defined cause. In the literature, individuals with Mets seem to have hormonal and quality of life alterations, but this concept is relatively recent and few studies have investigated the effects of regular physical activity on these parameters. Our work divides into two parts. **First**, we studied the correlation between plasmatic and saliva adrenocortical hormonal at rest and during exercise in men with Mets. It appears that the correlation obtained at rest is maintained during exercise. **Secondly**, we studied the effects of 8 weeks of controlled regular physical activity on the pituitary, adrenocortical and androgenic hormones, physical capacity and quality of life in men with Mets. Our results show that aerobic exercise training does not induce anthropometric modifications but decreases significantly basal saliva cortisol without any other hormonal change. In parallel, physical capacity and psychosocial impact dimension of quality of life are significantly improved. These data confirm the beneficial effect of regular physical activity on physical capacity and quality of life. It is tempting to suggest that saliva cortisol could be an early marker reflecting improvement of physical capacities in individuals with Mets. Further works with larger cohort and longer training programs are required to complete this work.

Keywords: obesity, hormones, exercise

Table des matières

Remerciements	3
Resumé	5
Table des matières.....	6
Liste des tableaux.....	10
Table des illustrations.....	12
Table des annexes	15
Liste des abréviations principales.....	16
Avant propos et problématique.....	17
I. Contexte scientifique.....	19
1. <i>Le syndrome métabolique</i>.....	20
1.1 Description : l'apparition d'un concept.....	20
1.2 Définitions cliniques : vers un consensus	21
1.2.1 Définition de l'OMS (1999)	21
1.2.2 Définition de l'EGIR (1999).....	22
1.2.3 Définition du NCEP ATP III (2001)	23
1.2.4 Rapport de l'AACE (2003)	23
1.2.5 Définition de la FID et de l'AHA/NHLBI (2006).....	24
1.3 L'importance du syndrome métabolique.....	28
1.3.1 La prévalence du syndrome métabolique	28
1.3.2 Les risques associés au syndrome métabolique	38

1.4 La physiopathologie du syndrome métabolique	41
1.4.1 Tissu adipeux viscéral et métabolisme glucidique	42
1.4.2 Tissu adipeux viscéral et métabolisme lipidique	44
1.4.3 Tissu adipeux viscéral et anomalies associées	46
1.4.4 Accumulation du tissu adipeux viscéral	51
1.5 Traitements du syndrome métabolique	58
1.5.1 Modifications des habitudes de vie.....	59
1.5.2 Prise médicamenteuse.....	64
1.6 Conclusion	65
2. <i>Activité physique et syndrome métabolique</i>	66
2.1 Définition	66
2.2 Effets de l'activité physique sur les altérations physiologiques du syndrome métabolique	67
2.2.1 Effets de l'activité physique sur l'obésité abdominale	67
2.2.2 Effets de l'activité physique sur la glycémie à jeun et l'insulinorésistance.....	69
2.2.3 Effets de l'activité physique sur la dyslipidémie	71
2.2.4 Effets de l'activité physique sur l'hypertension	74
2.2.5 Effets de l'activité physique sur l'état prothrombotique et inflammatoire	76
2.2.6 Effets de l'activité physique sur les désordres endocriniens.....	78
2.3 Effets de l'activité physique sur les capacités aérobies des personnes atteintes du syndrome métabolique	107
2.4 Effets de l'activité physique sur la qualité de vie des personnes atteintes du syndrome métabolique	108
2.5 Conclusion	110

II. Expérimentation.....	112
3. Introduction.....	113
4. Matériels et méthodes	114
4.1-Critères d'éligibilité de la population.....	114
4.1.1 Critères d'inclusion.....	114
4.1.2 Critères de non inclusion	114
4.1.3 Critères d'exclusion	114
4.2 Etude 1 : corrélations hormonales	115
4.2.1 Plan expérimental	115
4.2.2 Prélèvements et analyses hormonales	115
4.2.3 Analyses statistiques	116
4.3 Etude 2 : effets du réentraînement à l'effort	116
4.3.1 Plan expérimental	116
4.3.2 Réentraînement à l'effort	117
4.3.3 Bilan anthropométrique	118
4.3.4 Evaluation des habitudes alimentaires	118
4.3.5 Evaluation du niveau habituel d'activité physique	118
4.3.6 Evaluation des capacités physiques	121
4.3.7 Evaluations hormonales et métaboliques.....	122
4.3.8 Evaluation de la qualité de vie.....	123
4.3.9 Analyses statistiques	126
5. Résultats	127
5.1 Etude 1 : corrélations hormonales	127
5.1.1 Caractéristiques de la population.....	127
5.1.2 Concentrations hormonales durant et après l'exercice	127

5.1.3 Corrélations hormonales au repos, pendant et après l'exercice	129
5.2 Etude 2 : effets du réentraînement à l'effort	131
5.2.1 Caractéristiques de la population.....	131
5.2.2 Les séances de réentraînement à l'effort.....	132
5.2.3 L'alimentation	132
5.2.4 Le niveau habituel d'activité physique.....	133
5.2.5 Les capacités physiques	134
5.2.6 Les bilan hormonaux et métaboliques	135
5.2.7 La qualité de vie	141
6. Discussion.....	142
6.1 Etude 1 : corrélations hormonales	142
6.1.1 Evolution des hormones adrenocorticales à l'exercice.....	142
6.1.2 Corrélations hormonales plasmatique et salivaire.....	143
6.2 Etude 2 : effets du réentraînement à l'effort	145
6.2.1 Les paramètres anthropométriques	145
6.2.2 Les capacités physiques	146
6.2.3 Les concentrations hormonales et métaboliques au repos	147
6.2.4 Les concentrations hormonales et métaboliques à l'exercice	150
6.2.5 La qualité de vie	153
III. Synthèse et perspectives	154
7. Principaux résultats	155
8. Perspectives	158
Bibliographie.....	160
Annexes	184

Liste des tableaux

Tableau 1 : Définition du syndrome métabolique selon différents auteurs.....	25
Tableau 2 : Critère d'obésité abdominale en fonction du sexe et de l'ethnie.....	26
Tableau 3 : Critères additionnels du syndrome métabolique pour la recherche d'après la fédération internationale des diabétiques (2006)	27
Tableau 4 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction des pays selon la définition du National Cholesterol Education Program	30
Tableau 5 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction de différentes définitions.....	36
Tableau 6 : Comparaison des modalités d'entraînement chez les personnes obèses et/ou diabétiques de type 2 ou atteintes d'un syndrome métabolique.	63
Tableau 7 : Altérations du cortisol et de l'ACTH au repos chez les obèses et/ou de diabétique de type 2 et effets d'un entraînement physique associé ou non à un régime alimentaire sur ces altérations.....	83
Tableau 8 : Altérations du cortisol et de l'ACTH à l'exercice chez les personnes obèses et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.	86
Tableau 9 : Altérations de la GH au repos chez les personnes atteintes du syndrome métabolique, d'obésité et/ou de diabète de type 2 et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.....	89
Tableau 10 : Altérations de la GH à l'exercice chez les personnes obèses et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.....	91
Tableau 11 : Altérations des hormones androgènes au repos chez les personnes atteintes du syndrome métabolique, d'obésité et/ou de diabète de type 2 et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.....	95
Tableau 12 : Altérations des hormones androgènes à l'exercice chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.	96
Tableau 13 : Altérations de l'insuline au repos chez les personnes atteintes du syndrome métabolique, d'obésité et/ou de diabète de type 2 et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.	101

Tableau 14 : Altérations de l'insuline à l'exercice chez les personnes d'obésité et/ou de diabète de type 2 et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.....	103
Tableau 15 : Altérations de la leptine au repos chez les personnes atteintes du syndrome métabolique, d'obésité et/ou de diabète de type 2 et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.	106
Tableau 16 : Caractéristiques de la population (moyenne $\pm$ SEM) avant et après le réentraînement à l'effort.....	131
Tableau 17 : Evolution des Apports Energétiques Totaux (AET), du pourcentage de lipides, de protides et de glucides (moyenne $\pm$ SEM) évalués tous les 15 jours (J0, J+15, J+30, J+45, J+ 60) chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.	132
Tableau 18 : Effets d'un réentraînement à l'effort de 8 semaines sur le temps passé assis, les dépenses énergétiques moyennes totales et les dépenses énergétiques moyennes en fonction du type d'activité physique (moyenne $\pm$ SEM) évalués à partir du questionnaire International Physical Activity chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.....	134
Tableau 19 : Effets d'un entraînement aérobique de 8 semaines sur les valeurs d'ACTH, de cortisol, de DHEA-S plasmatique, de DHEA salivaire, de testostérone (T), de GH, d'insuline, de glycémie et de lactate (moyenne $\pm$ SEM) chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.....	136
Tableau 20 : Effets d'un entraînement aérobique de 8 semaines sur les concentrations au repos de cortisol, de DHEA et de testostérone (T) salivaire (moyenne $\pm$ SEM) évaluées tous les 15 jours (J0, J+15, J+30, J+45, J+ 60) chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.....	136
Tableau 21 : Effets d'un Entraînement (E) aérobique de 8 semaines sur les concentrations plasmatiques d'ACTH, de testostérone (T) salivaire, de DHEA-S plasmatique, de DHEA salivaire et d'insuline, (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.....	137
Tableau 22 : Synthèse des effets d'un exercice aigu et d'un entraînement aérobique sur les concentrations hormonales d'après nos résultats et ceux de la littérature chez les personnes obèses et/ou diabétiques ou atteintes du syndrome métabolique.....	157

Table des illustrations

Schéma 1 : Physiopathologie de la dyslipidémie chez les personnes atteintes du syndrome métabolique et de diabète de type 2	45
Schéma 2 : Physiopathologie de l'hypertension chez les personnes atteintes du syndrome métabolique.....	48
Schéma 3 : Physiopathologie du syndrome métabolique	50
Schéma 4 : Production et clairance du cortisol chez les personnes obèses viscérales	54
Schéma 5 : Implication du cortisol dans l'obésité viscérale	55
Schéma 6 : Implication du stress dans l'obésité viscérale et ses complications hormonales et métaboliques.....	58
 Figure 1 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction de ses composants et des ethnies à partir de la définition de la NCEP ATP III.....	32
Figure 2 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction de ses composants et du genre à partir de la définition de l'ATP III	33
Figure 3 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction de l'âge et du sexe à partir de la définition de la NCEP ATP III	34
Figure 4 : Prévalence du syndrome métabolique chez les australiens en fonction de l'âge et de différentes définitions.....	35
Figure 5 : Concentrations de cortisol plasmatique chez 6 hommes obèses et 6 hommes non obèses durant 30 minutes de repos, 30 minutes d'exercice au seuil ventilatoire et 110 minutes de récupération.	81
Figure 6 : Concentrations de GH plasmatique chez 6 hommes obèses et 6 hommes non obèses durant 30 minutes de repos, 30 minutes d'exercice au seuil ventilatoire et 110 minutes de récupération.	88
Figure 7 : Concentrations d'insuline plasmatique durant 10 minutes de repos, un exercice de 10 minutes à 70% de la $\dot{V}O_2$ pic et une récupération de 25 minutes chez 7 femmes obèses et 7 non obèses	99

Figure 8 : Déroulement de l'étude	117
Figure 9 : Cortisol plasmatique et salivaire (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 9 hommes atteints du syndrome métabolique.....	128
Figure 10: DHEA-S plasmatique et DHEA salivaire (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 9 hommes atteints du syndrome métabolique....	128
Figure 11 : Relation entre le cortisol plasmatique et salivaire au repos chez 9 hommes atteints du syndrome métabolique.....	129
Figure 12 : Relation entre la DHEA-S plasmatique et DHEA salivaire au repos chez 9 hommes atteints du syndrome métabolique.....	129
Figure 13 : Relation entre le cortisol plasmatique et salivaire durant un exercice (10, 20, 30 minutes d'exercice à 70% de la fréquence cardiaque pic) et après 10 minutes de récupération chez 9 hommes atteints du syndrome métabolique.....	130
Figure 14 : Relation entre la DHEA-S plasmatique et DHEA salivaire durant un exercice (10, 20, 30 minutes d'exercice à 70% de la fréquence cardiaque pic) et après 10 minutes de récupération chez 9 hommes atteints du syndrome métabolique....	130
Figure 15: Effets d'un réentraînement à l'effort de 8 semaines sur la dépense énergétique totale et le niveau d'activité physique évalués à partir du questionnaire International Physical Activity chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.	133
Figure 16 : Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur la fréquence cardiaque de repos mesurée debout et sur la fréquence cardiaque moyenne (moyenne $\pm$ SEM) obtenue lors du test de marche de 6 minutes chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.	134
Figure 17 : Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur la distance et le coût cardiaque (moyenne $\pm$ SEM) obtenus lors du test de marche de 6 minutes chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.....	135
Figure 18: Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur les concentrations salivaires de cortisol (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.....	138

Figure 19 : Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur les concentrations plasmatiques de cortisol (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.....	138
Figure 20 : Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur les concentrations plasmatiques de GH (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.	139
Figure 21 : Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur la glycémie (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.	140
Figure 22 : Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur le concentrations de lactates (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.....	140
Figure 23 : Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur le score de qualité de vie totale et ses sous items (moyenne $\pm$ SEM) chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.....	141

Table des annexes

Annexe I : Carnet alimentaire et recommandations	184
Annexe II : Publications	190
1. Serum and saliva adrenocortical hormones in obese diabetic men during submaximal exercise	190
2. Effect of physical training on saliva adrenocortical hormones in obese diabetic men	190
Annexe III : Participations à d'autres travaux de recherche	207
1. Le test de marche de six minutes chez les femmes obèses : reproductibilité, intensité relative et relation avec la qualité de vie.	207
2. Saliva DHEA and cortisol responses following short-term corticosteroid intake	207
3. Correlation between plasma and saliva adrenocortical hormones in response to submaximal exercise.	207

Liste des abréviations principales

AACE = American Association of Clinical Endocrinology
ACTH= Adrénocorticotropine
AGL = Acides Gras Libres
AHA = American Heart Association
ACSM = American College of Sports Medicine
ATP III = Adult Treatment Panel Third
ATS = American Thoracic Society
CETP = Cholesteryl Ester Transfer Protein
CRH= Corticotropin-Releasing Hormone
CRP= C-Réactive Protéine
DHEA = Déhydroépiandrostérone
DT2= Diabète de Type 2
EGIR = European Group for the study of Insulin Resistance
FC = Fréquence Cardiaque
FID = Fédération Internationale des Diabétiques
G-6-P = Glucose-6-Phosphate
GH= hormone de croissance
HbA1c = hémoglobine glyquée
HDL-C = High Density Lipoprotein-Cholestérol
HPA= Hypothalamo-Hypophysaire-Surrénalien Axe
IL6= Interleukine 6
IMC= Indice de Masse Corporelle
QV= Qualité de Vie
LDL-C = Low-Density Lipoprotein-Cholestérol
MET = Metabolic Equivalent Tasks
MG= Massa Grasse
MGV = Masse Grasse Viscérale
NCEP = National Cholesterol Education Program
NHLBI = National Heart, Lung and Blood Institute
NO = monoxyde d'azote
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
PA =Pression Artérielle
PAI-1 = Plasminogen Activator Inhibitor-1
PDH= Pyruvate Déshydrogénase
PFK-1= Phosphofructokinase-1
SEM = Standard Erreur Moyenne
Smet = Syndrome métabolique
SNS = Système Nerveux Sympathique
TA = Tissu Adipeux
TAV= Tissu Adipeux Viscérale
TGY = Triglycérides
TNF- α = Tumour Necrosis Factor-alpha
TM6 = Test de Marche de 6 minutes
VLDL = Very Low Density Lipoprotéine
 $\dot{V} O_2 \text{ max}$ = Consommation d'oxygène maximale

Avant propos et problématique

De nos jours, les maladies cardiovasculaires représentent l'une des principales causes de mortalité dans les pays industrialisés, sans doute en raison d'une augmentation de la prévalence des différents facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'obésité abdominale, l'insulinorésistance, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle. Une tendance au regroupement chez un même individu de plusieurs de ces anomalies métaboliques a été observée, donnant naissance au concept de Syndrome Métabolique (Smet). Actuellement, un quart des populations européennes et américaines sont touchées par ce syndrome. Ce phénomène, révélateur d'un problème majeur de santé publique serait en partie lié à de mauvaises habitudes de vie. L'inactivité physique est justement l'un des facteurs incriminés, c'est pourquoi dans la prévention et la prise en charge du Smet l'activité physique régulière est vivement préconisée. De plus, son intérêt thérapeutique n'est plus à démontrer puisque d'après de nombreux auteurs, l'activité physique permet d'améliorer la santé des personnes atteintes du Smet, en réduisant les altérations métaboliques. Cependant, d'après plusieurs études les personnes atteintes du Smet présentent aussi des désordres hormonaux, pouvant amplifier la morbidité de cette maladie et une altération de la Qualité de Vie (QV). Plus précisément, des altérations de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien et un déséquilibre des hormones androgéniques ont été retrouvées chez les personnes souffrant du Smet à la fois au repos et suite à différentes stimulations comme lors d'un exercice physique.

Si quelques études ont été menées chez les personnes obèses ou diabétiques de type 2, à notre connaissance la répercussion d'un entraînement physique régulier sur les altérations hormonales n'a jamais été étudiée chez les personnes atteintes du Smet. Pourtant, même si le Smet n'est pas encore défini comme une maladie, il est désormais considéré comme une entité particulière, nécessitant de le distinguer des autres pathologies (obésité, Diabète de type 2 (DT2), hypertension) et pourrait être à

l'origine d'adaptations particulières à l'activité physique. Des études supplémentaires s'avèrent donc nécessaires pour améliorer les connaissances très partielles des effets d'un entraînement physique sur les altérations hormonales retrouvées chez les personnes atteintes du Smet.

Par ailleurs, les bénéfices d'un entraînement physique régulier sur la QV chez les personnes obèses ou diabétiques de type 2 sont largement démontrés. Deux études ont mis en avant les bienfaits du Tai Chi Qi Gong et d'un entraînement en résistance sur la QV des personnes atteintes du Smet, cependant aucune étude ne s'est intéressée à l'évolution de ce paramètre suite à un entraînement aérobie chez cette population.

Ainsi, au vu des carences de la littérature, nous avons souhaité évaluer chez les personnes atteintes du Smet les effets d'un entraînement aérobie sur les réponses hormonales au repos et à l'exercice aigu, et sur la QV.

Après une première partie qui présentera le contexte scientifique de cette étude et précisera davantage notre problématique, nous décrirons le matériel et les méthodes utilisés au cours de cette étude. Les résultats de ce travail seront ensuite, exposés puis discutés. Enfin, nous terminerons par une discussion visant à synthétiser nos résultats et les perspectives ouvertes par ce travail.

Contexte scientifique

Chapitre 1

Le syndrome métabolique

Le Smet, comme son nom l'indique n'est pas une maladie spécifique mais un syndrome. Un syndrome est un ensemble reconnu de symptômes sans cause évidente. Les composantes du syndrome coexistent assez régulièrement pour que leur apparition ne soit pas attribuée au hasard. Lorsque la cause est clairement définie, le syndrome devient maladie (Last, 1995). Le Smet désigne donc une combinaison d'anomalies métaboliques reliées entre elles, dont la signification clinique et l'origine exacte restent controversées.

1.1 Description : l'apparition d'un concept

En 1923, Kylin décrit pour la première fois ce syndrome en regroupant l'hypertension, l'hyperglycémie et l'hyperuricémie. Une vingtaine d'années après, Vague (1947) réactive ce concept en associant pour la première fois l'obésité androïde au développement du diabète, de l'hypertension, de la goutte et de l'athérosclérose. Le concept de syndrome X a été proposé par Reaven en 1988, afin de décrire le regroupement de différentes anomalies métaboliques (hyperinsulinisme, désordres glucidiques, hypo-HDLémie, hypertriglycéridémie) et cardiovasculaires chez un même individu. L'obésité, non incluse dans un premier temps fût ajoutée par Reaven (1995) plusieurs années après. La description du syndrome X par Reaven éveille un intérêt nouveau pour ce concept dans le milieu de la recherche et de la santé. Le nombre de publications devient significatif à partir de cette période, reflétant l'intérêt porté au sujet (Pubmed septembre 2010 : 31 999 articles recensés). En 1989, Kaplan renomme ce concept « The Deadly Quartet » défini par la combinaison d'une obésité abdominale, d'une diminution de tolérance

au glucose, d'une hypertriglycémie et d'une hypertension artérielle. Haffner et coll. montrent en 1992 que ce syndrome est corrélé à des concentrations d'insuline élevées précédant l'apparition des différents désordres métaboliques. Ainsi, il établit le lien entre syndrome X et insulino-résistance, appelant plus justement le syndrome X : le syndrome d'insulino-résistance. Désormais, le terme de Smet est le plus utilisé pour décrire l'association des désordres métaboliques reliés aux risques cardiovasculaires.

1.2 Définitions cliniques : vers un consensus

En 1988, Reaven se contente de décrire le syndrome X sans proposer de définition claire permettant de diagnostiquer les personnes atteintes de ce syndrome. Il faudra attendre 1999 pour voir apparaître la première définition officielle du Smet proposée par un groupe de travail de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), suivie en 1999 par l'European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR) et en 2001 par le National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III). En 2003, l'American Association of Clinical Endocrinology (AACE) rédige un rapport dans lequel est défini le Smet de façon large et floue, estimant qu'aucune preuve scientifique ne permet de fixer des seuils précis. Les définitions les plus récentes sont celles de la Fédération Internationale des Diabétiques (FID, 2006) et l'American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI, 2006).

Bien, que ces définitions présentent des différences, elles s'accordent sur les principales composantes du Smet : **l'obésité, l'insulino-résistance, la dyslipidémie et l'hypertension.**

1.2.1 Définition de l'OMS (1999)

Ce premier travail a été initialement réalisé pour entamer une réflexion collective sur la définition du Smet. Il ne s'agissait que d'une ébauche qui ne demandait qu'à être améliorée. Pour sa définition, le groupe de travail de l'OMS s'est basé sur l'hypothèse que l'insulino-résistance était la composante essentielle du

Smet. C'est pourquoi, leur définition exige l'existence d'une glycémie à jeun élevée ou d'une intolérance au glucose ou d'un diabète de type 2, associés à deux ou plus des critères suivants : obésité, hypertension ou traitement, dyslipidémie et microalbuminurie. Le tableau 1 présente les valeurs exactes des différents paramètres de diagnostic du Smet. Cette définition de l'OMS a suscité de nombreuses critiques. Tout d'abord, l'inclusion de la micro albuminurie est sujette à controverse par certains auteurs. Selon les propos de Balkau et Charles en 1999, il n'a pas été démontré de façon universelle que ce paramètre soit lié aux concentrations d'insuline (Hodge et coll. 1996, Zavaroni et coll. 1996) même si l'étude de Mykkanen et coll. en 1998 a trouvé un lien. Enfin, la mesure préconisée de l'insulinorésistance avec la technique du clamp euglycémique hyperinsulinique est décriée puisqu'elle complexifie l'évaluation clinique du Smet.

1.2.2 Définition de l'EGIR (1999)

Suite à la publication de l'OMS, l'EGIR rédige une modification de la définition du Smet, s'appliquant aux personnes n'ayant pas de diabète. Ce groupe propose d'utiliser le taux d'insuline à jeun pour estimer l'insulinorésistance et le taux de glucose sanguin à jeun pour l'intolérance au glucose. Le Smet est défini par ce groupe comme l'association d'une hyperinsulinémie à jeun à deux ou plus des facteurs suivants : glycémie à jeun élevée, Pression Artérielle (PA) élevée, dyslipidémie et/ou obésité abdominale (tableau 1). Les valeurs seuils de la pression artérielle, du taux de triglycérides (TGY) et de High Density Lipoprotein-Cholestérol (HDL-C) sont revues et justifiées par le rapport de Wood et coll. (1998) qui indique les valeurs synonymes de risques cardiovasculaires. De plus, l'obésité est mesurée grâce au tour de taille, plus révélateur de la masse grasse abdominale et donc des risques cardiovasculaires que le rapport : tour de Taille/tour de Hanche (T/H) utilisé par l'OMS (Pouliot et coll. 1994). Enfin, la microalbuminurie n'est plus incluse dans la définition de l'EGIR et n'apparaîtra plus dans les versions suivantes.

1.2.3 Définition du NCEP ATP III (2001)

Du fait de l'association du Smet aux risques cardiovasculaires (Wilson et coll. 1999) le groupe de travail américain NCEP-ATP III se propose à son tour de définir le Smet dans le but de prévenir les événements cardiovasculaires. Cette définition, beaucoup plus pragmatique, prend en compte l'association d'une PA élevée, d'une hypertriglycémie, d'un HDL-C bas, d'une obésité et d'une glycémie élevée, tout comme la définition de l'OMS et de l'EGIR. Cependant, les concordances s'arrêtent là. En effet, les troubles du métabolisme glucidique sont considérés comme aussi importants que les autres pré-requis. Le diagnostic du Smet peut être déterminé lorsqu'au moins trois des cinq paramètres sont présents chez une personne. Avec une valeur minimale plus élevée du tour de taille par rapport à la définition de l'EGIR, l'accent est mis sur l'obésité abdominale. Les seuils de PA, de HDL-C et de TGY sont revus à la baisse et permettent d'intégrer davantage de personnes dans le Smet. De plus à la différence des autres définitions, les TGY et le HDL-C sont deux paramètres distincts (tableau 1).

1.2.4 Rapport de l'AACE (2003)

En 2003, l'AACE déclare sa position dans un rapport intitulé « l'insulinorésistance » (Einhorn et coll. 2003). Ce rapport ne donne pas de définition précise mais se base sur l'hypothèse que l'insulinorésistance serait la caractéristique principale du Smet. Quatre facteurs composant le Smet sont mis en avant : TGY élevés, faible taux de HDL-C, PA et glycémie à jeun élevée. Le groupe de travail laisse le choix au clinicien de diagnostiquer le Smet chez une personne selon ses propres critères, puisqu'il ne voit pas d'évidence scientifique pour déterminer le choix précis des critères de diagnostic. L'obésité, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, les antécédents familiaux de diabète, l'âge ou encore la sédentarité sont considérés comme des facteurs de risques de développer le Smet et non comme des troubles du Smet. Par ailleurs, l'exclusion de l'obésité paraît étonnante au vue de l'implication de l'obésité abdominale dans ce syndrome (Fontbonne et coll. 1992).

1.2.5 Définition de la FID et de l’AHA/NHLBI (2006)

Au vue de ces nombreuses définitions, il apparaît clairement qu’une harmonisation internationale devient nécessaire pour pouvoir identifier selon les mêmes critères une personne atteinte du Smet. C’est dans ce contexte que des groupes d’experts de la FID et de l’AHA/NHLBI décident de réfléchir à l’amélioration des définitions déjà disponibles et de proposer un consensus international. En raison de l’augmentation de la prévalence de l’obésité et de son association aux risques cardiovasculaires et à l’insulinorésistance (Fontbonne et coll. 1992), les experts de la FID décident d’attribuer plus d’importance à ce phénomène. A la différence des autres définitions, la FID requiert comme critère obligatoire la présence d’obésité abdominale en plus de 2 autres critères (tableau 1). De plus, les mesures du tour de taille pour définir l’obésité abdominale se basent désormais sur l’origine ethnique (tableau 2) et ont été revues à la baisse par rapport à celles de l’ATPIII et l’AHA. Ces dernières avaient choisi un seuil de tour de taille plus haut qui correspond à un Indice de Masse Corporelle (IMC) ≥ 30 (Lean et coll. 1995) respectant ainsi la définition officielle de l’obésité issue du guide du National Institutes of Health Obesity. Alors que, le seuil de tour de taille choisi par la FID correspondant à un IMC ≥ 25 (Lean et coll. 1995), met plutôt en exergue les risques cardio-vasculaires associés au surpoids. Par ailleurs, le seuil de la glycémie à jeun est revu à la baisse dans la définition de la FID pour intégrer la définition plus récente de l’intolérance au glucose de l’American Diabetes Association (Genuth et coll. 2003). Enfin, d’autres paramètres qui semblent être reliés au Smet sont ajoutés (tableau 3). La FID précise que des recherches sur ces paramètres doivent être réalisées afin d’améliorer le diagnostic, la valeur prédictive et la connaissance des causes du Smet.

Tableau 1 : Définition du syndrome métabolique selon différents auteurs

OMS 1999	EGIR 1999	NCEP ATP III 2001	FID 2005
Conditions obligatoires			
Intolérance au glucose ou insulino-résistance ou diabète de type 2	Hyper insulinémie (non diabétique)	Pas de condition initiale obligatoire	Obésité abdominale
+ 2 de ces altérations	+ 2 de ces altérations	3 ou plus de ces altérations	+ 2 de ces altérations
OBESITE			
IMC > 30 kg/m² ou T/H : > 0,9 (H) et 0,85 (F)	Tour de taille : ≥ 94 cm (H) ≥ 80 cm (F)	Tour de taille : ≥ 102 cm (H) ≥ 88 cm (F)	Condition obligatoire (tour de taille selon origine ethnique et sexe) tableau 2
HYPERTENSION			
Pression artérielle ≥ 140/90mmHg ou traitement	Pression artérielle ≥ 140/90mmHg ou traitement	Pression artérielle ≥ 130/85mmHg ou traitement	Pression artérielle Systolique ≥ 130 mmHg Diastolique ≥ 85mmHg ou traitement
DYSLIPIDEMIE			
HDL-C < 0,9 mmol/l (H) < 1 mmol/l (F) ou TGY > 1,7 mmol/l	HDL-C < 1 mmol/l ou TGY > 2 mmol/l	HDL-C < 1,3 mmol/l (H) < 1,29 mmol/l (F)	HDL-C < 1,03 mmol/l (H) < 1,29 mmol/l (F) ou traitement
		Et TGY > 1,7 mmol/l	Et TGY > 1,7 mmol/l ou traitement
AUTRES			
MICROALBUMINERIE Taux d'excrétion urinaire > 20µg/min ou albumine/créatine >30mg/g	HYPERGLYCEMIE à jeun ≥ 110 mg/dl	HYPERGLYCEMIE à jeun ≥ 110 mg/dl	HYPERGLYCEMIE à jeun ≥ 100 mg/dl ou diabète de type 2

OMS = Organisation Mondiale de la Santé ; EGIR = European Group for the Study of Insulin Resistance ; NCEP ATP III= National Cholesterol Education Program—Third Adult Treatment Panel ; FID = Fédération Internationale du Diabète, H = Homme, F= Femme ; HDL -C = High Density Lipoprotein-Cholestérol ; TGY = Triglycérides

Tableau 2 : Critère d'obésité abdominale en fonction du sexe et de l'ethnie

Groupe ethnique	Tour de taille
Europoïde (FID)	≥ 94 cm (H) ; ≥ 80 cm (F)
Etats Unis (AHA/NHLBI)	≥ 102 cm (H) ; ≥ 88 cm (F)
Asiatique (FID)	≥ 90 cm (H) ; ≥ 80 cm (F)
Japonais (JOS)	≥ 85 cm (H) ; ≥ 90 cm (F)
Chinois (CTS)	≥ 85 cm (H) ; ≥ 80 cm (F)
Ethnies d'Amérique du sud et centrale (FID)	≥ 90 cm (H) ; ≥ 80 cm (F)
Africains subsaharien et oriental (FID)	Utilisation des normes europoïdes

FID = Fédération Internationale du Diabète; AHA/NHLBI = American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute ; JOS = Japanese Obesity Society ; CTS = Cooperative Task Force, H = Homme ; F= Femme

Malgré les efforts d'harmonisation entre les recommandations de la FID et de l'AHA, il existe toujours quelques points de désaccords entre ces deux instances. Comme nous l'avons vu en particulier sur l'importance et la définition de l'obésité. Récemment diverses rencontres entre ces deux organismes ont été organisées pour résoudre ces différends. D'après Alberti et coll. (2009) une définition commune a pu être déterminée excluant l'obésité abdominale comme pré-requis obligatoire.

La présence de trois sur les cinq critères suivant permet de définir le Smet :

- tour de taille élevée (en fonction des ethnies et du sexe : tableau 2, p 26)
- TGY élevés > 1,7 mmol/l ou traitement pour réduire les TGY
- HDL-C réduit < 1 mmol/l chez l'homme et < 1,3 mmol/l chez la femme ou traitement pour réduire les HDL-C
- tension élevée ≥ 130/85mmHg ou traitement de l'hypertension
- taux de glucose à jeun élevé ≥ 100 mg/dl ou traitement du diabète

Cette nouvelle définition reconnaît que le risque associé au tour de taille diffère en fonction des populations. Cependant, Alberti et coll. (2009) mettent en avant qu'il est complexe d'établir des seuils en fonction des ethnies étant donné la mixité des populations. De plus, le seuil de risque de développer des maladies cardiovasculaires par rapport à son tour de taille n'est pas encore clairement défini. Des études complémentaires devront donc établir précisément la relation entre le

tour de taille, le Smet et les risques cardiovasculaires dans les différentes populations.

Comme nous venons de le voir, les intentions d'établir une définition commune du Smet sont bien réelles, cependant des divergences de point de vue persistent toujours à la fois entre les composantes mais aussi au sein des composantes du Smet. Ces divergences engendrent des confusions pour diagnostiquer et pour établir les prévalences du Smet dans les diverses populations.

Tableau 3 : Critères additionnels du syndrome métabolique pour la recherche d'après la fédération internationale des diabétiques (2006)

Distribution anormale de la masse grasse	- Distribution générale de la masse grasse (DEXA) - Distribution de la masse grasse (CT/MRI) - Biomarqueurs du tissu adipeux : leptine, adiponectine - Foie gras (MRS)
Dyslipidémie athérogénique	- Apolipoprotéine B - Petites particules de LDL
Dysglycémie	- Test oral de glucotolérance
Insulinorésistance	- Niveau d'insuline à jeun/proinsuline - HOMA-IR - Modèle minimal de Bergman - AG élevés (à jeun et pendant un test oral de glucotolérance) - M-value pendant le clamp
Dysrégulation vasculaire	- Mesure du dysfonctionnement endothélial - Microalbuminurie
Etat pro inflammatoire	- Protéine réactive C - Cytokines élevées (ex : TNF-α, IL-6) - Diminution du taux d'adiponectine
Etat pré thrombotique	- Facteurs fibrinolytique (PAI-1, ...) - Facteurs de coagulation (fibrinogène, ...)
Facteurs hormonaux	- axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

CT = Computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging ; MRS = magnetic resonance spectroscopy ; LDL = low-density lipoprotein ; HOMA = homeostasis model assessment; TNF- α = tumor necrosis factor-alpha ; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1 ; AG = Acides Gras ; DEXA = Dual Energy X-ray Absorptiometry.

1.3 L'importance du syndrome métabolique

1.3.1 La prévalence du syndrome métabolique

Connaître la prévalence du Smet est fondamental si l'on souhaite estimer l'ampleur de ce phénomène. A partir de ces chiffres, il est plus facile de mettre en place une politique de santé publique adaptée et réaliser des comparaisons entre les populations. Cependant, les études publiées diffèrent sur la sélection de la population, l'année d'étude et la définition du Smet, ce qui rend difficile l'analyse de la prévalence et entraîne des variations épidémiologiques importantes. Toutefois, de plus en plus d'études utilisent les différentes définitions pour évaluer la prévalence du Smet. En analysant chaque étude, il est possible de connaître la prévalence en fonction de ces différents paramètres de variation : le pays, l'ethnie, l'âge, le sexe et la définition choisie.

Même si un nombre grandissant d'études utilise la dernière définition de la FID (2006), nous utilisons dans les parties suivantes, la définition du NCEP-ATPIII (2001) puisqu'à l'heure actuelle, un plus grand nombre de données est disponible avec cette définition. Ainsi, la comparaison entre les différentes prévalences du Smet est plus complète.

a- Prévalence du syndrome métabolique selon les pays

D'après la définition du NCEP-ATPIII, l'Amérique, l'Europe, l'Australie, l'Oman, l'Iran et la Turquie sont les plus touchés par le Smet avec une prévalence touchant environ un quart de leur population (tableau 4). Au sein de l'Europe et de l'Amérique, il existe entre les pays une plus faible disparité de la prévalence du Smet comparativement à l'Asie, où la prévalence varie de 33% pour l'Iran à 5,8% pour la Chine. En Inde, la prévalence du Smet est également faible selon l'étude de Deepa et coll. (2007). Sachant que le Smet touche davantage les personnes âgées, l'Inde et la Chine ont sans doute une plus faible prévalence par rapport aux autres pays étudiés en raison de leur population qui est en moyenne beaucoup plus jeune.

La variabilité du Smet entre les pays peut être attribuée à des prévalences plus importantes de certains composants du Smet, comme l'obésité aux Etats Unis mais aussi aux différentes méthodologies (mesure, âge, ethnie...). Au sein d'un même pays les prévalences du Smet mesurées à partir de la même définition peuvent présenter des écarts importants, ce qui illustre bien la variabilité due aux différentes méthodologies. Prenons l'exemple de l'Inde (tableau 4), les études de Ramachandra et coll. (2003) et de Gupta et coll. (2004) trouvent des prévalences bien plus élevées (respectivement 41,1 et 31,6 %) que l'étude de Deepa et coll. (2007) (18,3%). Cette différence s'explique ici par la population étudiée. En effet, la taille de l'échantillon est bien plus petite et les personnes sont uniquement d'origine citadine dans les études de Ramachandra et coll. (2003) et Gupta et coll. (2004).

Au delà des données globales de prévalence du Smet, l'analyse de la prévalence des composants du Smet permet d'orienter les politiques de santé publique selon des axes d'intervention différents pour chaque pays. Par exemple, en France l'hypertension serait le composant du Smet le plus présent alors que chez les Américains, il s'agirait de l'obésité (respectivement : 57% vs 34% et 10% vs 38%) (Ford et coll. 2002, Balkau et coll. 2003)

Pour conclure, au niveau mondial, les chiffres obtenus dans les différentes études (tableau 4) montrent que le Smet chez l'adulte touche aussi bien les pays industrialisés que les pays « en voie de développement ».

Tableau 4 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction des pays selon la définition du National Cholesterol Education Program

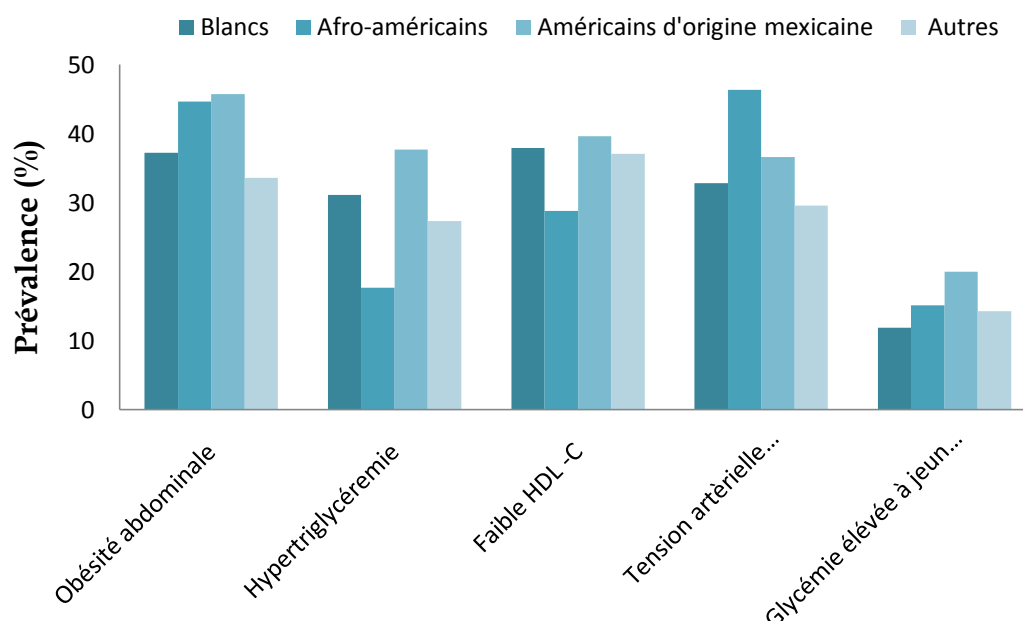
Pays	Prévalence	Prévalence totale (%)	Population		Auteurs (Année)
	(%) Homme / Femme		âge (ans)	personnes	
EN AMERIQUE					
VENEZUELA		26,6	> 20	3108	Florez et coll. (2005)
MEXIQUE		26,6	20-69	2158	Aguilar Salinas et coll. (2005)
ETATS UNIS	24 / 23,4	23,7	> 20	8814	Ford et coll. (2002)
EN ASIE					
IRAN	24 / 42	33	> 20		Azizi et coll. (2003)
TURQUIE	27 / 38,6	32,8	> 31		Onat et coll. (2002)
INDE		18,3	20-70	26 001	Deepa et coll. (2007)
INDE	22,9 / 39,9	31,6	> 20	1123	Gupta et coll. (2004)
INDE		41,1	20-75	475	Ramachandra et coll. (2003)
SINGAPOUR	14,1 / 12,3	13,2	adulte	3964	Heng et coll. (2006)
JAPON	19 / 7	13	19-88	8144	Ishizaka et coll. (2005)
CHINE		5,8	25-64	18 630	Feng et coll. (2006)
EN EUROPE					
CROATIE		34	18-88	996	Kolcic et coll. (2006)
ESPAGNE	22,3 / 30,7	26,5	35-64	2540	Lorenzo et coll. (2006 a)
PAYS BAS	19 / 32	25,5	50-75		Dekker et coll. (2005)
GRECE		24,5	adulte	9669	Athyros et coll. (2005)
PORTUGAL	19,1 / 27	23,9	18-90	1436	Santos et Barros (2003)
ITALIE	24,1 / 23,1	22,2	45-64	1877	Bo et coll. (2005)
IRLANDE	21,8 / 21,5	21,6	50-69		Villegas et coll. (2003)
ALLEMAGNE	23,5 / 17,6	20,5		7131	Assman et coll. (2007)
FRANCE	16 / 11	13,5	30-64	4293	Balkau et coll. (2003)
FRANCE	23 / 16,9	19,9	35-64	3359	Dallongeville et coll. (2005)
AUTRES					
AUSTRALIE	24,4 / 19,9	22,15	> 24	11 247	Cameron et coll. (2007 b)
OMAN	19,5 / 23	21,25	> 20		Al-Lawati et coll. (2003)
MAURITIUS	10,6 / 14,7	12,65	> 24	4848	Cameron et coll. (2003)

b- Prévalence du syndrome métabolique selon l'ethnie

De nos jours, la population d'un pays est généralement composée de différentes ethnies. Ainsi, l'étude de la prévalence du Smet en fonction des ethnies, nous apporte des données supplémentaires pour comprendre les différences entre les populations. Peu d'études sont disponibles pour étudier ce paramètre puisque la majorité des études ne différencie pas l'ethnie ou bien porte sur la population caucasienne. Ford et coll. (2002) sont les premiers à comparer les prévalences du Smet des différentes ethnies des Etats Unis (figure 1). La plus élevée des prévalences du Smet se trouve chez les Américains d'origine mexicaine (31,9%), suivi par les Blancs (23,8%), les Afro-américains (21,6%) et les autres ethnies (20,3%). Les américains d'origine mexicaine ont une plus forte prévalence du Smet en raison d'un pourcentage plus élevée pour chaque composant du Smet, hormis pour la tension artérielle. De plus, cette ethnie semble être plus encline à développer un diabète de type 2 puisqu'elle présente le plus fort taux des Etats-Unis (Li et coll. 2006). La prévalence du Smet chez les Afro-américains s'explique surtout par une prévalence élevée de la tension artérielle dans les deux sexes et de l'obésité abdominale retrouvée surtout chez les femmes.

Les différences entre les ethnies semblent pouvoir s'expliquer par les prédispositions génétiques aux composants du Smet mais également par les habitudes de vie liées à la culture de chaque ethnie. Cependant, les habitudes de vie peuvent être influencées par la culture de la région dans laquelle vit la population. L'étude MONICA sur la population française illustre ce propos (Bataille et coll. 2006). En effet, elle met en avant une différence de la prévalence du Smet entre plusieurs villes de France : 26% pour Lille, 22% pour Strasbourg et 16% pour Toulouse, expliquée en partie par les différentes habitudes de vie (alimentation, activité physique) entre le Nord et le Sud de la France.

Figure 1 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction de ses composants et des ethnies à partir de la définition de la NCEP ATP III (Ford et coll. 2002)



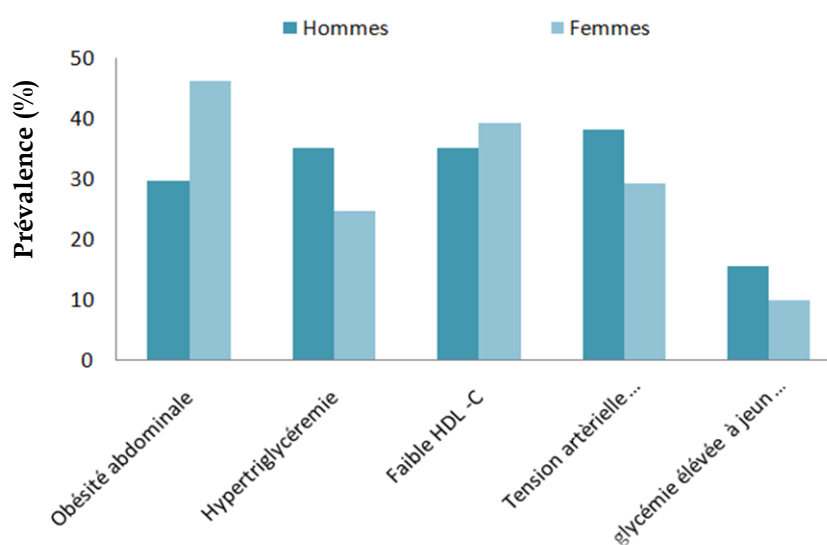
c- Prévalence du syndrome métabolique selon le genre

Les désordres métaboliques sont certes influencés par la génétique et le mode de vie mais aussi par les hormones, ce qui peut engendrer des différences entre les sexes. Les études menées avec la définition du NCEP ATP III ne s'accordent pas sur la prédominance d'un sexe dans la prévalence du Smet (tableau 4). Cependant, avec les définitions de la FID, l'EGIR et de l'OMS la prévalence du Smet standardisés en fonction de l'âge devient supérieur chez les hommes, avec une diminution de cet écart avec l'avancée en âge (Cameron et coll. 2007 b) (tableau 5). Il apparaît également que les composantes du Smet expliquant la prévalence sont différentes entre les hommes et les femmes. En effet, Dallongeville et coll. (2004) montrent que chez les Français, les facteurs explicatifs du Smet sont pour les femmes le tour de taille et le faible taux de HDL-C, et pour les hommes la tension artérielle élevée. Les concentrations d'insuline, de TGY et de Low-Density Lipoprotein-Cholestérol (LDL-C) ne présentent aucune différence significative entre les genres dans cette étude. Chez les Américains, Ford et coll. (2002) retrouvent les mêmes tendances

entre les hommes et femmes, hormis pour le taux de TGY qui est bien plus élevé chez les hommes (figure 2).

Les hommes comme les femmes peuvent être touchés par le Smet, seule la prévalence des composantes du Smet diffèrent clairement entre les sexes. Dallongeville et coll. (2004) concluent à partir de ces remarques que des critères différents entre les sexes devraient être établis pour définir le Smet.

Figure 2 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction de ses composants et du genre à partir de la définition de l'ATP III (Ford et coll. 2002).

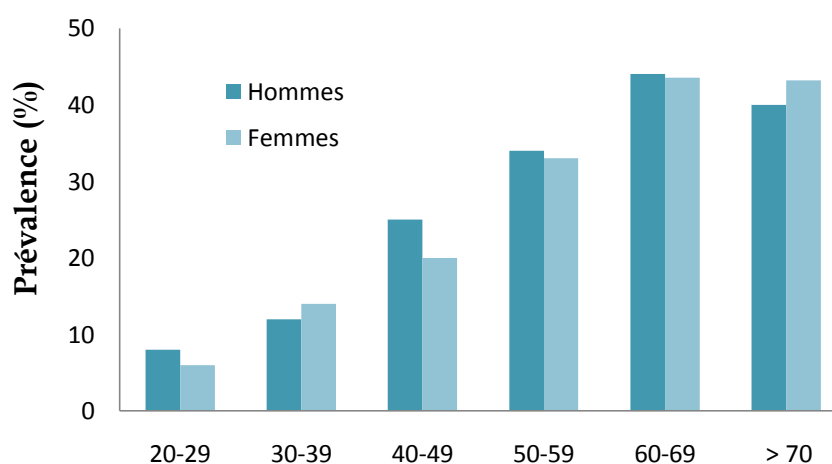


Nous pouvons aussi nous interroger sur l'influence de l'ethnie sur cette prévalence. Ford et coll. (2002), en étudiant la prévalence aux Etats-Unis du Smet chez l'adulte, comparent les résultats de différentes ethnies en fonction du sexe. Cette étude montre que les femmes Américaines d'origine africaine et mexicaine présentent respectivement une prévalence du Smet supérieure de 56 et 26 % à celle des hommes. Les raisons de ces différences sont sans doute la plus forte prévalence de l'obésité abdominale chez les femmes de ces deux ethnies. Les autres ethnies ont des prévalences similaires entre les sexes. A noter que ce sont les hommes Afro-américains qui ont la plus faible prévalence du Smet et les femmes d'origine mexicaine la plus élevée.

d- Prévalence du syndrome métabolique selon l'âge

D'après plusieurs études la prévalence du Smet, est dépendante de l'âge. Tout d'abord, l'étude de Azizi et coll. (2003) démontrent dans la population iranienne, que la prévalence du Smet évolue de 10% chez les jeunes de 20-29 ans et respectivement de 38% et 67% chez les hommes et femmes de 60-69 ans. Puis, de la même manière, Balkau et coll. (2003) mettent en avant dans la population française une augmentation de la prévalence du Smet avec l'âge : 5,6% chez les 30- 39 ans, 10% chez les 50-59 ans et 17,5% chez les 60-64 ans. Cette augmentation s'explique par l'augmentation de tous les composants du Smet avec l'âge. Enfin, Ford et coll. (2002) illustrent parfaitement cette évolution à la fois chez l'homme et la femme dans la figure 3 issue de leur étude.

Figure 3 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction de l'âge et du sexe à partir de la définition de la NCEP ATP III (Ford et coll. 2002)

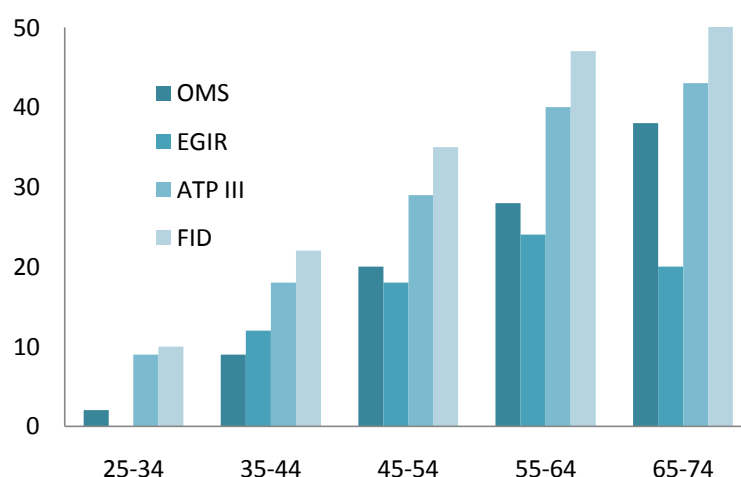


NCEP ATP III= National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel

De plus, l'évolution du Smet en fonction de l'âge ne semble pas différer en fonction des définitions. En effet, Adams et coll. (2005) en comparant les définitions de la FID et du NCEP ATP III ainsi que Balkau et coll. (2002) en comparant les définitions de l'OMS et de l'EGIR trouvent systématiquement une augmentation de la prévalence du Smet avec l'âge pour toutes ces définitions. L'étude de Cameron et coll. (2007 b) qui compare davantage de définitions entre elles, illustre également cette tendance (figure 4).

A noter qu'il n'existe pas de modifications des critères de mesure du Smet selon l'âge. Pourtant, un tour de taille de 90 cm chez une jeune fille est sans doute plus grave que le même tour de taille retrouvé chez une personne âgée. Les critères d'évaluation du Smet devraient donc être établis par rapport à un écart à la norme en fonction de l'âge, du sexe et de l'ethnie de la personne.

Figure 4 : Prévalence du syndrome métabolique chez les australiens en fonction de l'âge et de différentes définitions (Cameron et coll. 2007 b)



OMS = Organisation Mondiale de la Santé ; EGIR = European Group for the Study of Insulin Resistance ; ATP III= Third Adult Treatment Panel ; FID = Fédération Internationale du Diabète

e- Prévalence selon les définitions

Nous avons jusque là comparé des résultats issus de la même définition du Smet (NCEP ATP III). Or l'utilisation d'autres définitions engendre nécessairement des différences entre les prévalences du Smet puisqu'elles n'utilisent pas les mêmes critères de mesure. De nombreuses études comparent leurs résultats de prévalence du Smet en fonction de plusieurs définitions. Le tableau 5 en réunit un certain nombre. Tout d'abord, il apparaît que la définition de la FID aboutisse à des valeurs de prévalence du Smet plus élevées que celles retrouvées avec les autres définitions et ce quel que soit l'étude. Cette différence, s'explique en partie, par les seuils de diagnostic plus bas de la FID, en particulier pour le tour de taille et le taux de glucose à jeun, mais aussi par l'inclusion des personnes traitées pour les anomalies lipidiques. Les prévalences définies par le NCEP ATP III et l'EGIR sont globalement

les plus basses. Celles de l'EGIR varient peu ($\approx 10\text{-}20\%$) et n'excèdent pas 25% sans doute en raison de l'exclusion des personnes diabétiques. Les critères plus larges de l'OMS, comme l'obésité générale plutôt qu'abdominale donnent des prévalences supérieures à ces deux dernières définitions. Uniquement l'étude sur la population mexicaine d'Aguilar et coll. (2005) trouve une prévalence déterminée avec le NCEP ATPIII (26,6%) largement supérieure à celle de l'OMS (13,61%).

Tableau 5 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction de différentes définitions.

Pays (Sexe)	OMS	EGIR	NCEP ATPIII	FID	Auteurs
Mexique (totale)	13,61		26,6		Aguilar et coll. (2005)
Irlande (H / F)	24,6 / 17,8		21,8 / 21,5		Villegas et coll. (2003)
Pays Bas (H / F)	26 / 26		19 / 32		Dekker et coll. (2005)
Etats Unis (H / F)	41,3 / 32,7		24,2 / 23,5		Ford et coll. (2003)
Etats Unis (H / F)	41,3 / 32,7		34,8 / 33		Meigs et coll. (2003)
Mexique (H/F)			13/ 3	29 / 7	Lorenzo et coll. (2006 a)
Inde (totale)	23		18,3	25,8	Deepa et coll. (2007)
France (H)	35,5		29,7	38,9	Bataille et coll. (2006)
Australie			15,7/14,4	26,4 / 19,4	Adams et coll. (2005)
Allemagne (H / F)			23,5 / 17,6	31,6 / 22,6	Assman et coll. (2007)
Chine (totale)			5,8	8,5	Feng et coll. (2006)
Espagne (H / F)			22,3 / 30,7	27,7 / 33,6	Lorenzo et coll. (2006 a)
Grèce (total)			24,5	43,4	Athyros et coll. (2005)
Finlande (H/F)		21,1	13,7		Laaksonen et coll. (2002)
Italie (H / F)	34,4 / 18	24,6 / 14			Balkau et coll. (2002)
Pays Bas (H/F)	19,2 / 7,6	13,3 / 8,3			Balkau et coll. (2002)
Danemark (H/F)	38 / 22	22 / 16			Balkau et coll. (2002)
Angleterre (H/F)	44,8 / 33,9	17,9 / 14,3			Balkau et coll. (2002)
France (H/F)	23 / 12	16,4 / 10	10 / 7		Balkau et coll. (2002)
Mauritius (H / F)	20,9 / 17,6	9 / 10,2	10,6 / 14,7		Cameron et coll. (2003)
Australie (H / F)	25,4 / 18,2	15,6 / 11,3	24,4 / 19,9	34,4 / 27,2	Cameron et coll. (2007 b)

OMS = Organisation Mondiale de la Santé ; EGIR = European Group for the Study of Insulin Resistance ; NCEP ATP III= National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel ; FID = Fédération Internationale du Diabète, H = Homme, F= Femme

f- Evolution de la prévalence du syndrome métabolique

Sans doute en raison de l'apparition récente du concept du Smet et de ses multiples définitions, peu d'études sont disponibles sur l'évolution du Smet. Ford et coll. (2002) mettent en avant une augmentation significative du Smet chez les femmes américaines (27 à 32,9%) mais pas chez les hommes (31,4 à 31,8%) de 1988 à 1994. Tandis, que Wilson et coll. (2005) montrent que la prévalence du Smet ajustée à l'âge augmente de 50% de 1989 à 1997 chez les hommes et les femmes américains. Une autre étude plus récente et avec une population plus importante, (Lorenzo et coll. 2006 b) montre une augmentation du Smet à San Antonio (Texas) de 1979-1982 à 1984-1988. Cette augmentation est visible chez tous les groupes : hommes, femmes, mexicain- américains, les blancs, les diabétiques et non diabétiques. L'augmentation continue de l'obésité aux Etats Unis (Odgen et coll. 2006) ainsi que le vieillissement de la population pourraient expliquer cette augmentation. A l'inverse, selon l'étude de Lorenzo et coll. (2005) ni le Smet ni le risque cardiovasculaire n'ont augmenté à Mexico entre 1990 (38,9 %) et 1999 (39,9 %), malgré une augmentation de la prévalence de l'obésité et de l'hyperglycémie à jeun. La diminution de la PA et des TGY semble compenser cette augmentation. L'évolution du Smet ne suit donc pas nécessairement l'évolution de l'obésité ou encore du diabète.

A partir de tous ces constats, il semblerait que la prévalence du Smet augmente avec l'âge et touche davantage les hommes. Quelle que soit la définition utilisée pour l'évaluation de la prévalence du Smet, les chiffres obtenus soulignent la prévalence élevée du Smet chez l'adulte dans le monde.

1.3.2 Les risques associés au syndrome métabolique

L'importance du Smet est déterminée non seulement par sa prévalence, mais aussi par ses risques associés. Le principal objectif du Smet est justement d'aider à identifier les personnes à haut risque de développer des maladies cardiovasculaires et/ou le DT2.

a- Syndrome métabolique et risques cardiovasculaires

La présence du Smet est associée à une augmentation significative de la mortalité cardiaque chez les Suédois et Finlandais (12% vs 2%) (Isomaa et coll. 2001). De même, l'étude de Lakka et coll. (2002) en Finlande met en avant un risque relatif de décès cardiovasculaires supérieur chez les hommes porteurs d'un Smet par rapport à la population générale. De plus, Ford (2005), ainsi que Gami et coll. (2007) dans leur revue de la littérature estime que de nombreuses études épidémiologiques (longitudinales et transversales) ont fait la preuve que le Smet est associé à un risque relativement élevé d'accidents cardiovasculaires. Tout comme pour la prévalence, les capacités de prédiction du Smet varient selon la définition utilisée. Cependant, il est difficile au vu des différentes études de déterminer quelle définition présente les meilleures capacités de prédiction. En effet, selon Bataille et coll. (2006), les capacités de prédiction du Smet sont quasi identiques entre les différentes définitions (OMS, NCEP ATP III, FID). Alors que selon Cameron et coll. (2007 b) la définition de l'OMS à un meilleur odds-ratio¹ pour l'identification du haut risque cardiovasculaire comparativement aux définitions de l'NCEP ATP III, de l'EGIR et de la FID. A l'inverse, Meigs et coll. (2003) rapportent que la définition de la NCEP ATP III est supérieure à celle de l'OMS dans la prédiction des accidents cardiovasculaires. De même, Athyros et coll. (2007) trouvent que les définitions de la NCEP ATP III et de l'AHA s'associent davantage aux risques cardiovasculaires que la définition de la FID. Ces différences de résultats peuvent être attribuées en partie aux différentes populations étudiées.

¹ Mesure statistique permettant d'évaluer le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives, également désigné comme rapport des chances ou risque relatif rapproché. Bernard et Lapointe (1995).

Le risque relatif de développer une maladie cardiovasculaire varie donc selon la population étudiée, la définition utilisée et le nombre de composants du Smet présents chez une même personne. Ainsi, Dekker et coll. (2005) démontrent que plus le nombre de composants du Smet est présent chez une personne plus le risque de maladies cardiovasculaires est important. Cette constatation est relativement prévisible du fait que les composants du Smet sont des facteurs du risque cardiovasculaire indépendants bien connus.

Par ailleurs, des études ont tenté de déterminer si le Smet était un outil d'évaluation des risques cardiovasculaires plus intéressant que les outils d'évaluation préexistants. Le Smet ne s'avère pas être un aussi bon prédicteur des événements coronariens futurs que le score de Framingham² (Stern et coll. 2004, McNeill et coll. 2005, Wanamethee et coll. 2005). De plus, même lorsque le Smet est ajouté au score de risque de Framingham, il n'apporte pas de valeur prédictive additionnelle (Wanamethee et coll. 2005). Le Smet ne semble donc pas être un outil d'évaluation global des risques cardiovasculaires puisqu'il n'incorpore pas tous les risques cardiovasculaires (tabac, âge, LDL-C).

Plusieurs travaux se sont intéressés à l'impact chez un individu de l'association du Smet à l'un des facteurs de risque cardiovasculaire authentifié, tel que l'hypertension artérielle ou le diabète. La prévalence du Smet est de l'ordre de 34 % au sein d'une population d'hypertendus, et confère à la personne hypertendue un surcroît de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire (Schillaci et coll. 2004). À l'inverse, même si le Smet est très fréquemment retrouvé chez les diabétiques de type 2, sa présence n'entraîne pas de risque cardiovasculaire supplémentaire (Cull et coll. 2007). D'autres auteurs estiment cependant que les personnes associant un DT2 et un Smet présentent un risque cardiovasculaire trois à cinq fois supérieur à celui de personnes non diabétiques (Haffner et coll. 1998, Lakka et coll. 2002).

² Il établit à partir d'un questionnaire (âge, cholestérolémie, tabagisme et antécédents familiaux), le risque de développer une cardiopathie dans les dix prochaines années. (National Heart, lung. And Blood Institute 1987)

b- Syndrome métabolique et diabète de type 2

Le Smet est associé à un risque accru de DT2 quelque soit la population (Ford et coll. 2008). Les liens entre le Smet et le DT2 sont même plus forts que ceux retrouvés avec les troubles cardiovasculaires (respectivement ; risque relatif : 3,5 à 5,2 et 1,5 à 2) (Ford et coll. 2008). Les composants du Smet comme le tour de taille et le taux de glycémie à jeun pourraient expliquer cette différence. Comme pour les risques cardiovasculaires, aucune définition ne semble mieux prédire le risque de diabète. En effet, dans la littérature, les études ne semblent pas s'accorder, même si la définition de l'OMS apparaît plus souvent comme la meilleure prédictrice du DT2 (Laaksonen 2002, Lorenzo et coll. 2003, Cameron et coll. 2007 a). Plusieurs études ont comparé les capacités de prédiction du Smet avec les outils préexistants d'évaluation du risque de développer un DT2. Ainsi, Stern et coll. (2004) et Cameron et coll. (2007 a) concluent que le modèle de prédiction du diabète donne de meilleures prédictions que le Smet. Cependant, une autre étude de Cameron et coll. (2008) montre que la version modifiée du Finnish Diabetes Risk Score ³ a une capacité de prédiction inférieure au Smet déterminé par les définitions du NCEP ATP III et de la FID.

A l'heure actuelle, le Smet est un outil imparfait puisqu'il n'est pas le meilleur prédicteur des risques cardiovasculaires et du DT2. Il reste cependant une situation à risque d'accidents cardiovasculaires et de DT2. L'amélioration de la capacité de prédiction du Smet passe par l'amélioration et l'harmonisation de sa définition. De plus, il serait intéressant de hiérarchiser les risques en fonction du nombre de composants du Smet présent, de l'âge, du sexe ou encore de l'ethnie. De même, l'amélioration des connaissances sur la physiopathologie du Smet permettront sans doute d'expliquer pourquoi les personnes atteintes de ce syndrome ont ou non un risque relatif de développer des maladies cardiovasculaires et/ou un DT2.

³ C'est le seul score validé à la fois pour le dépistage et la prédiction du diabète. Il a été construit à partir de données recueillies par questionnaire dès 1987 dans la population finlandaise. (Lindström et Tuomilehto 2003).

1.4 La physiopathologie du syndrome métabolique

Actuellement, aucun argument décisif en faveur d'une cause unique responsable de l'ensemble des anomalies du Smet n'existe. Le mécanisme commun n'a toujours pas été élucidé. L'obésité abdominale et l'insulinorésistance font partie intégrante des mécanismes incriminés dans la genèse et l'évolution du Smet vers les complications cardiovasculaires et le DT2. Dernièrement, l'obésité abdominale semble être l'hypothèse la plus retenue puisqu'elle apparaît selon plusieurs études comme l'élément central du Smet et comme la meilleure prédictrice de la dégradation d'un ou plusieurs autres composants du Smet (Maison et coll. 2001, Palaniappan et coll. 2004, Hillier et coll. 2006). De plus, Cameron et coll. (2008) suggèrent à partir de leur étude longitudinale que l'obésité abdominale précéderait l'apparition des autres composants du Smet. Cependant, ils n'excluent pas la possibilité qu'un autre facteur non mesuré puisse être à l'origine du Smet.

Avec l'évolution des technologies, entre autre de la tomographie⁴, il est désormais possible de distinguer différentes obésités en fonction de la localisation du Tissu Adipeux (TA). L'obésité viscérale ou intra-abdominale se définit selon la chaire québécoise de recherche Merck/Frosst-IRSC sur l'obésité comme une accumulation excessive de TA entourant les viscères à l'intérieur de la cavité abdominale. Elle se distingue de l'obésité abdominale puisque celle-ci tient compte à la fois des dépôts viscéraux et des dépôts sous-cutanés ou superficiels de TA. Selon Carr et coll. (2004), l'insulinorésistance et l'obésité abdominale sont associées au Smet. Cependant le TA Viscéral (TAV) est le seul qui est relié indépendamment à tous les composants du Smet, suggérant ainsi son implication dans la physiopathologie du Smet. En effet, actuellement le TAV est reconnu comme métaboliquement actif et à l'origine de désordres métaboliques. Il présente une activité lipolytique au repos plus importante que le TA sous-cutané, en raison de sa sensibilité supérieure à la lipolyse (Rebuffe-Scrive et coll. 1992). Cette augmentation

⁴ Technique d'imagerie très spécialisée, utilisée pour produire une image colorée en trois dimensions des volumes du corps. (<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=11912>)

de la lipolyse conduit à une libération plus importante des Acides Gras Libres (AGL) contribuant à divers troubles du métabolisme glucidique et lipidique. De plus, son activité métabolique se traduit par la production d'autres produits comme des facteurs prothrombiques et des cytokines pro-inflammatoires, à l'origine d'éventuelles complications cardiovasculaires. Ainsi, nous allons expliquer l'implication du TAV dans le développement des composantes du Smet (Schéma 3).

1.4.1 Tissu adipeux viscéral et métabolisme glucidique

La libération plus importante des TGY aboutissant à des concentrations circulantes d'AGL plus élevées chez les personnes obèses viscérales participe à l'apparition d'une insulino-résistance au glucose chez les personnes obèses (Pouliot et coll. 1992, Griffin et coll. 1999). Il existe un phénomène biochimique fondamental de compétitions des substrats énergétiques lipidiques et glucidiques, dénommé « l'effet Randle » (1963). Ce modèle souligne l'étroite dépendance métabolique de ces deux principaux substrats énergétiques. En effet, **l'augmentation des AGL plasmatiques s'accompagne d'une diminution de l'utilisation cellulaire du glucose**. A l'inverse, l'élévation des taux de glucose exerce un effet inhibiteur sur l'oxydation des AGL. Randle et coll. (1963) ont suggéré que l'augmentation de l'oxydation lipidique, liée à l'afflux plus important d'AGL, est à l'origine d'une augmentation de certains produits de dégradation des lipides comme l'acétyl-CoA et le NADH intra-mitochondrial conduisant à une inhibition de l'enzyme qui les fabrique, le pyruvate déshydrogénase (PDH). De plus, l'augmentation de l'oxydation des lipides entraînerait une élévation du taux de citrate, intermédiaire du métabolisme oxydatif inhibant une enzyme du métabolisme glucidique : la phosphofructokinase-1 (PFK-1). L'inhibition simultanée de la PDH et de la PFK-1 induirait une accumulation cytosolique du Glucose-6-Phosphate (G-6-P = produit de dégradation du glucose) inhibant à son tour l'enzyme qui le forme, l'hexokinase, qui entraînerait l'accumulation intracellulaire du glucose et donc une diminution de la captation de glucose. D'autres mécanismes expliquant l'effet des AGL sur le

métabolisme glucidique ont depuis été évoqués. L'augmentation de la concentration intracellulaire des AGL pourrait inhiber le transporteur du glucose GLUT-4, empêchant ainsi l'incorporation du glucose dans les cellules (Dresner et coll. 1999). **C'est ainsi que l'excès d'AGL diminue l'apport de glucose aux cellules musculaires, entraînant une diminution de la synthèse de glycogène et de l'oxydation du glucose : notion de lipotoxicité musculaire** (Griffin et coll. 1999). Or, cet excès d'AGL est entretenu par l'insulinorésistance créée. En effet, l'insuline ne peut exercer son action d'inhibition de la lipolyse sur le TA devenu insulinorésistant. L'insulinorésistance se retrouve également au niveau du foie empêchant l'inhibition de la production de glucose. Ce phénomène, associé à la non utilisation du glucose par les cellules musculaires est à l'origine d'une hyperglycémie chronique. Dans un premier temps, l'insulinosécrétion accrue permet de garder une glycémie normale. Cependant avec le temps, l'augmentation des AGL peut avoir des effets lipotoxiques au niveau du pancréas, entraînant des troubles de la sécrétion de l'insuline (Manco et coll. 2004). Ce phénomène de compensation de l'insulinorésistance par les cellules β du pancréas commençant à défaillir, engendre une hyperglycémie responsable d'une glucotoxicité pancréatique qui aggrave l'insulinopénie déjà engendrée par la lipotoxicité. **Ces anomalies métaboliques vont précipiter l'apparition du DT2, d'autant plus rapidement qu'elles surviendront sur un terrain génétiquement prédisposé** (Ducluzeau et Laville 2004). Même si l'obésité viscérale semble être impliquée de façon prédominante dans l'apparition de l'insulinorésistance, d'autres facteurs peuvent aussi être à son origine. En effet, la sédentarité diminue la sensibilité à l'insuline parce qu'elle favorise la prise de poids et entraîne des modifications anatomiques du tissu musculaire. Plus exactement, la sédentarité provoque une réduction du lit capillaire entravant la diffusion de l'insuline et des fibres musculaires lentes de type I, très sensibles à l'action de l'insuline et très consommatrices d'AGL (Krotkiewski 1994).

1.4.2 Tissu adipeux viscéral et métabolisme lipidique

Vergès (2007) dans son article présente la physiopathologie de la dyslipidémie du Smet et du DT2, que nous avons schématisé p 45 (schéma 1). D'après ses recherches les personnes atteintes du Smet et de DT2 présentent des anomalies lipidiques. Les principales anomalies quantitatives du métabolisme lipidique retrouvées chez ces populations sont l'hypertriglycéridémie et la baisse du HDL-C. Les anomalies qualitatives comprennent la présence de Very Low Density Lipoprotéine (VLDL) de grandes tailles, de LDL-C petites et denses et un enrichissement des LDL-C et HDL-C en TGY (Vergès 2007).

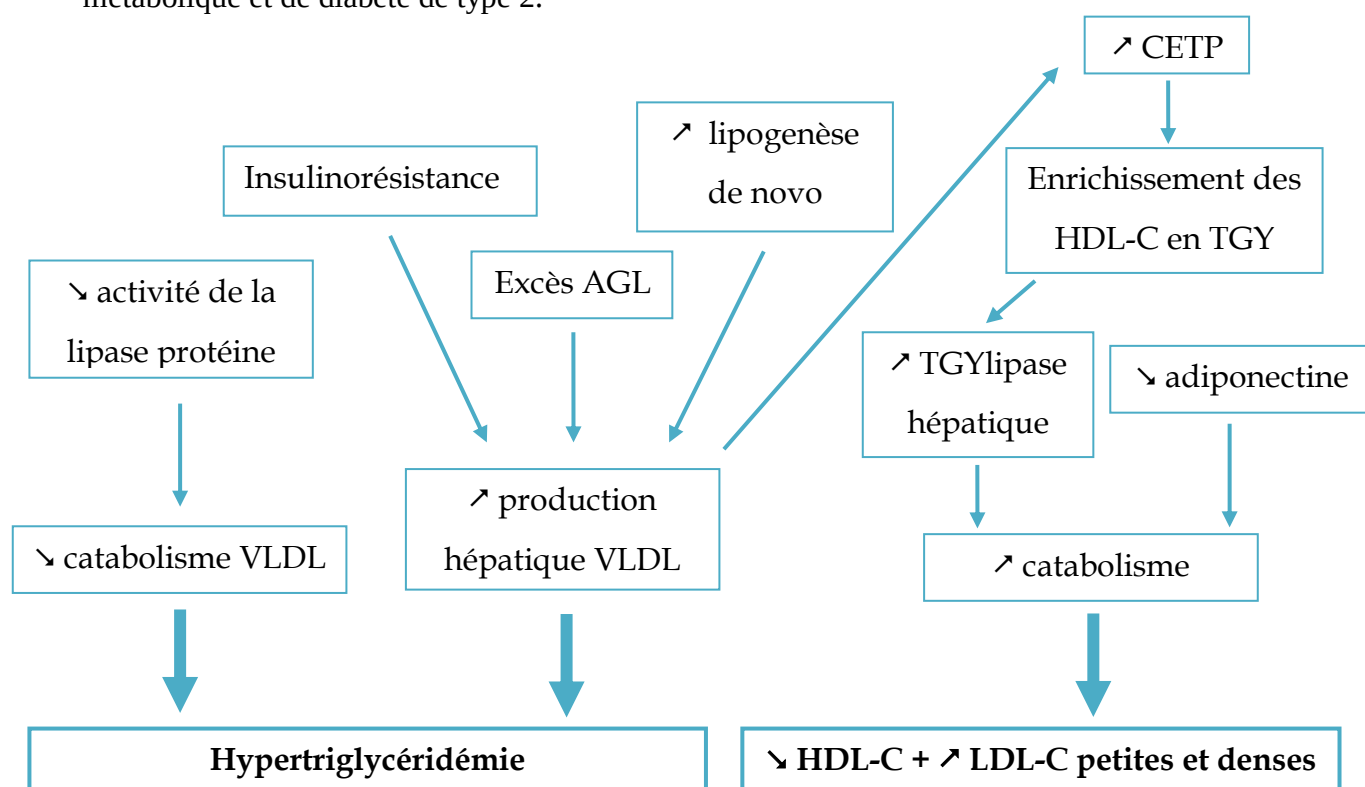
L'hypertriglycéridémie peut s'expliquer d'une part par l'augmentation de la production hépatique des VLDL (lipoprotéine porteuse composée essentiellement de TGY), et plus particulièrement des VLDL à grande taille. Celle-ci semble être liée chez les personnes atteintes du Smet et les diabétiques de type 2 à l'excès d'AGL au niveau hépatique et à une résistance à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la production et la sécrétion des VLDL (Taghibiglou et coll. 2000). Chez les diabétiques de type 2, Taskinen et coll. (2003) suggèrent aussi une augmentation de la néolipogénèse dans l'hépatocyte pour expliquer l'augmentation de la production des TGY. Par ailleurs, l'hypertriglycéridémie pourrait être due au ralentissement du catabolisme des VLDL chez les personnes diabétiques de type 2. Puisque d'après Taskinen et coll. (1982) l'activité de catabolisme de l'enzyme lipoprotéine lipase sur les VLDL diminuerait chez les personnes diabétiques et obèses.

La diminution des HDL-C, lipoprotéines en charge du transport du cholestérol retrouvée chez les personnes atteintes du Smet et diabétiques de type 2, est liée à l'accroissement de son catabolisme. D'après Vergès et coll. (2006), l'augmentation du catabolisme des HDL-C serait expliquée pour 43% par la réduction de l'adiponectine, hormone sécrétée par le tissu adipeux et pour 19% par l'enrichissement des HDL-C en TGY. Même si les mécanismes d'action de l'adiponectine ne sont pas encore bien connus, sa diminution dans le Smet pourrait directement intervenir dans l'accélération du catabolisme du HDL-C. En effet, Vergès et coll. (2006) ont trouvé une forte corrélation négative entre le catabolisme

des apolipoprotéines A-I des HDL et le taux plasmatique de l'adiponectine. L'augmentation des lipoprotéines riches en TGY (VLDL principalement) chez les personnes atteintes du Smet et les diabétiques de type 2 accroît l'activité de la protéine transfert des TGY (la Cholesteryl Ester Transfer Protein) entraînant l'enrichissement en TGY des HDL-C et des LDL-C. Il s'en suit une augmentation de l'activité catabolique de la triglycéridelipase hépatique, expliquant la diminution des HDL-C et l'apparition des petites et denses LDL-C (Golay et coll. 1987). Ces dernières sont particulièrement athérogènes et avec l'hypertriglycéridémie augmentent les risques d'accidents cardiovasculaires (Austin et coll. 2000).

L'excès de graisse viscérale ectopique semble pouvoir expliquer en partie les désordres du métabolisme lipidique et glucidique dans le Smet. L'insulinorésistance, en partie développée par l'excès d'AGL, entretient l'excès de Masse Grasse (MG) qui provoque l'augmentation des AGL (Schéma 3).

Schéma 1 : Physiopathologie de la dyslipidémie chez les personnes atteintes du syndrome métabolique et de diabète de type 2.



AGL = Acides Gras Libres ; VLDL = Very Low Density Lipoprotein ; HDL -C = High Density Lipoprotein-Cholestérol ; TGY = Triglycérides ; LDL-C = Low Density Lipoprotein-Cholestérol ; CETP = Cholesteryl Ester Transfer Protein

1.4.3 Tissu adipeux viscéral et anomalies associées

a- Hypertension

La relation entre l'obésité et l'hypertension est démontrée depuis bien longtemps (Chiang et coll. 1969). Bien qu'une personne obèse ou avec un Smet ne présente pas systématiquement une hypertension artérielle, la probabilité de développer cette pathologie augmente avec le poids (Jones et coll. 1994). Trois mécanismes, agissant probablement en synergie, sont proposés pour expliquer l'augmentation de la PA induite par l'insulinorésistance et l'augmentation de l'adiposité : une stimulation du Système Nerveux Sympathique (SNS), à l'origine d'une vasoconstriction, une altération de la fonction endothéliale et une réabsorption accrue du sodium (schéma 2).

Hyperactivité du système nerveux sympathique

Les AGL peuvent interagir avec le SNS. Ainsi, Umpierrez et coll. (2009) ont montré que l'injection d'AGL chez les obèses diabétiques de type 2 augmentait rapidement leur PA. L'augmentation des AGL stimulerait donc le SNS soit directement au niveau des centres nerveux cérébraux soit via des voies nerveuses afférentes prenant leur origine au niveau du foie (Montani et coll. 2002). De plus, l'activité du SNS tend à entretenir ce phénomène puisqu'elle renforce la production d'AGL en augmentant la lipolyse ou en diminuant l'utilisation des AGL (Smith et coll. 1980). Une autre explication potentielle de l'hyperactivité du SNS serait l'implication de la leptine dans l'hypertension (Björntorp 2004). La leptine est une hormone sécrétée principalement par le tissu adipeux et bien connu pour sa fonction de satiété. Lors d'un excès de leptine comme c'est le cas chez les personnes obèses (Ostlund et coll. 1996), lors d'injections systémique ou centrale de leptine ou encore chez les animaux transgéniques surexprimant la leptine, d'après Björntorp (2004) il est constaté une élévation de la PA. En raison de son récepteur central la leptine serait au moins en partie impliquée dans les mécanismes d'élévation de la PA (Björntorp 2004). Une diminution de l'effet vasodilatateur de l'insuline, en raison de l'insulinorésistance pourrait aussi favoriser l'augmentation de la PA (Jullius et coll.

1991). De plus, l'insuline pourrait stimuler directement le SNS (Björntorp 2004). L'augmentation des AGL, de la leptine et de l'insulinorésistance ne seraient pas les seuls facteurs explicatifs de l'hyperactivité du SNS. En effet, le stress, l'anxiété peuvent être impliqués dans ce phénomène (voir partie 1.4.3).

Altération de la fonction endothéliale

Steinberg et coll. (1997) ont montré que les AGL inhibent la relaxation de l'endothélium en stimulant la production de radicaux libres et en inhibant la formation du monoxyde d'azote (NO). L'endothélium des vaisseaux sanguins se sert du NO pour déclencher une vasodilatation et une diminution de l'agrégation des plaquettes sanguines (thrombocytes). Il semblerait que ce mécanisme soit indispensable à la préservation de l'endothélium. De plus, la résistance à l'insuline pourrait contribuer à inhiber la production de NO et favoriser le stress oxydatif, entraînant ainsi une moindre élasticité de la paroi des vaisseaux avec pour conséquence une augmentation de la PA (Jullius et coll. 1991, Steinberg et coll. 1996, Sartori et coll. 1999).

Réabsorption sodée

Scaglione et coll. (1995) montrent que l'obésité abdominale en particulier, est associée à des altérations de la fonction rénale, pouvant expliquer l'apparition de l'hypertension. Les mécanismes explicatifs de ces altérations sont nombreux.

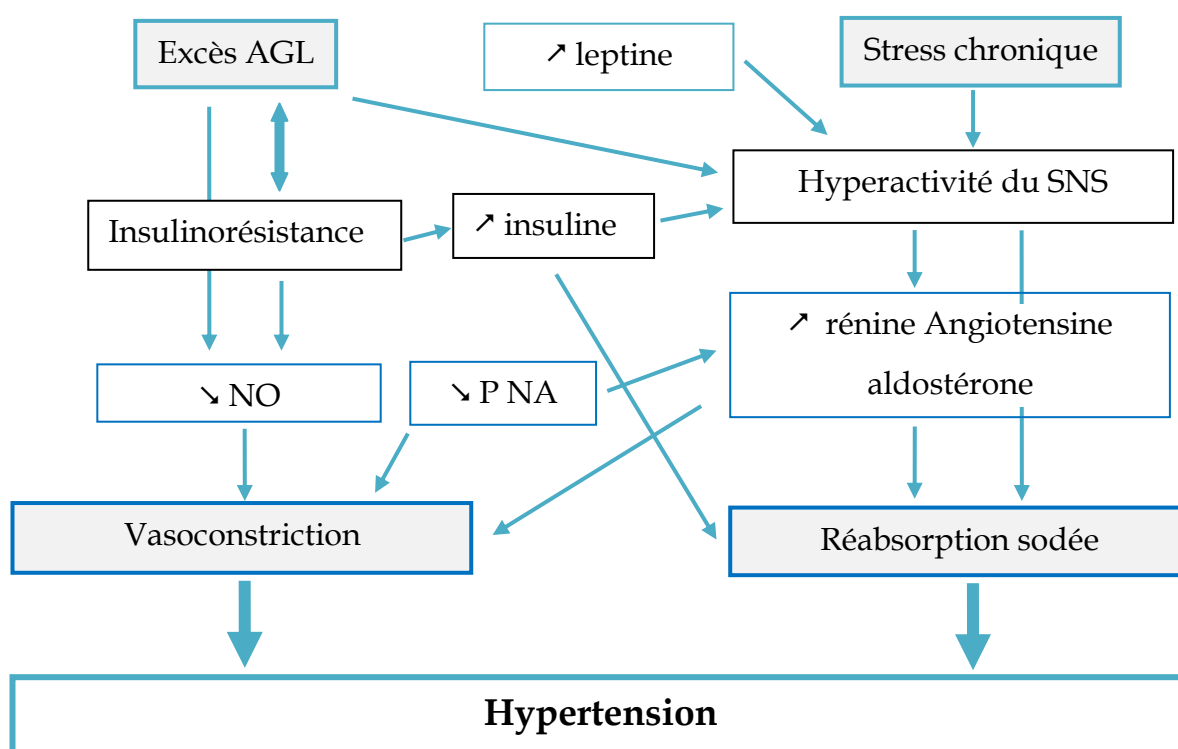
Tout d'abord, l'augmentation de l'activité nerveuse sympathique décrite précédemment chez les personnes obèses favorise la réabsorption tubulaire de sodium et d'eau de façon directe en agissant sur les tubules et indirecte en augmentant les concentrations du complexe rénine-angiotensine-aldostérone. Ce complexe hormonal qui se trouve dans le rein sert à préserver l'homéostasie hydrosodée. L'augmentation de leur concentration entraîne une hausse de la tension artérielle, en raison de la réabsorption d'eau et de la vasoconstriction qu'elles engendrent.

Ensuite, Savoia et coll. (2009) ont montré une réduction des taux circulants du peptide natriuretique chez les obèses atteints du Smet. Ces peptides sécrétés par les

ventricules cardiaques sont normalement à l'origine d'une vasodilatation et d'une inhibition de l'activité du système rénine-angiotensine.

Enfin, l'insuline favoriserait la réabsorption du sodium, par une action directe au niveau des tubules rénaux, cette action persisterait malgré la résistance à l'insuline (Schnyder et coll. 2002).

Schéma 2 : Physiopathologie de l'hypertension chez les personnes atteintes du syndrome métabolique.



NO = Monoxyde d'azote ; AGL = Acides Gras Libres ; SNS = Système Nerveux Sympathique ; P NA = peptide natriuretique

b- Etat pro-thrombotique

Le Smet est associé à des altérations de la coagulation sanguine, pouvant provoquer la formation de thrombus ou caillot sanguin dans une veine ou artère. En effet, les marqueurs de coagulation (fibrine et facteurs VIIIa et VIIIc) semblent particulièrement élevés dans cette population (Nieuwdorp et coll. 2005). Cette augmentation peut s'expliquer en partie par l'inhibition de la fibrinolyse, processus de destruction de la fibrine, constitutive du caillot sanguin. Cette inhibition résulte

de l'augmentation du plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), qui diminue l'activité du tissu Plasminogen Activator, activateur de la fibrinolyse (Nieuwdorp et coll. 2005). Il semblerait que la stimulation de l'expression et de la sécrétion du PAI-1 soit provoquée par l'insuline, les TGY, les cytokines et peut être les glucocorticoïdes (Morange et coll. 1999). Bien que les mécanismes d'activation de la coagulation soient bien décrits pour d'autres maladies, l'étiologie précise dans le Smet n'est pas bien connue (Nieuwdorp et coll. 2005).

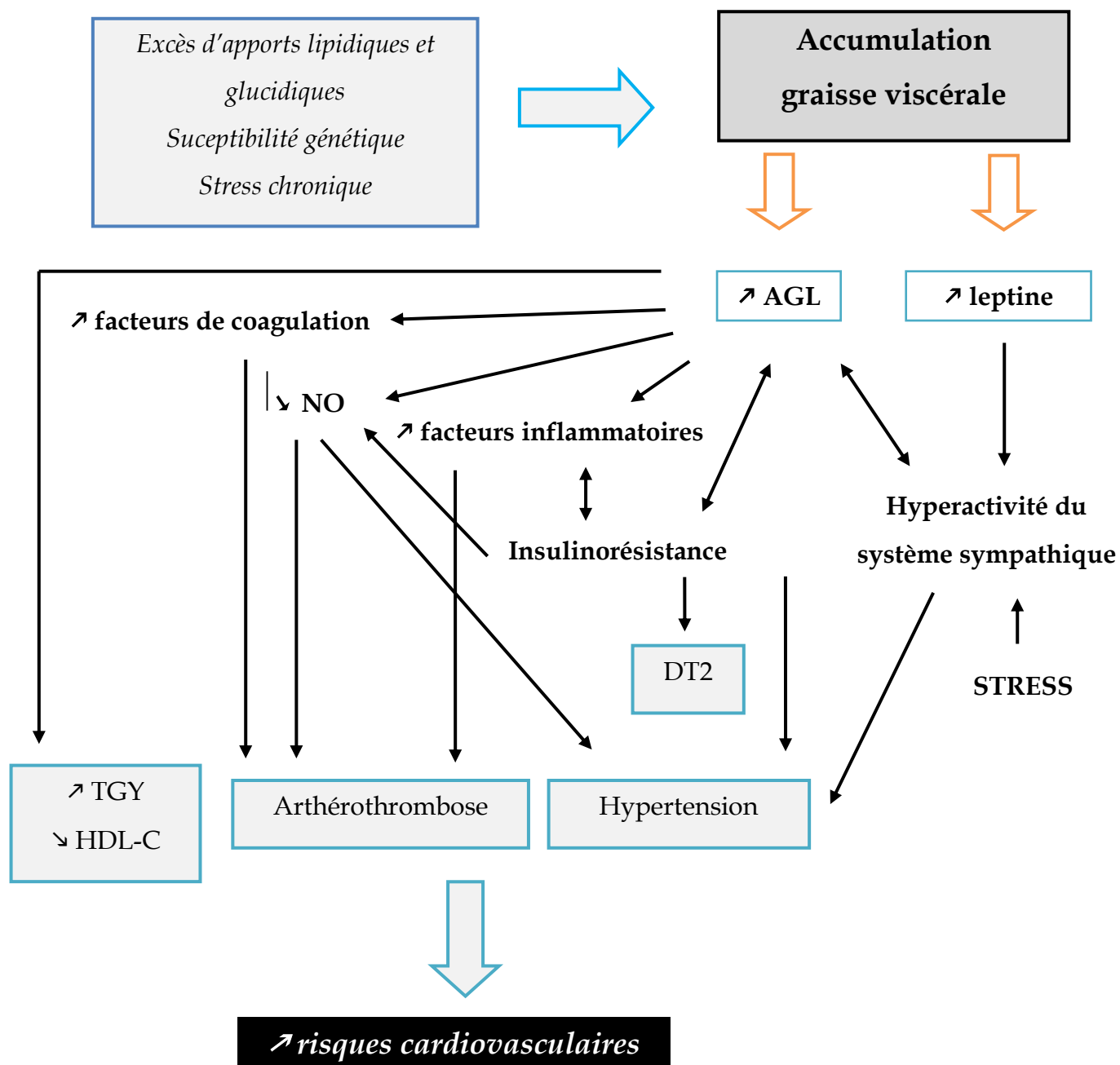
c- Etat pro-inflammatoire

Le Smet est associé positivement aux concentrations de plusieurs protéines pro-inflammatoires, telles que la C-Réactive Protéine (CRP), produite par le foie, l'Interleukine 6 (IL6) et le Tumor Necrosis Factor α (TNF α) (Das 2004, Devaraj et coll. 2004). L'état inflammatoire, en s'ajoutant à l'hyper-coagulation prédispose à la thrombose (Devaraj et coll. 2004). De plus, de nombreuses études épidémiologiques et expérimentales suggèrent que cet état pro-inflammatoire est un des éléments faisant le lien entre le Smet, l'athérogénèse et le risque cardiovasculaire. Au sein de ce syndrome inflammatoire, un rôle clef serait joué par l'IL6 (Devaraj et coll. 2004). En effet, l'IL6, cytokines sécrétées en partie par l'adipocyte, stimule la production hépatique de CRP ainsi que celle d'autres protéines inflammatoires telles que le TNF α et l'IL1. Au-delà de leurs effets dans le processus inflammatoire, de nombreuses données suggèrent que l'IL6 et le TNF α joueraient un rôle dans l'insulinorésistance, l'état de pro-thrombose et le risque cardiovasculaire associés au Smet (Hotamisligil et coll. 1993, Kroder et coll. 1996). De même, ils seraient à l'origine d'une augmentation de la leptine (Finck et coll. 1998) dont le taux est déjà élevé chez les personnes obèses en raison du niveau important de leurs réserves adipeuses (Ostlund et coll. 1996). Les altérations de la sécrétion et de l'action de la leptine retrouvées chez les personnes obèses pourraient aussi être impliquées dans l'apparition de l'insulinorésistance et de l'hyper insulinémie. Les mécanismes exacts restent encore à préciser (Pasman et coll. 1998, Gomez-Merino et coll. 2004)

Il apparaît ainsi que le Smet est un processus complexe d'interactions métaboliques, sans doute engendré par l'excès de TAV et entretenu par les

altérations du système sympathique et l'insulinorésistance (Schéma 3). Aussi nous pouvons nous interroger sur les causes engendrant le développement du TA abdominal et plus particulièrement le TAV.

Schéma 3 : Physiopathologie du syndrome métabolique



HDL -C = High Density Lipoprotein-Cholestérol ; TGY = Triglycérides ; DT2 = Diabète de type 2 ; AGL = Acides Gras Libres ; NO =monoxyde d'azote.

1.4.4 Accumulation du tissu adipeux viscéral

Plusieurs hypothèses semblent pouvoir expliquer l'accumulation de graisses viscérales. L'interaction de facteurs environnementaux (sédentarité, suralimentation, stress) et génétiques serait à l'origine de la mise en échec du système de stockage des réserves énergétiques.

a- Implication de la génétique

Selon le rapport d'expertise collective de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale en 2000, l'influence des facteurs génétiques dans l'obésité est aujourd'hui établie. En effet, les études épidémiologiques génétiques ont permis d'identifier le rôle de l'hérédité dans la détermination et l'évolution de la masse corporelle. Ces études ont porté en particulier sur l'analyse des phénotypes de familles suivies sur plusieurs générations ou sur le suivi de cohortes de jumeaux monozygotes séparés l'un de l'autre tôt dans leur vie. Selon le type d'études, les valeurs d'héritabilité de l'obésité varient de 10 à 80 %. Cet écart illustre les incertitudes quant à la part de l'hérédité par rapport aux autres facteurs. Cependant, elles confirment bien que l'hérédité intervient dans la prédisposition à la prise de poids. Même si les facteurs environnementaux semblent jouer un rôle majeur dans l'expression de ce phénotype. L'hérédité permet d'expliquer les différents types d'obésité. En effet, le stockage des TGY se fera préférentiellement dans le tissu sous cutané ou viscéral en fonction de la prédisposition génétique (Bouchard 1997, Rice et coll.1997)

b- Excès d'apport alimentaire

L'augmentation de la densité calorique des aliments, la diminution des glucides lents, la destruction des rythmes alimentaires, la diversité de la disponibilité des aliments sont autant de facteurs de risque de prise de poids. Selon Basdevant (2004) un excès d'apport n'a pas besoin d'être massif pour entraîner un bilan énergétique positif. Celui-ci cumulé sur des années peut parfaitement rendre compte d'un gain de MG de plusieurs kilos. L'augmentation des apports

alimentaires peut s'expliquer par des voies très variées. La convivialité, les habitudes familiales, les sollicitations professionnelles peuvent conduire à une augmentation des apports énergétiques lors des repas tout comme des troubles du comportement alimentaire (Basdevant 2004).

c- Sédentarité

De nos jours, dans les sociétés occidentales les comportements sédentaires se multiplient sans doute en raison des conditions de vie plus confortables (climatisation, transports...) et du développement des loisirs « passifs » (télévision, jeux vidéo...). Or, la sédentarité est à l'origine d'un déséquilibre de la balance énergétique puisqu'elle entraîne une diminution des dépenses énergétiques journalières. Il a clairement été montré que le développement de l'obésité est parallèle à la diminution de l'activité physique et au style de vie sédentaire. Dans un grand nombre d'études transversales, une association négative a été retrouvée entre le niveau d'activité physique et l'obésité (Dipietro 1999). Pour les quelques études longitudinales, d'après Dipietro 1999, leurs résultats indiquent que l'activité physique peut éventuellement atténuer la prise de poids sans vraiment l'empêcher.

d- Stress et désordres hormonaux

Les facteurs génétiques et le mode de vie sont très certainement impliqués dans tous les types d'obésité. Cependant, la physiopathologie de l'obésité viscérale représente un cas particulier de l'obésité en général. En effet, d'après plusieurs études, le stress apparaîtrait comme un facteur impliqué spécifiquement dans le dépôt de graisse viscérale (Rosmond 2005). Le stress est une réaction biologique et psychologique d'un organisme face à une situation nouvelle de quelque origine qu'elle soit, dangereuse ou agréable (Dictionnaire de médecine Flammarion 2008). Parmi les situations stressantes, on retrouve toutes les situations à l'origine d'un changement : événement professionnel, familial ou sentimental (licenciement, nouveau travail, déménagement, mariage, naissance, décès, dispute...), changement corporel, changement climatique, voyage... Le stress est à l'origine d'une chaîne de réaction au niveau neuroendocrinien, dont les principaux acteurs sont l'axe

hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HPA) et le SNS (schéma 6). Suite à un événement stressant, l'hypothalamus qui sécrète alors la Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) est activé. Cette hormone amène à son tour l'hypophyse à produire l'adrénocorticotropine (ACTH) qui atteint les glandes surrénales où elle provoque la sécrétion de cortisol. Ce processus forme une boucle de rétroaction négative où l'excès de cortisol active les récepteurs cérébraux aux glucocorticoïdes et supprime la production de CRH.

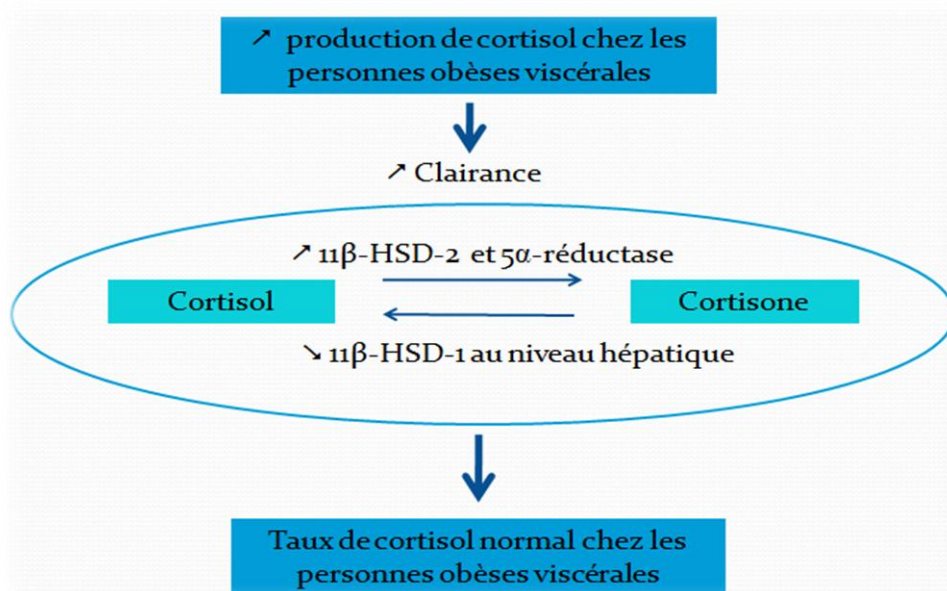
Altérations de l'axe HPA

Chez les personnes obèses viscérales la production de cortisol est augmentée (Rask et coll. 2001). Ce mécanisme peut s'expliquer soit par le stress chronique induisant une hyperactivité de l'axe HPA, soit par une diminution du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes. La littérature selon Björntorp (2004) présente des résultats contradictoires quant à l'état du rétrocontrôle de l'axe HPA chez les personnes obèses. Des explorations complémentaires sont donc nécessaires dans ce domaine. Par contre, il nous montre clairement que le stress peut expliquer l'apparition d'une obésité viscérale. En effet, plusieurs études ont associé le stress d'origine psychosocial et socioéconomique, ainsi que les états dépressifs et anxieux à un rapport taille/hanche élevé. Ainsi, l'hyperactivité de l'axe HPA pourrait être due à une exposition répétée et importante de situations stressantes ou à une hypersensibilité de l'axe HPA de ces personnes entraînant des réactions exagérées au stress (Björntorp 1997). Diverses études ont reporté une réponse amplifiée du cortisol et de l'ACTH à diverses stimulations comme la prise alimentaire ou encore la prise d'agents pharmacologiques, pouvant traduire cette hypersensibilité chez les personnes obèses abdominales (Weaver et coll. 1993, Korbonits et coll. 1996, Pasquali et coll. 1996, 1998, Duclos et coll. 2001, 2005).

Cependant, chez les personnes obèses viscérales les concentrations plasmatiques d'ACTH et de cortisol sont normaux, sans doute pour le cortisol en raison de l'augmentation de sa clairance, qui contrebalance ainsi son hypersécrétion (Strain et coll. 1982, Rask et coll. 2001) (schéma 4). L'élévation de la clairance peut s'expliquer par une probable augmentation de l'activité des enzymes métabolisant

le cortisol en forme moins active, comme l'enzyme 11β -HSD-2 (Björntorp 2004) et l'enzyme 5α -réductase, ainsi qu'une diminution au niveau hépatique de l'activité de l'enzyme 11β -HSD-1, qui convertit la cortisone (forme moins active) en cortisol (Stewart et coll. 1999, Rask et coll. 2001, 2002).

Schéma 4 : Production et clairance du cortisol chez les personnes obèses viscérales

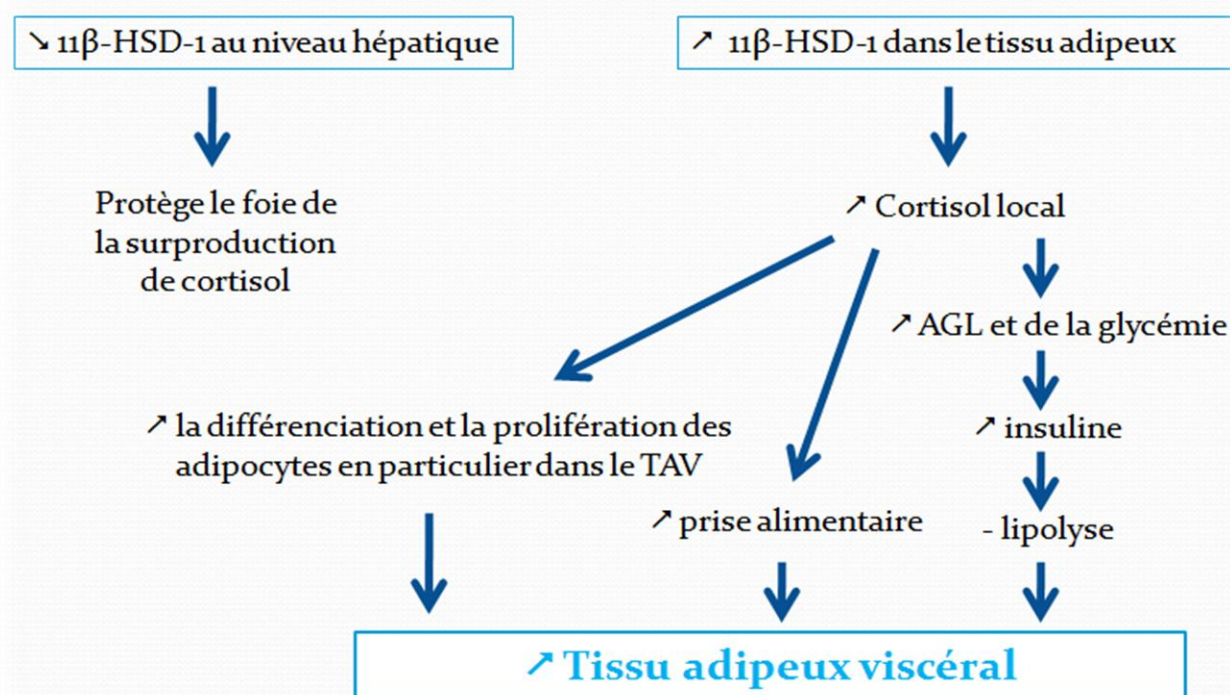


A partir de ce mécanisme, Björntorp (2004) émet une autre hypothèse quant à l'augmentation de la sécrétion du cortisol. L'altération de l'activité des enzymes métabolisant le cortisol entraînerait une concentration de cortisol plus basse, qui serait enregistrée par les systèmes de contrôle centraux et induirait une sécrétion de cortisol compensatrice. Cependant, cette hypothèse suppose qu'il n'existe aucune anomalie dans les systèmes de rétrocontrôle et que l'altération de ces enzymes soit apparue avant l'obésité.

La diminution de l'activité de l' 11β -HSD-1 au niveau hépatique semblerait pouvoir protéger le foie des excès de cortisol (Stewart et coll. 1999, Rask et coll. 2001, 2002). Cependant, dans le TA, l' 11β -HSD-1 augmenterait son activité de régénération entraînant une augmentation du cortisol local (Rask et coll. 2001, 2002, Stimson et Walker 2007) (schéma 5). **Ce taux élevé de cortisol semble jouer un rôle important dans la disposition préférentielle du TA au niveau viscéral** (schéma 5).

En effet, le cortisol permet d'augmenter la différenciation et la prolifération des adipocytes en particulier dans le tissu adipeux viscéral où leurs récepteurs y sont plus abondants comparativement au tissu sous cutané (Hauner et coll. 1987, Rebuffe-Scrive et coll. 1992). De plus, son effet lipolytique et hyperglycémiant engendre une augmentation des AGL et de la glycémie, qui va stimuler la sécrétion d'insuline, inhibant alors la lipolyse (Samra et coll. 1998). Le cortisol est aussi capable d'augmenter la prise alimentaire suite à un stress par l'intermédiaire d'un contrôle insuffisant de la satiété par la leptine (Björntorp et Rosmond 2000).

Schéma 5 : Implication du cortisol dans l'obésité viscérale



TAV = Tissu Adipeux Viscéral ; AGL = Acides Gras Libres ; - = inhibition.

Conséquences de l'altération de l'axe HPA

L'hyperactivité de l'axe HPA pourrait être à l'origine d'autres perturbations hormonales chez les personnes obèses viscérales : diminution de l'hormone de croissance (GH), de la testostérone libre chez l'homme et augmentation de cette dernière chez la femme (Weltman et coll. 2001, 2003, 2008, Kaplan et coll. 2006). En effet, la CRH et le cortisol sont reconnus comme ayant un effet inhibiteur sur les gonades et l'axe de la GH (Chrousos et Gold 1992). Ces altérations hormonales

iraient dans le sens d'une accumulation de TGY dans le TAV d'après Rosmond et Björntorp (1998) et Pasquali (2006), puisque la testostérone et la GH ne pourraient plus jouer leur rôle lipolytique sur le TAV chez l'homme. Chez la femme, suite à un mécanisme complexe et imparfaitement compris l'augmentation de la testostérone s'accompagnerait du même effet (Pasquali 2006).

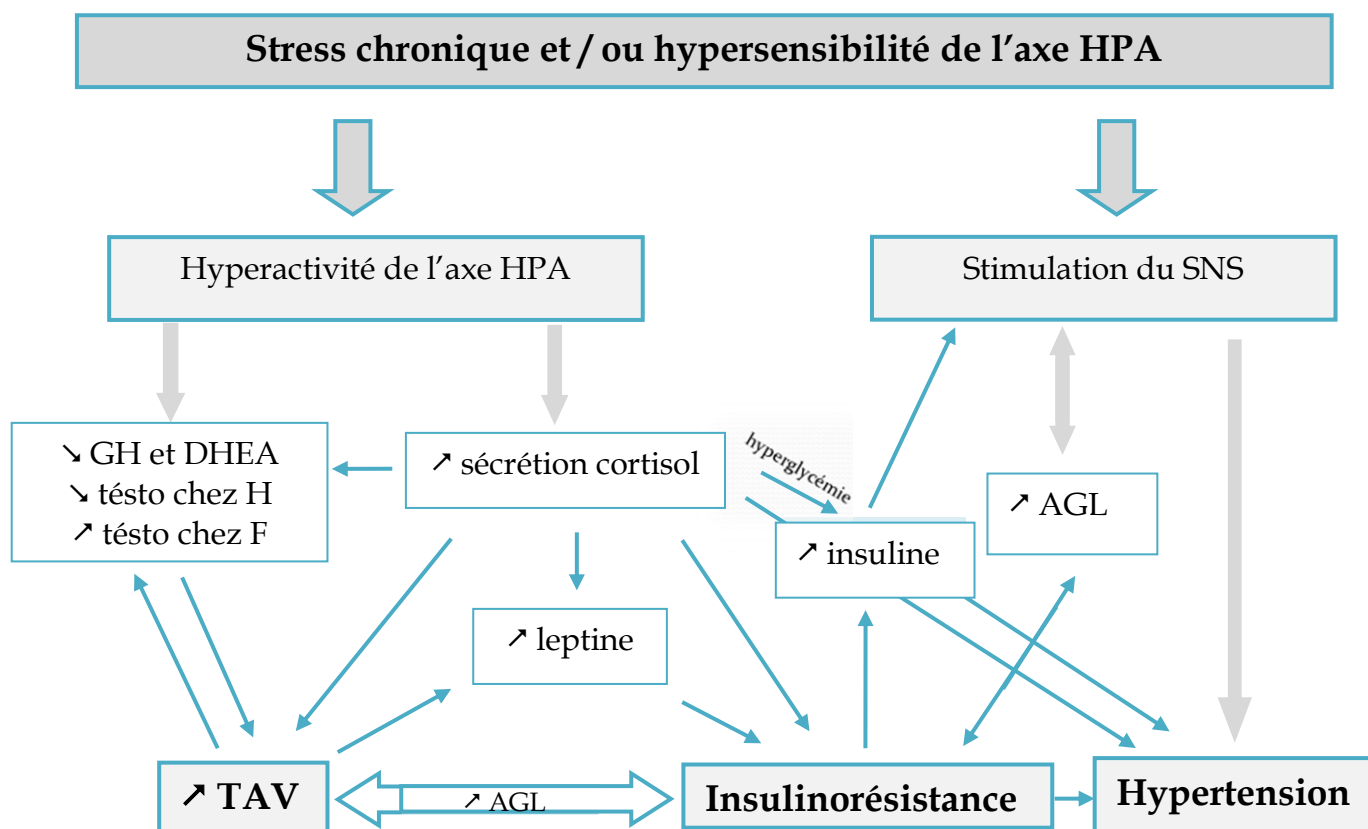
De plus, l'altération de l'axe HPA serait susceptible d'engendrer une altération du taux de déhydroepiandrosterone (DHEA) chez les personnes obèses viscérales. Selon la revue de la littérature de Tchernof et Labrie (2004), **les personnes présentant une obésité viscérale auraient un faible taux de DHEA.** Par contre, la relation entre l'adiposité viscérale et sa version sulfatée, la DHEA-S apparaît moins clairement dans la littérature en raison de nombreux résultats contradictoires. Ces hormones sont des androgènes surrénaliens inactifs dont toutes les fonctions dans l'organisme sont encore mal connues. Elles semblent être impliquées dans le métabolisme de la testostérone. Le mécanisme exact de l'altération de la DHEA chez les personnes atteintes d'obésité viscérale est encore mal connu. Elles pourraient être la conséquence directe du stress ou indirecte via les altérations de la testostérone. Cependant le rôle de la DHEA comme précurseur de la testostérone pourrait expliquer l'implication de ce facteur dans l'accumulation de graisse viscérale (Tchernof et Labrie 2004).

Selon Björntorp (2000), les hypothèses actuelles suggèrent que l'obésité abdominale pourrait plutôt s'expliquer par le déséquilibre dans la cosécrétion cortisol-GH-testostérone que par la seule hypersécrétion de cortisol. Cependant, cette hypothèse, donnant une base neuroendocrinienne au développement de l'obésité viscérale doit être confirmée. Il apparaît que ce déséquilibre pourrait être aussi impliqué dans la pathogénèse des autres composantes du Smet (schéma 6). L'implication de l'excès de glucocorticoïdes dans la pathogénèse de l'insulinorésistance, de l'hypertension ou encore de la dyslipidémie a été largement illustrée (Andrews et Walker 1999, Withworth et coll. 2005). De plus, les glucocorticoïdes pourraient jouer un rôle indirect sur ces paramètres en stimulant la production de leptine (Berneis et coll. 1996). En effet, des concentrations élevées de leptine pourraient être pro-athérogène et à l'origine de l'insulinorésistance (Tamer

et coll. 2002, Gomez-Merino et coll. 2004). Actuellement les mécanismes exacts impliquant la GH, la testostérone et la DHEA/DHEA-S dans le Smet ne sont pas parfaitement élucidés. Cependant, la diminution de l'insulinorésistance, des TGY et de la PA diastolique lors d'un traitement de GH chez les personnes obèses suggère l'importance de cette hormone dans ces altérations (Johannsson et coll. 1997, Franco et coll. 2005). De même, en dépit des contradictions trouvées dans la littérature, selon la revue de la littérature de Pasquali (2006) les altérations des androgènes chez les personnes obèses sembleraient être associées aux diverses composantes du Smet et à un risque élevé d'accidents cardiovasculaires. Par contre, les résultats des études reliant la DHEA et DHEA-S avec le profil lipidique et les maladies cardiovasculaires ne permettent pas de retrouver de liens certains, même si cette relation semble être plus corrélée chez les hommes obèses que chez les femmes obèses. La DHEA et la DHEA-S sembleraient tout de même être impliquées directement dans l'insulinorésistance (Tchernof et Labrie 2004).

Ainsi, l'altération de l'axe HPA pourrait expliquer la genèse de l'obésité viscérale tout comme les altérations associées à ce morphotype. Cependant, les diverses dégradations de l'axe HPA à la fois au niveau central et périphérique, tout comme ses multiples interactions nécessitent de plus amples recherches afin d'éclaircir le phénomène exact à l'origine de l'obésité viscérale. D'autant plus, que les modifications de certaines concentrations hormonales peuvent certes s'expliquer par l'altération de l'axe HPA, mais aussi via l'excès de tissu adipeux, devenant ainsi la conséquence et non la cause de l'obésité. En effet, d'après plusieurs études, l'élévation des AGL, de la leptine ou d'enzymes catabolisantes engendrée par l'excès de tissu adipeux pourrait expliquer la diminution de la GH, de la testostérone et de la DHEA (Gertner 1992, Pontiroli et coll. 1996, Casanueva et Dieguez 1998, Maccario et coll. 2002, Mai et coll. 2006, Blouin et coll. 2007). Ainsi, l'implication des différentes hormones dans l'obésité et le Smet reste donc à clarifier.

Schéma 6 : Implication du stress dans l'obésité viscérale et ses complications hormonales et métaboliques (inspirée de Björntorp 2004)



TAV = Tissu Adipeux Viscéral ; AGL = Acides Gras Libres ; GH = hormone de croissance ; DHEA = Dehydroépiandrosterone ; SNS = Système Nerveux Sympathique ; HPA = Hypothalamo-hypophyso-surrénalien ; H = Homme ; F = Femme ; testo = testostérone.

1.5 Traitements du syndrome métabolique

La prise en charge du Smet vise à réduire les composants du Smet et par voies de conséquences les risques d'apparition d'accidents cardiovasculaires et/ou de DT2. Elle peut se faire de manière globale en modifiant les habitudes de vie ou bien de manière plus spécifique en intervenant sur différents composants du Smet à l'aide de médicaments.

1.5.1 Modifications des habitudes de vie

Il est conseillé aux personnes atteintes du Smet de modifier leurs habitudes de vie. Un régime alimentaire sain et la reprise d'une activité physique régulière sont des solutions efficaces pour le traitement du Smet (Anderssen et coll. 2007). Concernant **le régime alimentaire**, la déclaration scientifique de l'AHA sur la prise en charge du Smet propose d'adopter en plus de la restriction calorique totale qui permet de réduire la MG, un régime alimentaire de meilleure qualité pour réduire les effets athérogènes de certains aliments (Grundy et coll. 2005). Celui-ci devra avoir une faible teneur en acide gras trans, en sodium, en sucres simples et contenir davantage de légumes, de grains entiers et de fruits.

L'activité physique régulière constitue un moyen thérapeutique à part entière du Smet. En effet, plusieurs études ont montré qu'elle pouvait améliorer la plupart des composants du Smet (Katzmarzyk et coll. 2003, Anderssen et coll. 2007, Roussel et coll. 2009). Ce constat sera abordé plus particulièrement dans le chapitre 2. Cependant, cette amélioration apparaît sous certaines conditions. En effet, les modalités d'entraînement (intensité, durée, fréquence) sont des paramètres importants à considérer lors de la prescription de l'activité physique puisqu'elles vont déterminer l'importance des bénéfices. Les recommandations pour le traitement du Smet doivent être fixées en fonction des possibilités de la personne et des objectifs recherchés. En tenant compte de ces impératifs, plusieurs modalités d'entraînement paraissent justifiées (tableau 6).

L'intérêt principal de la pratique d'une activité physique est dans la régularité et la continuité. La littérature disponible chez les personnes obèses et diabétiques de type 2 nous montre que plus le programme de prise en charge est long, meilleures sont les bénéfices sur la perte de tissu adipeux et sur le contrôle glycémique (Hammer et coll. 1989, Tokmakidis et coll. 2004, Ozcelik et coll. 2006). Néanmoins, nous ignorons à partir de quelle durée de programme d'intervention les bénéfices se font ressentir. Les dernières recommandations pour ***la perte de poids*** de l'American College of Sports Medicine (ACSM) rédigées par Donnelly et coll. (2009) suggèrent qu'une activité physique régulière de 150 à 250 minutes par

semaine à intensité modérée engendre une perte de poids modeste. Si pour cette quantité d'activité physique un régime modéré est associé, la perte de poids sera améliorée. Une quantité d'activité physique supérieure à 250 minutes par semaine à intensité modérée est nécessaire pour entraîner une perte de poids significative. Par contre, la quantité optimale d'activité physique pour *améliorer les autres composantes du Smet (insulinorésistance, hypertension, dyslipidémie)* apparaît être moins importante que celle nécessaire à une diminution du poids. L'amélioration de chacun de ces paramètres suit une courbe dose/réponse différente, c'est pourquoi il n'est pas évident d'établir une quantité idéale d'activité physique pour améliorer la santé des personnes atteintes du Smet. Sachant, qu'aucune recommandation spécifique à cette population n'existe, celles proposées par l'ACSM et l'AHA s'adressant aux personnes diabétiques ou hypertendues ou encore celles s'adressant à la population générale peu active peuvent être une bonne alternative en fonction des objectifs recherchés (amélioration de la pathologie chronique ou diminution du risque d'en développer une) (Albright et coll. 2000, Sigal et coll. 2006, Haskell et coll. 2007). Par exemple, pour éviter l'apparition de maladies cardiovasculaires ou chroniques chez l'adulte, l'ACSM et l'AHA recommandent une activité physique de type aérobie d'intensité modérée pendant une durée minimale de 30 minutes 5 jours par semaine ou une activité de type aérobie d'intensité élevée pendant une durée minimale de 20 minutes 3 jours par semaine. Ces recommandations parlent d'une intensité modérée sans donner de chiffres exacts. En effet, *l'intensité* à laquelle doit être réalisée l'activité physique est peu codifiée, pourtant c'est un paramètre primordial. Les données de la littérature, ainsi que les recommandations proposent des intensités allant de 40% à 85% de la $\dot{V}O_2$ pic ou de la FC pic (Albright et coll. 2000, Sigal et coll. 2006, Haskell et coll. 2007, tableau 6). L'équipe de Montpellier propose même de cibler l'intensité de l'exercice au point d'oxydation maximal des lipides (Lipoxmax⁵) (Dumortier et coll. 2003). De ce fait, plusieurs études ont évalué l'impact de différentes intensités d'entraînement chez les personnes obèses et/ou diabétiques de type 2 (tableau 6). Ces études ont conclu que l'intensité de l'exercice ne semblaient pas influencer la

⁵ = point d'oxydation maximale des lipides (<http://www.lipoxmax.fr/>)

perte de tissu adipeux chez les personnes obèses ou diabétiques de type 2 (Ballor et coll. 1990, Van Aggel-Leijssen et coll. 2002, Hansen et coll. 2009) et affecter le contrôle glycémique chez les personnes obèses ou avec un DT2 (Houmard et coll. 2004, Hansen et coll. 2009). Par contre, selon Irving et coll. (2008) chez les personnes atteintes d'un Smet, une intensité d'entraînement supérieure au seuil lactique provoquerait une diminution du tissu adipeux, du poids et du tour de taille contrairement à une intensité sous le seuil lactique. De plus, Johnson et coll. (2007) trouvent une amélioration supérieure de l'insulinosensibilité suite à un entraînement de faible intensité (40-55% vs 65-85% de la $\dot{V} O_2$ pic) chez les personnes atteintes d'un Smet et aucune différence significative avec celui de quantité supérieure (19km à 40-55% vs 32km à 65-85% de la $\dot{V} O_2$ pic). Par ailleurs, d'après Carré (2002) et Irving et coll. (2008) les améliorations de la PA s'observent essentiellement après un programme d'activités physiques aérobies d'intensité modérée. Cependant, d'après plusieurs études les modalités de l'activité physique (intensité, fréquence, durée) ne semblent pas prédire les réponses de la PA (Whelton et coll. 2002, Cornelissen et Fagard 2005, Fagard 2005). Tous les types d'activité physique seraient donc efficaces pour réduire la PA d'après Whelton et coll. (2002). Concernant l'évolution des paramètres lipidiques, l'intensité ne semble pas clairement influencer leur amélioration. En effet, Hansen et coll. (2009) trouvent chez les personnes obèses une diminution des LDL-C quelle que soit l'intensité (50 vs 75% de la $\dot{V} O_2$ pic) et Ivring et coll. (2008) ne montrent aucun effet des deux différentes intensités d'entraînement sur les taux de TGY et d'HDL-C chez les personnes atteintes d'un Smet. Par contre, Johnson et coll. (2007) mettent en avant qu'une intensité modérée (40-55% vs 65-85% de la $\dot{V} O_2$ pic) diminuerait davantage les TGY chez les personnes atteintes du Smet. De plus, leurs résultats montrent qu'une quantité d'entraînement supérieure permettrait une augmentation plus importante des HDL-C (19km à 40-55% de la $\dot{V} O_2$ pic vs 32km à 65-85% de la $\dot{V} O_2$ pic). Ainsi, il est encore difficile de connaître les effets de l'intensité d'un programme d'entraînement sur les composantes du Smet puisque comme nous

venons de le voir les études sont peu nombreuses et en désaccord entre les personnes atteintes d'un Smet et les personnes obèses et/ou diabétiques de type 2. Par ailleurs, il est important de noter qu'une intensité initiale élevée (65-75% vs 45-55% de la FC de réserve) entraînerait une moindre adhérence au programme d'activité physique chez des adultes sédentaires (Perri et coll. 2002). De plus, il est conseillé de débiter par des intensités modérées lors de la reprise d'une activité physique régulière. L'entraînement en intervalle, caractérisé par l'alternance de courtes sessions d'intensité élevée (80-100% $\dot{V} O_2$ pic) et faible (50-60% $\dot{V} O_2$ pic) permet justement de proposer des charges de travail difficilement réalisables en continu, tout en rendant l'entraînement moins monotone. C'est pourquoi, un nombre grandissant d'études s'intéresse à ses effets. Cependant, il peut être moins bien toléré par les patients et à l'origine de plus de blessures (Tjønnå et coll. 2008). Ce mode d'entraînement ne semble pas provoquer de perte de tissu adipeux supplémentaire ou modifier davantage la PA chez les personnes obèses ou atteintes du Smet (Schjerve et coll. 2002, Tjønnå et coll. 2008). Par contre, il améliorerait de manière plus significative l'insulinosensibilité, le taux de HDL-C et la $\dot{V} O_2$ pic des personnes atteintes du Smet (Tjønnå et coll. 2008). Des études comparatives supplémentaires s'avèrent toutefois nécessaires pour mieux connaître ses effets bénéfiques chez les personnes obèses et/ou diabétiques de type 2 ou atteintes du Smet.

Pour conclure, la prescription d'un entraînement optimal est actuellement difficile chez les personnes atteintes d'un Smet. Une faible quantité d'activité physique régulière suffirait pour diminuer les composantes du Smet (Roussel et coll. (3x/sem. 45min à 60% de la FC pic) Johnson et coll. (19 km/sem. à 40-55% de la $\dot{V} O_2$ pic)). Toutefois, une quantité plus importante entraînerait des bénéfices supplémentaires chez les personnes atteintes du Smet (Johnson et coll. (32 km/sem. à 65-85% de la $\dot{V} O_2$ pic)).

Tableau 6 : Comparaison des modalités d'entraînement chez les personnes obèses et/ou diabétiques de type 2 ou atteintes d'un syndrome métabolique.

Auteurs (date)	Sujets	Age (ans)	Protocole du réentraînement à l'effort	Effet du programme d'activité physique
Hansen et coll. (2009)	DT2 Ob H: 25 G1, 25 G2	59	6 mois 3x/sem. : G1 : 55 min à 50% $\dot{V} O_2$ pic G2 : 40 min à 75% $\dot{V} O_2$ pic	↘ Poids, HbA1c, LDL-C et ↗ $\dot{V} O_2$ pic = G1/G2
Tjønnna et coll. (2008)	Smet HF: 9 C, 8G1 11G2	52	16 semaines 3x/sem. volume = entre G1 et G2 : G1 = 47 min à 70% FC max G2 = 10min à 70% + 4 x (4 min à 90% + 3 min à 70% FC max)	↘ Poids, TT et PA = G1/G2 ↗ VO_2 pic, HDL-C et insulino-résistance > G2
Irving et coll. (2008)	Smet F: 7 C 11 G1 9 G2	51	16 sem. : durée 300 à 400 Kcal/sem. G1 : 5 fois/sem., intensité < SL G2 : 3 fois/sem. intensité entre SL et $\dot{V} O_2$ pic + 2 fois/sem. intensité < SL	G1 : ↘ PA G2 : ↗ VO_2 pic > G1 G2 : ↘ TT, MG, poids, IMC G1 et G2 : → HDL-C, TGY
Johnson et coll. (2007)	Smet H F: 61 C, 50 G1 55 G2, 61G3	53	8 mois : G1 : 19km/sem. 40-55% $\dot{V} O_2$ pic (170 min) G2 : 19km/sem. 65-85% $\dot{V} O_2$ pic (115 min) G3 : 32km/sem. 65-85% $\dot{V} O_2$ pic (170 min)	↘ Smet G1 < G3 G2 : ↘ Smet (p=0,07) G1 : ↗ insulino-sensibilité, TGY > G2 G3 : ↘ HDL-C pas dans G1 et G2
Ozcelik et coll. (2006)	12 Ob F	39	4 vs 8 sem. : seuil ventilatoire 2	↘ TA > avec le temps
Houmard et coll. (2004)	154 Ob HF	52	6 mois : G1 : 19km/sem. 40-55% $\dot{V} O_2$ pic (170 min) G2 : 19km/sem. 65-85% $\dot{V} O_2$ pic (115 min) G3 : 32km/sem. 65-85% $\dot{V} O_2$ pic (170 min)	G1 + G3 ↗ insulino-sensibilité > G2
Tokmakidis et coll. (2004)	9 DT2 F	55	4 vs 16 sem. : 2 sessions force + 2 sessions 70-80% FC pic	↘ contrôle glycémique > avec le temps
Schjerve et coll. (2002)	Ob HF: 13 G1, 14 G2	45	12 semaines : 3 x/sem. isocalorique : G1 : 60-70% FC max G2 : IT 80-95%	↘ TA = G1/G2
Van Aggel-Leijssen et coll. (2002)	Ob H: 12G1, 12G2	41	12 sem. 3x/sem. : G1 : 57 min à 40% $\dot{V} O_2$ pic G2 : 32 min à 70% $\dot{V} O_2$ pic	↘ TA = G1/G2
Ballor et coll. (1990)	Ob F: G1 14, G2 13	?	8 sem. 3x/sem. : G1 : 50 min à 40-50% $\dot{V} O_2$ pic G2 : 25 min à 80-90% $\dot{V} O_2$ pic	↘ poids, MG = G1/G2
Hammer et			4 vs 8 vs 12 sem. : régime + exercice	

Ob = Obèse ; DT2= Diabète de Type 2 ; Smet = syndrome métabolique ; C = Contrôle ; H = Homme ; F = femme ↗ = augmentation ; ↘ = diminution ; → = maintien ; MG = Masse Grasse ; G = Groupe ; HbA1c = Hémoglobine glyquée ; $\dot{V} O_2$ = Consommation d'oxygène; max = maximal ; FC = Fréquence Cardiaque, IT = Interval Training ; TA = Tissu Adipeux ; TT = Tour de Taille ; HDL-C =High Density Protein Cholesterol ; TGY = Triglycérides ; SL = Seuil Lactique ; sem. = semaine.

1.5.2 Prise médicamenteuse

En plus des mesures hygiéno-diététiques, chaque facteur du Smet peut être contrôlé par un traitement médicamenteux spécifique. Par exemple, l'insulinorésistance peut être traitée par le metformine (biguanide hypoglycémiant), qui augmente l'utilisation et le stockage du glucose par les muscles, diminue la production hépatique de glucose et ralentit l'absorption intestinale du glucose. Knowler et coll. 2002 ont montré que ce traitement permettait de réduire l'incidence du DT2. D'autres médicaments peuvent être aussi prescrits pour des composants du Smet comme pour l'hypertension ou encore la dyslipidémie, cependant les médicaments ciblant l'obésité et l'insulinorésistance sont considérés comme les thérapies les plus prometteuses pour ce syndrome. En effet, certains de ces médicaments ont une action étendue à plusieurs composants du Smet. Par exemple, les sensibilisateurs à l'insuline de la classe des thiazolidinediones (Actos®, Avandia®) exercent leurs effets par l'activation des récepteurs gamma, exprimée à des taux élevés dans le tissu adipeux, jouant un rôle important dans la différenciation des adipocytes, le stockage des lipides et l'homéostasie du glucose (Takahashi et coll. 2006). Ils aident ainsi l'organisme, en rendant les cellules plus sensibles à l'insuline et en améliorant le profil lipidique. Bien que cette classe de médicaments soit actuellement prescrite aux patients diabétiques, son mécanisme d'action et son impact potentiel sur les paramètres cardiovasculaires en font un médicament potentiellement intéressant pour les patients atteints du Smet. Le médicament Rimonabant Acomplia®, en provoquant une diminution de la faim et de la lipogenèse paraissait aussi intéressant pour les patients atteints du Smet puisqu'il agissait sur les différents composants du Smet. En effet, plusieurs études randomisées, connus collectivement sous le nom de Rimonabant In Obesity (RIO) ont rapporté une réduction importante du poids corporel, du tour de taille, de l'insulinorésistance, des TG, des LDL petites et denses, de la tension artérielle, et une augmentation des HDL-C et de l'adiponectine chez les personnes diabétique ou non diabétiques, obèse ou en surpoids prenant ce traitement en continu (Scheen et Paquot 2009). Bien que ces résultats fussent

prometteurs, ce médicament a été retiré de la commercialisation puisque des troubles dépressifs parfois sévères sont survenus lors des études. Le rapport bénéfice/risque de ce médicament est désormais considéré comme défavorable dans le traitement des patients obèses.

La modification des habitudes de vie sera préférée à la prise de médicaments dans un premier temps. Malheureusement, cette prise en charge peut s'avérer insuffisante pour normaliser les risques cardiovasculaires et de DT2 chez certaines personnes, justifiant la proposition d'un traitement médicamenteux supplémentaire. Cependant, il n'existe actuellement aucun médicament scientifiquement approuvé, capable de réduire tous les risques du Smet sur le long terme.

1.6 Conclusion

Les composants du Smet sont associés différemment en fonction des personnes. Cette grande hétérogénéité dans la manifestation du Smet pourrait s'expliquer en partie par les différentes susceptibilités génétiques à développer les composantes du Smet. De plus, ces inégalités génétiques pourraient apparaître plus ou moins précocement en fonction des modes de vie de chacun. Ainsi, la voie d'entrée dans le Smet pourrait emprunter des chemins différents en fonction des personnes pour finalement aboutir à un même syndrome, engendré par des réactions hormonales et métaboliques complexes (schéma 3). Il est actuellement difficile d'expliquer clairement les différentes interactions entre tous les composants du Smet. Ce manque de connaissances sur la physiopathologie du Smet, associé à l'absence de consensus sur sa définition a engendré de nombreuses remises en question de ce syndrome (Kahn et coll. 2005). Pourtant, il s'agit bien d'un moyen d'alerte précoce pour traiter les patients atteints d'anomalies même modérées. Ainsi, la prise en charge de ce syndrome permettrait d'éviter l'apparition d'un panel de maladies chroniques et de prévenir les complications. Nous nous intéresserons tout particulièrement à l'activité physique, composante intégrante de la prise en charge du Smet.

Chapitre 2

Activité physique et syndrome métabolique

2.1 Définition

L'activité physique se définit comme tout mouvement du corps produit par la contraction du muscle squelettique élevant la dépense énergétique au dessus du niveau basal (U.S. Department of Health 1996). Ses principales caractéristiques sont l'intensité, la durée, la fréquence et le contexte dans lequel elle est pratiquée. Elle comprend les activités professionnelles, les activités liées aux tâches ménagères, les activités de loisirs (incluant les activités sportives) et les activités de la vie courante (déplacements,...). A l'inverse, l'inactivité physique est à peu près égale au métabolisme énergétique de repos (Dietz 1996). Il est maintenant reconnu que l'activité physique et la sédentarité sont deux dimensions différentes et indépendantes. En effet, la sédentarité ne représente pas seulement une activité physique faible ou nulle, mais correspond à des occupations spécifiques dont la dépense énergétique est proche de la dépense de repos, telle que regarder la télévision, travailler sur ordinateur, lire... Le temps passé devant un écran (télévision, jeux vidéo, ordinateur...) est actuellement l'indicateur de sédentarité le plus utilisé.

Chez l'adulte, il est bien établi que la pratique régulière d'une activité physique est associée à des bénéfices en termes de santé, que nous allons en partie détaillés dans les pages suivantes. A l'inverse, la sédentarité est associée à un taux de mortalité plus élevée et au risque de développer différentes pathologies comme le DT2, l'obésité, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires... (Expertise collective Inserm 2008).

2.2 Effets de l'activité physique sur les altérations physiologiques du syndrome métabolique

De manière générale, l'activité physique permet de réduire la prévalence du Smet. En effet, selon l'étude de Katzmarzyk et coll. (2003) la prévalence du Smet dans une population de 621 personnes sédentaires des deux sexes (17-65 ans) a diminué de 30,5% suite à un programme d'activité physique régulier. Plus exactement suite à ce programme, 43% des personnes atteintes du Smet avaient une diminution des TGY, 16% une augmentation des HDL-C, 38% une diminution de la pression artérielle, 9% une diminution de la glycémie et 28% une diminution du tour de taille. Peu d'études comme celle-ci ont étudié les effets de l'activité physique sur toutes les composantes du Smet. C'est pourquoi, nous allons étudier séparément l'effet de l'activité physique régulière sur les différentes altérations retrouvées chez les personnes atteintes du Smet.

2.2.1 Effets de l'activité physique sur l'obésité abdominale

De nombreuses études ont discuté l'efficacité de l'activité physique régulière associée ou non à un régime dans la réduction du poids de corps et de la MG chez la personne obèse. Il convient alors de différencier le rôle de l'activité physique seule à celui de l'activité physique associée à un régime alimentaire.

a- Rôle de l'activité physique seule

D'après plusieurs revues de la littérature et méta-analyses, l'effet principal de l'activité physique seule porte sur le maintien de poids plutôt que sur la perte de poids (Keim et coll. 1990, Ballor et Keesey 1991, Garrow et Summerbell 1995, Wilmore 1996, Miller et coll. 1997, Wing 1999, Catenacci et Wyatt 2007). En effet, la majorité des études trouvent une perte de poids se situant entre 1 et 3 kg (Catenacci Wyatt 2007). Cependant, l'étude de l'effet de la quantité d'activité physique sur le poids nous montre qu'il existe une relation dose-effet. Ainsi, plusieurs travaux ayant utilisé des quantités différentes d'activités physiques chez les personnes

obèses ont trouvé une perte de poids supérieure pour les quantités d'activité physique les plus importantes (Lee et coll. 1994, Slentz et coll. 2004, Irving et coll. 2008). Les pertes de poids modestes pourraient donc être la cause d'une trop faible quantité d'exercice. La quantité ou bien le nombre de calories dépensées et non l'intensité de l'exercice physique semble être l'élément primordial pour engendrer une perte de poids. L'étude de Ross et coll. (2000) illustre parfaitement ce propos en comparant l'effet d'une activité physique seule engendrant une dépense énergétique de 700 kcal/jour et d'un régime alimentaire seul à l'origine d'une diminution des apports énergétiques de 700 kcal/jour. Une perte de poids d'environ 7,5 kg est retrouvée dans les deux groupes. Néanmoins, la réalisation d'une quantité d'activité physique suffisante pour perdre du poids peut s'avérer difficilement réalisable chez certaines personnes obèses, étant donné leur déconditionnement physique à l'effort (Perez-Martin et coll. 2002). De plus, la perte de MG totale suit la même tendance (dose/effet) que la perte de poids lors de la pratique d'une activité physique régulière (Lee et coll. 1994, Slentz et coll. 2004, Irving et coll. 2008).

L'une des composantes du Smet étant l'obésité abdominale, il devient alors essentiel de s'intéresser plus particulièrement aux effets de l'activité physique sur la MG abdominale. Des diminutions significatives du tour de taille, de la MG Viscérale (MGV) et de la MG abdominale sous cutanée ont été retrouvées par diverses études lors d'un programme d'activité physique engendrant une perte de poids chez les personnes obèses et chez des personnes atteintes du Smet (Ross et coll. 2000, 2004, Donnelly et coll. 2003, Dumortier et coll. 2003, Katzmarzyk et coll. 2003, Slentz et coll. 2004, Johnson et coll. 2007, Irving et coll. 2008, Christiansen et coll. 2009, Roussel et coll. 2009). L'absence de perte de poids ou une diminution très modeste de celui-ci suite à un programme d'activité physique induirait aussi des modifications du tour de taille, de la MG abdominale et de la MGV (Ross et coll. 2000, 2004, Donnelly et coll. 2003, Irwin et coll. 2003, Giannopoulou et coll. 2005, Lee et coll. 2005, Stewart et coll. 2005). Ainsi, une activité physique régulière peut engendrer des modifications de la composition corporelle sans nécessairement induire une perte de poids significative. Par ailleurs, l'activité physique semblerait

engendrer une perte de MGV supérieure à celle de la MG sous cutanée (Ross et coll. 1996, 2000, Mourier et coll. 1997, Giannopoulou et coll. 2005, Lee et coll. 2005, Christiansen et coll. 2009). Cette réduction préférentielle de la MGV pourrait s'expliquer par la plus forte sensibilité des adipocytes viscéraux aux stimulations lipolytiques des catécholamines secrétées lors de l'exercice comparativement aux adipocytes sous cutanées abdominaux et fémoraux (Fried et coll. 1993). Une autre hypothèse pour expliquer ce constat serait l'effet positif de l'exercice physique sur l'axe HPA entraînant une réduction du TAV grâce à l'amélioration du turnover du cortisol (Christiansen et coll. 2009).

b- Rôle de l'activité physique associée à un régime

Lorsque l'activité physique est associée à un régime alimentaire elle permettrait de potentialiser la perte de poids et de MG abdominale (Keim et coll. 1990, Ballor et Keesey 1991, Utter et coll. 1998, Wing 1999, Catenacci et Wyatt 2007). Dans ces conditions, l'absence ou les faibles augmentations de perte de poids ($\approx 1,5$ kg) retrouvées dans certaines études s'expliqueraient également par la faible quantité d'activité physique proposée (Catenacci et Wyatt 2007).

Les dépenses énergétiques induites par l'activité physique lorsqu'elles ne sont pas compensées par une prise alimentaire supérieure ou par une diminution de l'activité physique spontanée semblent pouvoir induire des pertes de poids. Cependant, la quantité d'activité physique réalisable par les personnes obèses ne peut induire qu'une perte de poids minime par rapport à la quantité de poids à perdre. L'association d'un régime semble donc nécessaire pour conduire à des pertes de poids plus importantes.

2.2.2 Effets de l'activité physique sur la glycémie à jeun et l'insulinorésistance

Les personnes atteintes du Smet sont susceptibles de présenter une glycémie à jeun élevée, une insulinorésistance voire même un DT2. Les modifications de la composition corporelle obtenues à la suite d'un régime et/ou d'une pratique

régulière d'activité physique sont incontestablement bénéfiques au métabolisme glucidique. Cependant, en l'absence de ces modifications, l'activité physique semble aussi pouvoir jouer un rôle important.

a- Rôle de l'activité physique sans perte de poids associée

L'activité physique régulière permettrait d'améliorer certaines altérations du métabolisme glucidique retrouvées chez les personnes atteintes du Smet (Dumortier et coll. 2003) grâce à plusieurs mécanismes bien distincts. Tout d'abord, elle permettrait d'augmenter le contenu, la transcription et le nombre de récepteurs de GLUT-4 (Perseghin et coll. 1996, Kennedy et coll. 1999, Kim et coll. 2004) entraînant ainsi une meilleure captation du glucose par la voie non insulino-dépendante. De plus, l'activité physique potentialiserait l'utilisation du glucose par la voie oxydative en augmentant le nombre, la taille des mitochondries, et l'activité de l'hexokinase (Mercier et coll. 1999). La formation de glycogène dans le muscle serait rétablie grâce à une amélioration de l'efficacité du glycogène synthase (Mercier et coll. 1999). Cette dernière amélioration est surtout marquée dans la période qui suit l'exercice et explique que le captage sanguin du glucose soit maintenu élevé plusieurs heures après l'arrêt de l'exercice. Enfin, l'activité physique entraînerait une augmentation de la capillarisation autour des fibres de type 1 très sensibles à l'action de l'insuline et grandes utilisatrices d'AGL, favorisant ainsi l'apport de substrats énergétiques et l'action de l'insuline (Kim et coll. 2004). Malheureusement, cinq jours d'inactivité réduisent très significativement l'augmentation de la sensibilité à l'insuline et le captage musculaire du glucose induit par la pratique d'une activité physique (Mercier et coll. 1999). L'intérêt de l'activité physique se situe donc dans la pratique régulière. **Ainsi, l'insulinorésistance et le taux de glucose à jeun peuvent être améliorés par la pratique régulière d'activité physique. Ces effets bénéfiques sur le métabolisme glucidique permettent d'expliquer l'amélioration du contrôle glycémique sur le long terme.**

Le paramètre utilisé pour évaluer le contrôle glycémique sur plusieurs mois est l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). Or d'après la méta-analyse de Boulé et coll. (2001),

portant sur 14 études cas contrôles, réalisées chez les personnes diabétiques de type 2, l'activité physique régulière réduit l'HbA_{1c} d'environ 0,66% sans perte de poids significative. De même, la méta-analyse de Snowling et Hopking (2006) détermine une diminution moyenne de 0,8% de l'HbA_{1c} suite à un entraînement en endurance et/ou en résistance engendrant des modifications de la composition corporelle, en se basant sur 27 études chez les personnes diabétiques de type 2.

b- Rôle de l'activité physique associée à une perte de poids

Les effets de l'activité physique sur le métabolisme glucidique peuvent aussi s'expliquer par la perte de poids et plus particulièrement par la perte de MG abdominale qu'elle peut engendrer. Effectivement, la perte de poids ou de MG abdominale engendrée par l'exercice physique régulier et/ou un régime alimentaire permettrait d'améliorer l'intolérance au glucose comme l'insulinorésistance chez les diabétiques de type 2 et les personnes obèses (Ross et coll. 2000, Dumortier et coll. 2003, Giannopoulou et coll. 2005, O'Leary et coll. 2006). De plus, la diminution du TAV sans perte de poids associée pourrait améliorer le taux de glucose à jeun et inverser l'insulinorésistance (Mourier et coll. 1997, Giannopoulou et coll. 2005).

L'activité physique régulière en favorisant le transport, la captation, l'utilisation du glucose par le muscle et en diminuant éventuellement la MG abdominale permet un meilleur contrôle glycémique, et pourrait ainsi limiter le développement du DT2 chez les personnes intolérantes au glucose.

2.2.3 Effets de l'activité physique sur la dyslipidémie

L'inactivité physique aurait des effets néfastes sur les concentrations des lipoprotéines (Slentz et coll. 2007). Malgré ce constat et la multiplication des études, des doutes persistent sur l'implication de l'activité physique dans l'amélioration du profil lipidique chez les personnes obèses et/ou diabétiques de type 2.

a- Rôle de l'activité physique sans perte de poids associée

Globalement, l'activité physique aurait un impact favorable sur les désordres lipidiques (HDL-C, LDL-C, TGY, VLDL) chez les adultes obèses et/ou diabétiques de type 2 et/ou dyslipidémiques (Tran et Weltman 1985, Kraus et coll. 2002, Kelley et coll. 2004, 2006, Slentz et coll. 2007, Camhi et coll. 2009). Par exemple, Hardman (1999) dans sa revue de la littérature portant sur les personnes dyslipidémiques obèses ou en surpoids, nous montre que l'activité physique induirait, par rapport aux contrôles, une diminution significative des TGY plasmatiques, du cholestérol total et du LDL-C et une augmentation du HDL-C. Ces effets bénéfiques pourraient s'expliquer d'après le même auteur par une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase, en partie liée à l'augmentation de la densité capillaire au niveau du muscle. Cependant, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'affirmer avec certitude si l'activité physique peut augmenter les faibles concentrations de HDL-C ou diminuer les concentrations élevées de TGY ou de LDL-C chez les personnes obèses ou en surpoids et/ou diabétiques de type 2 et/ou dyslipidémiques ou atteintes d'un Smet. En effet, les résultats dans la littérature sont contradictoires. Par exemple, contrairement à Hardman (1999) la méta-analyse de Kelley et coll. (2005), portant sur 13 études randomisées, réalisées chez les personnes obèses ou en surpoids met en avant uniquement une diminution significative des TGY chez cette population et aucune modification significative des autres paramètres lipidiques. De même, Stefanick (1999) conclut qu'il n'existe aucune évidence qui supporte chez les personnes minces ou obèses un rôle spécifique de l'exercice dans l'amélioration du taux des lipoprotéines. Etant donné que, Halverstadt et coll. (2003) concluent que le gène de la lipase endothéliale expliquerait la variabilité interindividuelle des réponses du HDL-C à l'exercice physique, nous pouvons supposer que les résultats contradictoires des différentes études pourraient en partie s'expliquer par les facteurs génétiques.

b- Rôle de l'activité physique associée à une perte de poids

La perte de poids et de MG provoquée par un régime ou un exercice physique engendre une amélioration du profil lipidique chez les personnes obèses ou atteintes d'un Smet (Wood et coll. 1988, Poobalan et coll. 2004, O'Leary et coll. 2006, Roussel et coll. 2009). Les conclusions de Tran et Weltman (1985) suggèrent que les réductions de cholestérol et de LDL-C sont plus importantes lorsque l'activité physique est combinée à une perte de poids. De plus, Wood et coll. (1991) trouvent que l'activité physique régulière chez les personnes en surpoids augmente l'amélioration des concentrations de lipoprotéines engendrée par un régime hypo lipidique. Enfin, Couillard et coll. (2001) étudient les réponses de nombreuses lipoprotéines suite à un entraînement aérobie de 20 semaines engendrant une perte de poids chez des hommes qu'ils catégorisent en fonction de leurs anomalies lipidiques. Ils démontrent que les hommes présentant une obésité abdominale, un taux élevé de TGY et un faible taux de HDL-C améliorent de manière plus significative leurs désordres lipidiques comparativement aux autres. Pour ce groupe, l'augmentation des HDL-C seraient essentiellement due à la diminution du tissu adipeux provoquée par le programme d'activité physique. Ainsi, chez des hommes dont les caractéristiques se rapprochent de celles du Smet, la perte de tissu adipeux semble être un élément essentiel à l'amélioration du profil lipidique. Cependant, ce constat n'est pas systématique puisque Dumortier et coll. (2003) et Irving et coll. (2008) ne trouvent aucune modification des HDL-C, LDL-C, et TGY chez les personnes atteintes du Smet suite à une diminution du TT et de la MG.

La pratique régulière d'une activité physique et la perte de poids semblent donc pouvoir engendrer ensemble ou séparément des effets bénéfiques sur le profil lipidique des personnes obèses et/ou diabétiques de type 2 et/ou dyslipidémiques ou atteintes du Smet. Cependant, au vu des contradictions retrouvées dans la littérature des études supplémentaires s'intéressant spécifiquement aux altérations quantitatives et qualitatives retrouvées dans le Smet sont à réaliser afin de mieux comprendre l'implication exacte de l'activité physique et de s'assurer de ses réels bienfaits.

2.2.4 Effets de l'activité physique sur l'hypertension

Les études épidémiologiques montrent une relation inverse entre le niveau d'activité physique et l'incidence de l'hypertension (Fagard 1999). Ce constat sous-entend que l'activité physique régulière entraînerait des effets bénéfiques sur la régulation de la PA. Cependant, des résultats contradictoires sont retrouvés dans la littérature. Il est donc difficile de se positionner clairement sur l'implication exacte de l'activité physique régulière dans l'amélioration de ce paramètre.

a- Rôle de l'activité physique sans perte de poids associée

De manière générale, l'activité physique régulière est reconnue pour ces effets bénéfiques sur la PA. En effet, diverses études trouvent une réduction, certes modérée mais significative de la PA de repos chez l'adulte sain ou obèse et/ou diabétique de type 2 et/ou hypertendu ou encore atteint du Smet (Kelley et McClellan 1994, Kokkinos et coll. 1995, Whelton et coll. 2002, Irving et coll. 2008). Par exemple, Whelton et coll. (2002) dans sa méta-analyse, portant sur 54 études randomisées, réalisée chez des personnes obèses ou non et normo ou hypertendues, trouve une réduction moyenne de 3.84 mm Hg pour la PA systolique et 2.58 mm Hg pour la PA diastolique. L'impact bénéfique de l'activité physique régulière sur la PA est davantage marqué chez les personnes hypertendues comparativement aux personnes normo-tendues (Cornelissen et Fagard 2005, Fagard 2005). A noter qu'une réduction de la PA n'est pas systématiquement retrouvée dans toutes les études. La variabilité des protocoles et des populations peut expliquer l'absence ou les modifications minimales de la PA retrouvées dans certaines études (Stewart et coll. 2005, Church et coll. 2007). Selon l'expertise collective de l'Inserm (2008) l'activité physique régulière réduirait aussi l'hypertension artérielle d'effort et permettrait de différer, voire de rendre inutile, le traitement médicamenteux d'une hypertension artérielle de diagnostic récent. Les mécanismes expliquant ces effets ne sont pas complètement connus. Cependant, plusieurs hypothèses peuvent expliquer les améliorations de la PA retrouvées avec la pratique d'activité physique régulière. Carré (2002) explique que ces bénéfices sont essentiellement liés à la

baisse des résistances périphériques par restitution d'une relaxation vasculaire endothélium dépendante efficace et à la baisse du tonus sympathique. Brown et coll. (1997) ont montré qu'un programme d'activité physique aérobique réduisait l'insulinorésistance et le taux d'insuline chez des personnes hypertendues. Or, comme nous l'avons vu précédemment, l'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie sembleraient impliquées dans l'hypertension. Leur amélioration suite à un programme d'activité physique régulière pourrait donc expliquer en partie la diminution de la PA.

b- Rôle de l'activité physique associée à une perte de poids

Les pertes de poids et de MG semblent jouer un rôle dans la diminution de la PA (Stewart et coll. 2005). En effet, Neter et coll. (2003) dans leur méta-analyse reportent une réduction de 0.92 mm Hg par kg perdu. La réduction du poids, aussi minime soit-elle constitue donc un élément essentiel du traitement de l'hypertension artérielle chez l'obèse. De plus, selon Fagard (1999, 2005) les effets modérés de l'activité physique seule sont plus nets lorsqu'une perte de poids est associée. Cependant, la méta-analyse de Whelton (2002) indique que la réduction de la PA n'est pas toujours associée à la modification de poids. En effet, la PA apparaît significativement réduite dans certaines études où les personnes ne perdent pas de poids. Ces résultats suggèrent donc que les effets de l'exercice aérobique peuvent être indépendants de la perte de poids.

Les effets bénéfiques de l'activité physique régulière s'expliqueraient par une action directe sur le contrôle de la PA et de façon indirecte grâce à la perte de poids qu'elle peut induire. Même si les résultats semblent parfois modestes, l'activité physique régulière reste tout de même bénéfique puisqu'une amélioration de 2 mm Hg entraînerait une réduction de 6% de la mortalité par accident cardiaque et de 4% de la mortalité attribuée aux maladies cardiovasculaires (Cornelissen et Fagard 2005). Il existe donc un réel intérêt de pratiquer de l'activité physique pour les personnes atteintes du Smet avec une tension élevée.

2.2.5 Effets de l'activité physique sur l'état prothrombotique et inflammatoire

D'après Panagiotakos et coll. (2005), les personnes pratiquant régulièrement de l'activité physique auraient une diminution de 29% du taux de CRP, de 20% du taux de $\text{TNF}\alpha$, de 32% du taux d'IL-6 et de 11% des fibrogènes comparativement aux personnes sédentaires. Ainsi, la pratique régulière d'activité physique serait susceptible d'entraîner des effets bénéfiques sur l'état thrombotique et inflammatoire chez l'adulte.

a- Etat prothrombotique

Contrairement à l'exercice physique aigu qui est thrombogène, la pratique régulière d'activité physique améliorerait les capacités de fibrinolyse par une baisse de l'agrégation plaquettaire et de PAI-1 dans la population générale comme chez les personnes obèses présentant ou non un Smet (Shephard 2002, Cicero et coll. 2009). De plus, selon Imhof et Koenig (2001) de nombreuses études trouvent une relation inverse entre le niveau d'activité physique et le taux plasmatique de fibrinogène. Enfin, la baisse de la viscosité du sang retrouvée suite à une pratique régulière d'activité physique pourrait aussi expliquer la diminution de l'état prothrombotique (Shepard 2002).

b- Etat pro-inflammatoire

L'activité physique régulière en général est associée à une amélioration de l'état inflammatoire (IL6, $\text{TNF}\alpha$, CRP). Cependant, les études chez les personnes atteintes du Smet ou d'obésité et/ou de DT2 sont assez contradictoires. Pour les CRP, Cicero et coll. (2009) trouvent une diminution de ce paramètre chez 80 personnes en surpoids hypertendues avec ou sans Smet suite à 3 mois de régime suivi de deux phases de 52 jours d'activité physique régulière (correspondant respectivement à une dépense énergétique de 3 Metabolic Equivalent Tasks (MET) et 6 MET par semaine). Kadoglou et coll. (2007) présentent le même résultat en

proposant à 60 personnes diabétiques de type 2 en surpoids un entraînement physique de 6 mois (4 fois par semaine, 45 à 60 minutes d'exercice aérobie à 50-75% $\dot{V} O_2$ pic). Alors que, Zoppini et coll. (2006) ne retrouvent pas d'amélioration du CRP et du poids corporel chez 16 personnes en surpoids sédentaires et diabétiques de type 2 suite à 6 mois d'entraînement aérobie (2 fois 1h10 par semaine à 50-70% de la FC de réserve). De même, Dekker et coll. (2007) ne montrent aucune amélioration du CRP chez 16 hommes obèses présentant ou non un DT2, suite à 3 mois d'exercice aérobie de 60 minutes, cinq fois par semaine. Dans cette même étude, les auteurs notent une augmentation de l'IL-6 associée à une diminution du tour de taille mais pas du poids corporel. Ce résultat n'est pas retrouvé par Polak et coll. (2006) suite à un programme d'activité physique aérobie de 12 semaines (50% de la $\dot{V} O_2$ max. 5 fois par semaine) entraînant une perte de poids, chez 35 femmes obèses pré ménopausées.

Pour le TNF α , Kadoglou et coll. (2007) montrent une augmentation de ce paramètre après la pratique d'une activité physique régulière. A l'inverse, aucune modification du TNF α n'est retrouvée par Zoppini et coll. (2006) chez les diabétiques de type 2 en surpoids et par O'Leary et coll. (2006) chez les personnes obèses âgées suite à un programme aérobie d'activité physique entraînant une perte de poids. Sachant qu'un taux élevé de TNF α est associé à l'insulinorésistance (Kroder et coll. 1996), ces résultats sont logiques pour Zoppini et coll. (2006) puisqu'ils ne trouvent aucune amélioration de l' HbA1c mais surprenants pour O'Leary et coll. (2006) puisqu'ils notent une amélioration de l'insulinorésistance. Cependant, ils n'excluent pas la possibilité d'un changement local de la sécrétion de TNF α .

La variabilité des protocoles utilisés (durée, programme d'activité physique, population, perte de poids) est sans doute à l'origine du manque de cohérence dans les résultats. Balducci et coll. (2009) illustrent bien ce propos en étudiant sur une année les effets de différentes intensités d'exercices physiques sur les marqueurs inflammatoires chez 80 personnes présentant un Smet. En effet, ils montrent une réduction des marqueurs d'inflammation (CRP, IL6, TNF α) dans les groupes pratiquant une activité physique plus intense et cela indépendamment de la perte

de poids. Ainsi, l'efficacité de l'activité physique s'inscrit dans la durée, l'intensité et la fréquence de la pratique.

Chez les personnes présentant un Smet ou uniquement quelques composantes du Smet, il semblerait que l'activité physique régulière ait des effets bénéfiques sur les marqueurs de l'inflammation indépendamment de la perte de poids et sous réserve d'une quantité d'activité physique suffisante.

2.2.6 Effets de l'activité physique sur les désordres endocriniens

Des altérations endocriniennes existent comme nous l'avons vu précédemment chez les personnes atteintes du Smet et en particulier chez celles présentant une obésité viscérale. Ces altérations peuvent se manifester sur des valeurs de repos comme au cours d'exercices aigus. Par ailleurs, la phase de récupération, active au niveau métabolique et hormonale pour reconstruire les réserves énergétiques, peut aussi subir des altérations ou améliorations. C'est pourquoi, nous allons vous présenter les effets de l'activité physique régulière sur ces différents niveaux d'adaptations. De même, nous nous intéresserons aux résultats des études menées chez l'homme et/ou la femme. Nous n'allons pas les différencier puisqu'aucune étude à notre connaissance n'a déterminé s'il existait une différence d'adaptation à l'exercice et/ou à l'entraînement entre les sexes chez les personnes atteintes du Smet. Cependant, ce constat ne signifie pas pour autant que les adaptations retrouvées chez les hommes soient extrapolables aux femmes.

a- Effets de l'activité physique régulière sur l'axe corticotrope

Au repos

Les personnes présentant une obésité abdominale auraient d'après un grand nombre d'études une altération du métabolisme du cortisol au repos (voir partie 1.4.3 et tableau 7). Ces altérations peuvent aussi apparaître lorsque l'on mesure non pas le cortisol total mais sa fraction libre, biologiquement active. Cette mesure peut

se réaliser sur des échantillons de sang, d'urine ou de salive. Cette dernière méthode de prélèvement bien plus simple et non invasive, reflète parfaitement le taux de cortisol actif retrouvé dans le sang et les urines (Kirschbaum et Hellhammer 1994, Putignano et coll. 2001). Les perturbations du métabolisme du cortisol trouvées lors des prélèvements salivaires chez les personnes obèses se traduisent de différentes manières (tableau 7). Tout d'abord, l'hypersécrétion de cortisol suite à une stimulation (repas, ACTH) obtenue lors de prélèvements sanguins chez les personnes obèses abdominales se retrouve également dans les prélèvements salivaires (Duclos et coll. 2001, 2005). Ensuite, les concentrations de cortisol salivaire mesurées le matin présenteraient aussi des altérations. Selon, Duclos et coll. (2005) chez les femmes obèses abdominales comparativement aux femmes dont l'obésité est périphérique, les concentrations de cortisol mesurées au réveil seraient moins élevées. De plus, selon Wallerius et coll. (2003) l'élévation du cortisol immédiatement après le réveil serait corrélée positivement au tour de taille chez les hommes. Autrement dit, plus les hommes présentent une obésité abdominale importante plus leur taux de cortisol aurait tendance à s'élever dans la matinée. Enfin, les variations du cortisol salivaires sur la journée semblent aussi altérées. En effet, la courbe de sécrétion salivaire du cortisol établit sur 24h selon Putignano et coll. (2001) apparaît plus plate chez les femmes obèses abdominales comparée à des personnes normo-pondérées, en raison d'une variabilité plus faible entre les valeurs du matin et du soir. Cependant, dans cette étude les concentrations salivaires de cortisol mesurées à différents temps de la journée chez les femmes obèses n'apparaissent pas significativement différentes comparativement à des sujets sains. De même, Dadoun et coll. (2007) trouvent une courbe de cortisol plasmatique et salivaire aplatie spécifiquement chez les hommes présentant une obésité viscérale, avec des concentrations de cortisol le matin et le soir faible. Chez les diabétiques de type 2, selon Oltmanns et coll. (2006) les concentrations de cortisol salivaire mesurées sur 24h seraient corrélées positivement avec l'obésité abdominale et les troubles métaboliques. Autrement dit, plus la personne diabétique présente une obésité abdominale et des troubles métaboliques plus son taux de cortisol serait élevé, tout en restant cependant dans la norme.

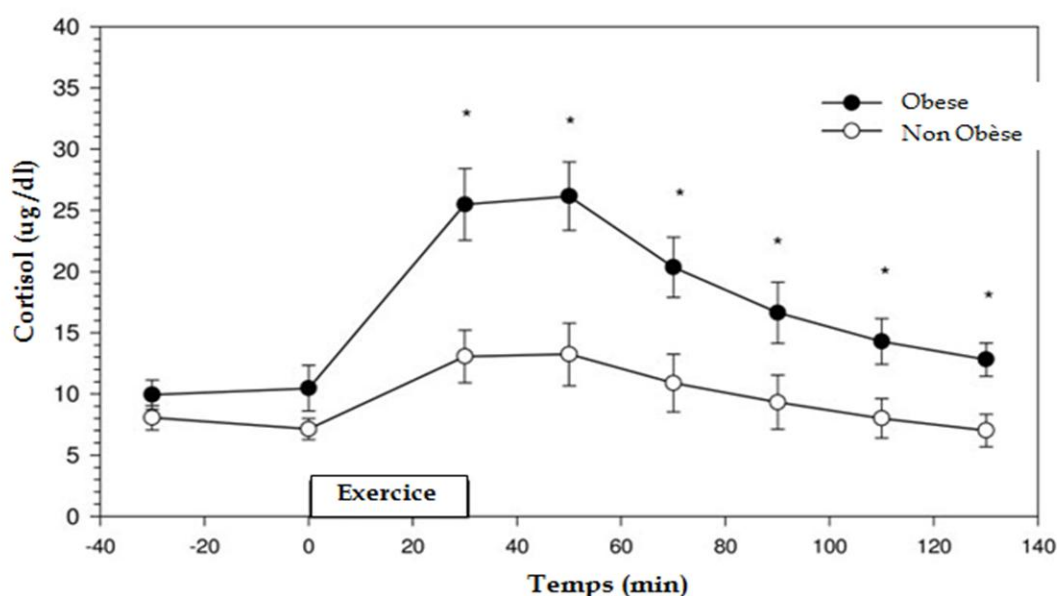
L'effet de l'activité physique régulière sur les concentrations de cortisol sanguin chez les personnes obèses abdominales a fait l'objet de peu d'étude (tableau 7). Et à notre connaissance aucune étude n'a utilisé les prélèvements salivaires pour analyser les bienfaits de l'activité physique régulière chez cette même population. Carroll et Kyser (2002) ont étudié chez les lapins obèses les effets d'un entraînement physique de 12 semaines sans perte de poids sur divers paramètres, dont le profil hormonal. Leurs résultats montrent que le taux de cortisol ne varie pas avec l'entraînement physique chez les lapins obèses et les lapins contrôles. De même, Kraemer et coll. (1999 (a)) dans leur étude randomisée, sur les effets physiologiques d'un régime associé ou non à un entraînement physique de 12 semaines chez 35 hommes obèses ne trouvent aucune modification du cortisol suite à une perte moyenne de 9 kg quel que soit le groupe. Le taux de cortisol apparaît également inchangé par une perte de poids de 5% pour Hinton et coll. (2006) chez les personnes en surpoids ou obèses suivant un régime et une activité physique de 6 semaines. A notre connaissance, uniquement une étude a étudié l'impact de l'activité physique régulière sur le métabolisme du cortisol. Björntorp et coll. (1977) trouvent chez les personnes obèses suite à un entraînement aérobie de 6 semaines une diminution du cortisol urinaire, alors que le taux plasmatique est inchangé, signifiant ainsi une moindre élimination de cette hormone.

Ainsi, l'activité physique régulière avec ou sans perte de poids ne semble pas modifier de manière significative les concentrations de cortisol au repos chez les personnes obèses. Par contre, son métabolisme pourrait être modifié. Cependant, le faible nombre d'études disponibles chez les personnes obèses, la non différenciation des types d'obésité dans ces travaux et l'absence d'étude chez les personnes avec un DT2 ou un Smet, ne nous permet pas de conclure de manière pertinente quant aux effets de l'activité physique régulière sur les concentrations de cortisol chez ces populations.

A l'exercice et en post-exercice

Les études explorant l'effet d'un exercice aigu sur la sécrétion de cortisol et d'ACTH chez les personnes obèses sont peu nombreuses et parfois en désaccord (tableau 8). En effet, Jungmann et coll. (1991) mettent en avant une augmentation supérieure de l'ACTH et du cortisol sanguin chez les sujets les plus obèses, hommes ou femmes (18-40 ans) suite à 10 minutes de montée et descente d'escalier sur 3 étages comparativement aux personnes présentant une moindre obésité. De même, Wong et Harber (2006) rapportent un taux de cortisol sanguin plus élevé chez les hommes obèses (n=7) comparativement à des sujets minces (n= 6) et ceci pendant un exercice de 30 minutes au seuil ventilatoire 1 et suite à une récupération de 110 minutes (figure 5).

Figure 5 : Concentrations de cortisol plasmatique chez 6 hommes obèses et 6 hommes non obèses durant 30 minutes de repos, 30 minutes d'exercice au seuil ventilatoire et 110 minutes de récupération. (Extrait de Wong et Harber 2006) (* = $p < 0,05$)



Par contre, suite à des prélèvements sanguins à jeun avant, pendant et après 10 minutes d'exercice à 70% $\dot{V} O_2$ max. chez 7 femmes obèses, Gustafson et coll. (1990) mettent en avant une augmentation du cortisol comparable à celle des sujets sains. De plus, Duclos et coll. (2005) montrent qu'un exercice sur ergocycle de 20

minutes à 50% de la FC max théorique réalisé à 10h suite à un déjeuner standardisé n'entraîne aucun effet sur le taux de cortisol salivaire chez les femmes obèses viscérales et périphérique alors que des altérations de l'axe HPA sont retrouvées dans cette même étude chez les femmes obèses viscérales. Cette différence de résultats pourrait s'expliquer par les différentes populations étudiées (homme/femme) et les différents protocoles d'exercices utilisés.

Ainsi, même si ces résultats restent à confirmer, il semblerait que les hommes obèses présentent des altérations du taux de cortisol à l'exercice et en post-exercice. Néanmoins, aucune étude à notre connaissance n'a étudié les effets d'un entraînement sur les altérations éventuelles de l'axe corticotrope retrouvées durant et après un exercice aigu chez les adultes obèses ou atteint du Smet à l'aide de prélèvements sanguins ou salivaires.

b- Effets de l'activité physique régulière sur l'hormone de croissance

Au repos

De manière générale, la littérature indique clairement que le taux de GH au repos est diminuée chez les personnes obèses, diabétiques de type 2 ou non (tableau 9) (Björntorp et coll. 1977, Gossain et coll. 1983, Velduis et coll. 1991, Kanaley et coll. 1999, Lee et coll. 1999 (a), Weltman et coll. 2001, 2008). A noter tout de même que toutes les études ne retrouvent pas cette diminution significative entre les personnes obèses et normopondérées (tableau 9) (Gustafson et coll. 1990, Wong et Harber 2006). L'obésité viscérale serait davantage reliée à l'atténuation de la sécrétion de GH au repos et sur 24h comparativement à l'obésité générale (Vahl et coll. 1997, Clasey et coll. 2001, Weltman et coll. 2001, 2003). Cette altération s'explique par des pics de sécrétion inférieurs à ceux retrouvés chez les personnes normo-pondérées (Velduis et coll. 1991, 1995, Kanaley et coll. 1999, Weltman et coll. 2008). De plus, Velduis et coll. (1991, 1995) attribuent aussi la diminution de GH chez les hommes obèses à une augmentation de l'élimination de celle-ci, en raison d'une diminution de sa demi-vie. Cependant, ce résultat nécessite de plus amples recherches puisqu'il n'a pas été confirmé par Kanaley et coll. (1999) et Weltman et coll. (2008) chez les hommes et femmes obèses.

Tableau 7 suite

Auteurs (date)	Nombre de sujets	Age ans	Sexe	Résultats au repos	Protocole du réentraînement à l'effort	Impact sur la composition corporelle	Effet du programme d'activité physique
Rask et coll. (2002)	40 Surpoids		F	↘ activité 11β-HSD-1 dans le foie chez Ob activité 11β-HSD-1 dans tissu adipeux corrélée + à IMC Réponse au CRH et dexta pas ≠ Excrétion urinaire des métabolites du cortisol > chez Ob			
Duclos et coll. (2001)	<u>Ob pré ménopausée</u> 23 Ob centrale 27 Ob périph	38	F	Chez Ob centrale : Excrétion nocturne de cortisol > ↗ cortisol salivaire à une stimulation d'ACTH > Sensibilité à la dexta > Cortisol plasmatique et salivaire identique ds 2 groupes			
Putignano et coll. (2001)	<u>Ob viscérale</u> 47 modérées 103 sévères 30 anorexiques 63 C	38 35 23 31	F	Corrélation + entre cortisol salivaire et plasmatique Ratio cortisol salivaire 8h/24h < chez Ob ↳ courbe de sécrétion diurnal + plate [cortisol] plasmatique pas ≠ majeure entre C et Ob			
Rask et coll. (2001)	34 Surpoids	48	M	↘ activité 11β-HSD-1 dans le foie chez Ob ↗ activité 11β-HSD-1 dans tissu adipeux chez Ob Réponse au CRH et dexta normale Excrétion urinaire des métabolites du cortisol > chez Ob			
Kraemer et coll. (1999 a)	<u>Surpoids :</u> 11 R+E aérobie 10 R+E aérobie et résistance 8 R ; 6 C	37 39 40 30	H		12 semaines R+ E R=Matola product® E= 3 fois/sem 30-50 min à 70-80% $\dot{V} O_2$ max	↘ poids + MG sauf pour C	→ [cortisol] dans tous les groupes
Stewart et coll. (1999)	12 Ob 12 Surpoids 12 C	23-44	H F	↘ activité 11β-HSD-1 dans le foie chez Ob abdo Pas de réponse ≠ à la dexta Excrétion urinaire des métabolites du cortisol >			

Tableau 7 suite							
Auteurs (date)	Nombre de sujets	Age (ans)	Sexe	Résultats au repos	Protocole du réentraînement à l'effort	Impact sur la composition corporelle	Effet du programme d'activité physique
Pasquali et coll. (1998)	Ob viscérale Ob périphérique	35	F	Concentrations ACTH et cortisol au repos = entre groupe Pulse > et amplitude < d'ACTH le matin chez Ob viscérale Réponse à un repas : cortisol > et ACTH = chez Ob abdo			
Korbonits et coll. (1996)	12 O 20 C non Ob	30 25	H F	Réponse cortisol et ACTH à un repas > chez Ob abdominale			
Pasquali et coll. (1996)	Ob viscérale Ob périphérique C	35	F	ACTH et cortisol > en réponse à un stress et au CRH chez Ob viscérale			
Weaver et coll. (1993)	33 Ob morbide non DT2 15 C non Ob	31 24	H F	ACTH et cortisol au repos = entre les groupes Réponse > de l'ACTH en réponse à une hypoglycémie induite chez Ob			
Gustafson et coll. (1990)	7 Ob 7 C non Ob	28	F	Cortisol = entre groupe			
Strain et coll. (1982)	112 Ob/ non Ob		H F	↗ clairance du cortisol chez F Ob			
Björntorp et coll. (1977)	7 Ob 8 C Non Ob	35	H F	Cortisol urinaire > chez Ob Cortisol plasmatique = pendant un test de glucotolérance	6 semaines : 3 fois 1h /sem. Intensité en < aux capacités max de W	→ poids →MG	→ cortisol plasmatique ↘ sécrétion urinaire cortisol

Ob = Obèse ; C = Contrôle ; H = Homme ; F = femme ; ACTH = Adreno CorticoTropic Hormone ; ↗ = augmentation ; ↘ = diminution ; → = pas d'effet ou maintien ; MG = Masse Grasse ; MGv = Masse Grasse Viscérale ; R = Régime ; E =Entraînement ; $\dot{V}O_2$ max = Consommation d'oxygène maximale ; IMC= Indice de Masse Corporelle ; DT2= Diabète de Type 2 ; dex =dexamethasone ; périph = périphérique ; [] = concentration ; min = minutes ; + = positive ; - = négatif ; abdo = abdominal ; FB = Feed Back ; W =travail ; max = maximal ; ≠ = différence.

Tableau 8 : Altérations du cortisol et de l'ACTH à l'exercice chez les personnes obèses et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.

Auteurs (date)	Nombre de sujets	Age (ans)	Sexe	Protocole de l'exercice aigu	Résultats à l'exercice	Résultats en post exercice	Effet du programme d'activité physique
Wong et Harber (2006)	7 Ob 6 Non Ob	35	H	30 min au SV1	↗ cortisol > chez Ob	Cortisol toujours > 110min après l'exo aigu chez les Ob	
Duclos et coll. (2005)	Ob pré ménopausée 31 Ob centrale 22 Ob périph.	34	F	20 min. à 50% FC max. théorique	→ cortisol salivaire Suite à exo réponse < au repas chez Ob abdominale		
Jungmann et coll. (1991)	20 Ob	28	H F	Montée d'escalier 10 min sur 3 étages vitesse maximale	↗ > chez les + Ob du cortisol et de l'ACTH		
Gustafson et coll. (1990)	7 Ob 7 C non Ob	28	F	10 min à 70% $\dot{V}O_2$ pic	↗ cortisol Pas ≠ entre groupes	↘ cortisol, pas ≠ entre groupes	

Ob = Obèse ; C = Contrôle ; H = Homme ; F = femme ; ↗ = augmentation ; ↘ = diminution ; → = pas d'effet ou maintien ; exo = exercice ; $\dot{V}O_2$ max = Consommation d'oxygène maximale ; SV1 = Seuil Ventilatoire 1 ; min = minutes ; max = maximal

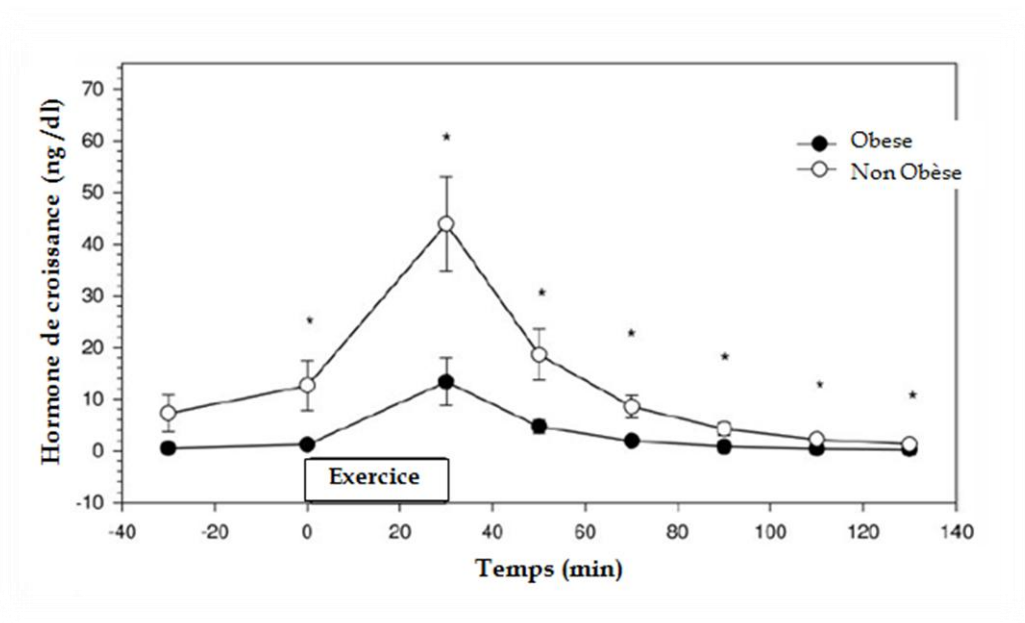
L'effet d'un entraînement physique sur ces altérations n'a suscité que peu d'intérêt, puisqu'uniquement deux études traitent de ce sujet chez les personnes atteintes du Smet ou d'obésité (tableau 9). Selon, Irving et coll. (2009) la sécrétion nocturne de GH serait augmentée chez les personnes ayant un Smet, suite à un réentraînement de 16 semaines, indépendamment de l'intensité de l'entraînement. Par contre, dans cette étude aucun changement du taux basal, des pulses de sécrétion et du temps de demi-vie de la GH n'est observée. De même, selon Björntorp et coll. (1977) la concentration de GH au repos n'apparaît pas être modifiée chez les personnes obèses suite à un entraînement de 6 semaines, n'engendrant pas de modification de la composition corporelle. Pourtant, cette altération n'est pas définitive puisqu'il est reconnu qu'une perte de poids significative permettrait de restaurer la sécrétion de GH à des concentrations normales (Rasmussen 2009).

Les concentrations de GH au repos ne semblent donc pas modifiées suite à un entraînement physique chez les personnes obèses ou atteintes du Smet. Cependant, de plus amples recherches sont nécessaires pour étudier les effets d'autres modalités d'entraînement associées ou non à une perte de poids sur les altérations de GH chez les personnes obèses et/ou atteintes du Smet.

A l'exercice et en post-exercice

Bien que l'exercice aigu entraîne parfois une augmentation significative de la sécrétion de GH chez les personnes obèses, leur réponse à l'exercice aigu s'avère altérée. Effectivement, de nombreuses études illustrent la diminution de la sécrétion et donc du pic de GH lors d'un exercice aigu chez les personnes présentant une obésité générale ou plus spécifiquement une obésité abdominale par rapport à des sujets normo-pondérés (tableau 10 ; figure 6) (Gossain et coll. 1983, Gustafson et coll. 1990, Jungmann et coll. 1991, Vettor et coll. 1997, Kanaley et coll. 1999, Wong et Harber 2006). De plus, cette augmentation de la sécrétion de GH n'apparaît pas toujours significative chez les personnes obèses (Gossain et coll. 1983, Gustafson et coll. 1990, Vettor et coll. 1997).

Figure 6: Concentrations de GH plasmatique chez 6 hommes obèses et 6 hommes non obèses durant 30 minutes de repos, 30 minutes d'exercice au seuil ventilatoire et 110 minutes de récupération. (Extrait de Wong et Harber 2006) (* = $p < 0,05$)



Cette moindre sécrétion de GH semble se poursuivre après un exercice aigu. En effet, plusieurs auteurs trouvent que les concentrations de GH sont toujours inférieures chez les femmes et hommes obèses par rapport à des personnes non obèses plusieurs minutes ou heures après un exercice aigu (tableau 10 ; figure 8) (Gustafson et coll. 1990, Kanaley et coll. 1999, Wong et Harber 2006, Weltman et coll. 2008). Uniquement Kanaley et coll. (1999) ont étudiés les effets de l'activité physique régulière sur la diminution de GH retrouvée lors d'un l'exercice aigu. Suite à un entraînement aérobie de 16 semaines, 3 fois par semaine à une intensité de 60-85% de la FC pic et d'une durée de 20-40 min n'engendrant pas de changement de la composition corporelle, les femmes obèses ne présentent aucune amélioration significative du taux de GH durant les 6 heures incluant l'exercice aigu de 30 min à 70% de la $\dot{V}O_2$ pic. **L'unique étude disponible à notre connaissance, ne nous permet pas de déterminer avec certitude chez les personnes obèses ou atteintes du Smet, les effets d'une activité physique régulière sur les altérations de GH retrouvées à l'exercice aigu. Ainsi, une perte de poids pourrait s'avérer nécessaire pour engendrer d'éventuelles modifications.**

Tableau 9 : Altérations de la GH au repos chez les personnes atteintes du syndrome métabolique, d'obésité et/ou de diabète de type 2 et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.

Auteurs (date)	Nombre de sujets	Age (ans)	Sexe	Résultats au repos	Protocole du réentraînement à l'effort	Impact sur la composition corporelle	Effet du programme d'activité physique
Irving et coll. (2009)	34 Smet : 10 C 13 G1 11 G2	49	H F		16 semaines : durée 300 à 400 Kcal/sem G1 : 5 fois/sem, intensité < SV1 G2 : 3 fois/sem, intensité entre SV1 et $\dot{V}O_2$ pic + 2 fois/sem, intensité < SV1	↘ MG mais pas de la MGv	Sécrétion nocturne de [GH] ↗ → [GH] basale, fréquence des pulses et temps de demi-vie
Weltman et coll. (2008)	14 Ob 15 C Non Ob	25-30	H F	Sécrétion basale et pulsative < chez Ob pas ≠ de la demi-vie de GH			
Wong et Harber (2006)	7 Ob 6 Non Ob	35	H	Pas de ≠ entre les groupes			
Weltman et coll. (2003)	50 Non Ob	67	H F	MGV atténue la [GH]			
Clasey et coll. (2001)	40 jeunes 40 âgés	25 66	H F	MG abdominale = atténuation de la sécrétion de GH sur 24h			
Kanaley et coll. (1999)	11 Ob gynoides 12 Ob androïdes 8 C non Ob	35	F	Masse de GH sécrétée par pic et sécrétion GH < chez Ob pas ≠ sur la fréquence des pics et la demi-vie de GH	16 semaines d'activités aérobies 3 fois 20-40 min /sem à 60-85% FC pic	→ poids → MG	→ GH durant les 6h incluant l'exo aigu de 30 min
Lee et coll. (1999)(a)	90 DT2 Ob 104 C Non DT2	33	H F	[GH] < chez DT2 Ob			
Vahl et coll. (1997)	42 non Ob	27-59	H F	Corrélation - entre [GH] sur 24 h et la MGv			
Velduis et coll. (1995)	13 Ob 13 C Non Ob	18-63	H	Masse de GH sécrétée par pic < + clairance GH > chez les Ob pas ≠ sur la fréquence des pics GH			

Tableau 9 suite

Auteurs (date)	Nombre de sujets	Age (ans)	Sexe	Résultats au repos	Protocole du réentraînement à l'effort	Impact sur la composition corporelle	Effet du programme d'activité physique
Velduis et coll. (1991)	10 Ob 7 C Non Ob	45	H	Sécrétion < et clairance > GH chez les Ob			
Gustafson et coll. (1990)	7 Ob 7 C Non Ob	28	F	Pas de ≠ entre les groupes			
Gossain et coll. (1983)	6 Ob 7 C Non Ob	30 26	F	Sécrétion GH < chez Ob			
Björntorp et coll. (1977)	7 Ob 8 C Non Ob	35	H F	[GH] < chez Ob	6 semaines : 3 fois 1h /sem. Intensité < aux capacités max de W	→ poids →MG	→ [GH] concentrations [GH] très irrégulière dans les 2 groupes

Ob = Obèse ; C = Contrôle ; H = Homme ; F = femme ; GH = Growth Hormone ; ↗ = augmentation ; ↘ = diminution ; → = pas d'effet ou maintien ; MG = Masse Grasse ; MG_V = Masse Grasse Viscérale ; R = Régime ; E = Entraînement ; exo = exercice ; NS = Non Significative ; G = Groupe ; $\dot{V}O_2$ max = Consommation d'oxygène maximale ; IMC= Indice de Masse Corporelle ; Smet = Syndrome métabolique ; DT2= Diabète de Type 2 ; SV = Seuil Ventilatoire ; [] = concentration ; min = minutes ; + = positive ; - = négatif , W =travail ; max = maximal ; FC= Fréquence Cardiaque

Tableau 10 : Altérations de la GH à l'exercice chez les personnes obèses et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.

Ob = Obèse ; C = Contrôle ; H = Homme ; F = femme ; GH = Growth Hormone ; ↗ = augmentation ; ↘ = diminution ; → = pas d'effet ou maintien exo =

Auteurs (date)	Nombre de sujets	Age ans	Sexe	Protocole de l'exercice aigu	Résultats à l'exercice	Résultats en post exercice	Effet du programme d'activité physique
Weltman et coll. (2008)	14 Ob 15 C Non Ob	25-30	H F	1 ^{er} j : 30 min continu 2 ^{em} j : 3 x 10 min entre le SV et la $\dot{V} O_2$ pic	↗ < de la sécrétion basale et pulsative chez les Ob	Durant les 24h incluant les exos moindre ↗ sécrétion GH chez les Ob	
Wong et Harber (2006)	7 Ob 6 Non Ob	35	H	30 min SV1	↗ < chez Ob	GH toujours < 110 min après l'exo aigu	
Kanaley et coll. (1999)	11 Ob gynoïdes 12 Ob androïdes 8 C non Ob	35	F	30 min à 70% $\dot{V} O_2$ pic	Réponse < chez Ob	[GH] toujours < 5h après chez les Ob	→ GH durant les 6h incluant l'exo aigu de 30 min
Vettor et coll. (1997)	9 Ob 10 Non Ob	32 25	H F	Exo max sur ergocycle	Réponse < chez Ob ↗ NS chez Ob		
Jungmann et coll. (1991)	20 Ob	18-40	H F	Montée d'escalier de 10 min sur 3 étages à vitesse maxi.	Réponse < chez + Ob		
Gustafson et coll. (1990)	7 Ob 7 C Non Ob	28	F	10 min à 70% $\dot{V} O_2$ pic	→ chez les Ob ↗ chez C	→ 25 min après exo chez les Ob et ↘ chez C	
Gossain et coll. (1983)	6 Ob 7 C Non Ob	30 26	F	↗ W toutes les 3 min jusqu'à atteindre 70% de la FC max théorique	Réponse < chez Ob ↗ NS chez Ob		

exercice ; NS = Non Significative ; $\dot{V} O_2$ max = Consommation d'oxygène maximale ; SV = Seuil Ventilatoire ; [] = concentration ; min = minutes ; max = maximal ; FC = Fréquence Cardiaque

c- Effets de l'activité physique régulière sur les androgènes

Au repos

Comme nous l'avons déjà évoqué, les personnes atteintes d'un Smet ou du DT2 ou encore d'une obésité plus spécifiquement viscérale présentent des altérations androgéniques : diminution chez l'homme et augmentation chez la femme de la testostérone libre (Seidell et coll. 1990, Pasquali et coll. 1991, 2006, Barrett-Connor et coll. 1992, Rosmond et Björntorp 1998, Kaplan et coll. 2006, Ibanez et coll. 2008, Stanworth et coll. 2009), associée à une faible concentration de DHEA (tableau 11) (Barrett-Connor et coll. 1992, Tchernof et Labrie 2004). Par contre, les concentrations de DHEA-S chez les personnes présentant une obésité viscérale sont encore à étudier aux vues des contradictions retrouvées dans la littérature (Tchernof et Labrie 2004). Chez les hommes en surpoids et/ou diabétiques de type 2, l'entraînement physique aérobie ou en résistance ne semble pas modifier significativement les concentrations de testostérone et de DHEA-S mais pourrait engendrer une augmentation de la DHEA. En effet, selon Boudou et coll. (2000), l'activité physique régulière sans perte de poids et de tour de taille associée induirait une augmentation de la DHEA et aucune modification de la testostérone et de la DHEA-S chez 10 hommes diabétiques de type 2 en surpoids. Le protocole de cette étude consistait en un entraînement aérobie de 8 semaines sur bicyclette comprenant : 45 min. d'exercice continu à 75% de la $\dot{V}O_2$ pic 2 fois par semaine et 25 minutes d'exercices intermittents altérant 2 min à 85% de la $\dot{V}O_2$ pic et 3 minutes à 50% de la $\dot{V}O_2$ pic.

De plus, Ibáñez et coll. (2008) comparent les effets de 16 semaines d'entraînement en résistance chez des hommes âgés diabétiques de type 2 avec ceux d'hommes sains. Leurs résultats indiquent qu'aucune modification systématique de la concentration de testostérone n'est observée dans aucun des groupes. Kraemer et coll (1999(a)) rejoignent ce résultat chez les hommes en surpoids suite à 12 semaines d'entraînement aérobie et/ou en résistance. Chez les femmes obèses et/ou diabétiques de type 2, les études sur les concentrations de testostérone au repos sont assez contradictoires. En effet, Miller et coll. (2008) ne mettent en avant aucune modification des concentrations de testostérone et de DHEA-S chez 30 femmes

obèses infertiles suite à 12 semaines d'un programme d'activité physique (3 fois 1h par semaine) et à un régime entraînant une diminution de l'IMC. De même, Walker et coll. (1999) ne trouvent aucune augmentation de la testostérone chez 11 femmes ménopausées en surpoids et diabétiques de type 2 suite à un 1h de marche, 5 fois par semaine pendant 12 semaines tandis que leurs IMC et MG diminuent significativement. A l'inverse, les résultats de McTiernan et coll. (2004) suggèrent qu'une activité physique de 12 mois (45 minutes, 5 jours par semaine à une intensité modérée) peut réduire la testostérone libre et totale chez les femmes ménopausées, en surpoids et initialement sédentaires lorsqu'il y a une perte de MG associée. Néanmoins, ils notent que parmi les femmes qui perdent du poids, la diminution de testostérone est significativement plus importante dans le groupe pratiquant de l'activité physique comparativement au groupe contrôle.

En raison du faible nombre d'études et de leurs résultats contradictoires (tableau 11), il apparaît difficile de se positionner clairement sur l'implication exacte de l'activité physique régulière dans l'amélioration des concentrations d'androgènes chez les personnes atteintes du Smet, d'obésité et/ou de DT2. Des études supplémentaires s'avèrent donc nécessaires dans ce domaine pour déterminer les modalités de pratique efficace de l'activité physique, l'impact exact du sexe et de la perte de poids chez les personnes atteintes du Smet, d'obésité et/ou de DT2.

A l'exercice et en post-exercice

A notre connaissance, aucune étude ne compare directement les effets d'un exercice aigu sur les concentrations d'androgènes entre des personnes saines et des personnes atteintes du Smet ou d'obésité et/ou de DT2. Ainsi, nous ne pouvons savoir si cette population présente une altération de ces hormones à l'exercice aigu. Cependant, l'évolution des androgènes lors d'un exercice aigu a été étudiée par Boudou et coll. (2000) chez des hommes diabétiques de type 2 en surpoids. D'après cette étude, une épreuve d'effort maximale incrémentielle ainsi qu'un exercice sous maximal de 30 minutes à 50% de la $\dot{V}O_2$ pic entraîneraient une augmentation de la testostérone et de la DHEA mais aucune variation de la DHEA-S. Chez les personnes saines une augmentation de la testostérone est aussi visible lors d'exercice aigu durant au minimum 30 minutes d'une intensité modérée à intense.

Cependant, selon Duclos (2001) cet accroissement ne serait pas lié à une augmentation de la sécrétion mais à une diminution de la clairance métabolique hépatique suite à une diminution du débit sanguin dans cette région. Concernant la récupération, aucune étude ne semble s'être intéressée à l'évolution des hormones androgéniques en post-exercice chez les personnes atteintes de Smet ou d'obésité et/ou de DT2. L'entraînement physique d'après Boudou et coll. (2000) aurait pour unique conséquence de diminuer la réponse de la DHEA à l'exercice sous maximal. Les réponses de la testostérone et de la DHEA-S à l'exercice sous maximal et maximal et de la DHEA à l'exercice maximal ne seraient pas modifiées.

A l'heure actuelle nous ignorons si les concentrations d'androgènes sont altérées à l'exercice chez les personnes atteintes du Smet ou d'obésité et/ou de DT2. Une activité physique régulière modifiant la MG et non le poids chez des hommes avec un DT2 semble pouvoir modifier les taux de DHEA à l'exercice sous maximale. Cependant, ce résultat n'est pas extrapolable aux autres populations (Smet, obèses). Ainsi, l'impact de l'activité physique régulière sur les concentrations de DHEA, de DHEA-S et de testostérone à l'exercice aigu et en post-exercice n'a pas été assez étudié chez les personnes atteintes du Smet ou d'obésité et/ou de DT2 pour pouvoir tirer des conclusions pertinentes quant à son efficacité (tableau 12).

d- Effets de l'activité physique régulière sur la sécrétion d'insuline

Au repos

D'après de nombreuses études, l'obésité et plus précisément l'obésité viscérale associée ou non à un DT2 semble engendrer des concentrations d'insuline au repos plus importants que ceux retrouvés chez les personnes normo-pondérées (tableau 13) (Gossain et coll. 1983, Seidell et coll. 1990, Pasquali et coll. 1991, Ezell et coll. 1999, Lee et coll. 1999 (a), Walker et coll. 1999). L'insulinorésistance pourrait expliquer ces concentrations anormalement élevés d'insuline chez les personnes atteintes du Smet ou les personnes obèses et/ou diabétiques de type 2.

Tableau 11 : Altérations des hormones androgènes au repos chez les personnes atteintes du syndrome métabolique, d'obésité et/ou de diabète de type 2 et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.

Auteurs (date)	Nombre de sujets	Age ans	Sexe	Résultats au repos	Protocole du réentraînement à l'effort	Impact sur la composition corporelle	Effet du programme d'activité physique
Ibáñez et coll. (2008)	9 DT2 11 C non DT2	65	H	[testo] < chez DT2	16 semaines d'activités physiques en résistance 3 fois / sem.	→ poids → MG	→ [testo] libre et totale dans les 2 groupes
Miller et coll. (2008)	20 Ob infertile		F		12 semaines aérobie et résistance 3 fois 1h / sem. + R = 1200-1300 kcal/j	↘ IMC	→ [testo] → [DHEA-S]
Kaplan et coll. (2006)	265 Smet 597 non Smet	52	H	[testo] totale et libre < chez Ob			
McTiernan et coll. (2004)	87 Surpoids 86 C surpoids	60	F		12 mois ; 5 fois 45 min / sem. à 60-75% FC pic	↘ MG	↘ [testo] libre et totale > dans groupe E pour même ↘ MG entre les groupes
Boudou et coll. (2000)	10 DT2 10 C DT2	46	H		8 semaines : 2 fois 45 min / sem à 75% $\dot{V} O_2$ pic 1 fois/sem : 5 x de 2 min à 85% + 3 min à 50% $\dot{V} O_2$ pic	↘ MG → poids	↗ [DHEA] → [testo, DHEA-S]
Kraemer et coll. (1999 a)	Surpoids : 11 R+E aérobie 10 R+E aérobie et force 8 R ; 6 C	37 39 40 30	H		12 semaines R+ E R=Matola product® E= 3 fois/sem 30-50 min à 70-80% $\dot{V} O_2$ max	↘ poids + MG sauf pour C	→ [testo] dans tous les groupes
Walker et coll. (1999)	11 DT2 ménopausée 20 non DT2	57	F	[testo] totale > chez DT2 mais NS	12 semaines ; 1h de marche 5 fois / sem.	↘ MG pas pour C	→ [testo] totale chez DT2 ; [] > ↘ [testo] totale chez C
Rosmond et Björntorp (1998)	284 Ob non Ob	51	H	Corrélation - entre tour de taille et [testo]			
Barrett-Connor (1992)	44 DT2 88 non DT2	53-88	H	[testo] totale et libre, DHEA-S < chez DT2			

Tableau 11 suite							
Pasquali et coll. (1991)	52 Ob 20 non Ob	35	H	IMC corrélé - avec [testo] libre et totale			
Seidell et coll. (1990)	23 Ob/non Ob	25-50	H	MG abdominale corrélée - avec la [testo] libre			

Ob = Obèse ; DT2= Diabète de Type 2 ; Smet = Syndrome métabolique ; C = Contrôle ; H = Homme ; F = femme ; ↗ = augmentation ; ↘ = diminution ; → = pas d'effet ou maintien ; MG = Masse Grasse ; MGV = Masse Grasse Viscérale ; R = Régime ; E =Entraînement ; exo = exercice ; NS = Non Significative ; G = Groupe ; $\dot{V}O_2$ max = Consommation d'oxygène maximale ; IMC= Indice de Masse Corporelle ; SV = Seuil Ventilatoire ; périph = périphérique ; [] = concentration ; min = minutes ; + = positive ; - = négatif ; abdo = abdominal , testo = testostérone , DHEA = Déhydroépiandrostérone ; DHEA-S= Déhydroépiandrostérone Sulfaté ; W =travail ; max = maximal ; FC = Fréquence Cardiaque

Tableau 12 : Altérations des hormones androgènes à l'exercice chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.

Smet = Syndrome métabolique ; $\dot{V}O_2$ max = Consommation d'oxygène maximale ; DT2= Diabète de Type 2 [] = concentration ; min = minutes ; + = positive ;

Auteurs (date)	Nombre de sujets	Age ans	Sexe	Protocole de l'exercice aigu	Résultats à l'exercice	Résultats en post exercice	Effet du programme d'activité physique
Boudou et coll. (2000)	10 DT2 10 C DT2	46	H	30 min à 50% $\dot{V}O_2$ pic et E épreuve d'effort max incrémentielle	↗ [testo, DHEA] → [DHEA-S] à exo sous max et max.		↘ réponse [DHEA] à exo sous max → [testo, DHEA-S] à exo sous max et max. et de la DHEA à l'exo max. dans groupe E

- = négatif ; testo = testostérone ; DHEA = Déhydroépiandrostérone ; max = maximal ; DHEA-S= Déhydroépiandrostérone Sulfaté. C = Contrôle ; H = Homme ; ↗ = augmentation ; ↘ = diminution ; → = pas d'effet ou maintien ; exo = exercice ; NS = Non Significative ; G = Groupe.

La pratique d'une activité physique régulière comme nous l'avons vu précédemment permet de diminuer l'insulinorésistance, cependant son effet sur le taux d'insuline apparaît moins clairement dans la littérature. Ainsi, Schneider et coll. (1987) trouvent une diminution non significative du taux d'insuline chez des personnes en surpoids et diabétiques de type 2 suite à un entraînement de 6 semaines à 50-70% de la $\dot{V} O_{2\max}$ n'entraînant aucun changement de poids. De même, selon Snyder et coll. (1997), un entraînement de 30 minutes d'exercice, cinq fois par semaine pendant 32 semaines n'engendre aucune modification de l'insulinémie de repos et de la composition corporelle chez des femmes sédentaires et obèses (âgées en moyenne de 43 ans). Boudou et coll. (2000) ne trouvent également aucun changement significatif du taux d'insuline au repos et du poids de corps chez 10 hommes diabétiques de type 2 alors que le TAV et sous-cutané sont diminués. Puis, l'étude de Dumortier et coll. (2003), chez 20 personnes atteintes du Smet, ne montrent aucune amélioration significative du taux d'insuline basal alors que l'insulinorésistance est améliorée lors d'un réentraînement de 8 semaines, 3 fois par semaine pendant 40 minutes au Lipoxmax. Carroll et Kyser (2002) mettent en avant le même résultat chez les lapins obèses. A l'inverse, Björntorp et coll. (1977) démontrent les effets positifs de l'activité physique régulière sur les concentrations d'insuline des personnes obèses. De même plus récemment, Walker et coll. (1999) trouvent une diminution de l'insulinémie associée à une amélioration de l'HbA1c et une perte de poids significative de l'ordre d'1kg chez 11 femmes ménopausées en surpoids et diabétiques de type 2 suite à un 1h de marche, 5 fois par semaine pendant 12 semaines. Cornellissen et Fagard (2005) dans leur méta- analyse mettent aussi en avant une diminution du taux d'insuline retrouvée dans de nombreuses études chez des personnes normo et hypertendus suite à un programme d'activité physique. De plus, Kavouras et coll. (2007) trouvent que les personnes obèses sédentaires ont un taux d'insuline supérieur à celui des personnes obèses plus actives. Les concentrations d'insuline des personnes obèses actives seraient même inférieures à celles des personnes minces sédentaires. Une perte de poids modeste (4-6 kg) engendrée par un régime alimentaire et/ou de l'activité physique régulière induit systématiquement une diminution du taux

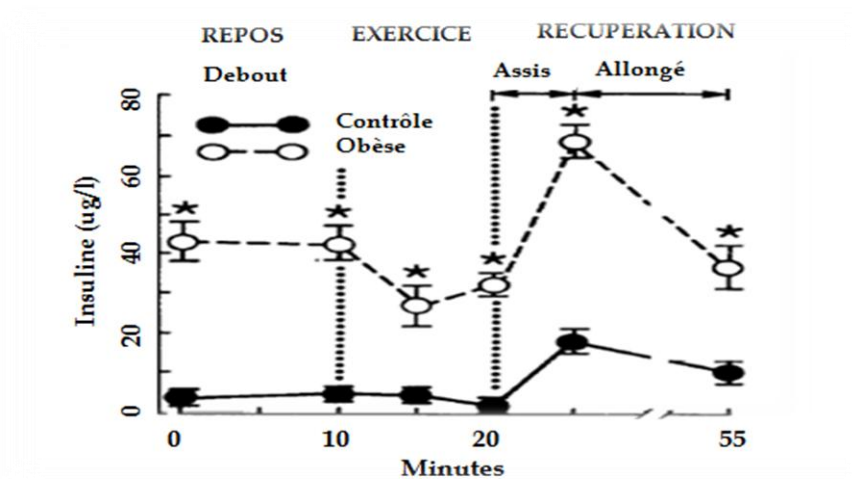
d'insuline chez les personnes obèses (O'Leary et coll. 2006), cependant cette différence n'est pas toujours significative (Ross et coll. 2000, 2004, Giannopoulou et coll. 2005).

A l'heure actuelle, nous ne pouvons confirmer les effets bénéfiques de l'activité physique régulière sur les concentrations d'insuline au repos (tableau 13). En effet, les nombreuses études disponibles chez les personnes diabétiques de type 2 et/ou obèses apparaissent en contradiction avec parfois des améliorations significatives des concentrations d'insuline suite à entraînement et parfois aucun effet. Une perte de poids pourrait s'avérer nécessaire pour obtenir des modifications des taux d'insuline. Des études supplémentaires sont donc indispensables pour rechercher les mécanismes susceptibles de modifier les concentrations d'insuline au repos chez les personnes obèses et/ou diabétiques de type 2 ou atteintes du Smet.

A l'exercice et en post-exercice

Les altérations basales de l'insulinémie des personnes obèses et/ou diabétiques de type 2 se retrouvent lors de l'exercice aigu (tableau 14). Comme chez les sujets normo-pondérées, le taux d'insuline des personnes obèses et/ou diabétiques de type 2 aurait tendance à diminuer lors d'exercices de différentes intensités, allant de 50 à 70% de la $\dot{V}O_2$ pic en fonction des études, pour réaugmenter pendant la récupération. Cependant, les valeurs retrouvées pendant l'exercice et lors de la récupération sont supérieures à celles des sujets sains (figure 7) (Gossain et coll. 1983, Gustafson et coll. 1990, Vettor et coll. 1997, Ezell et coll. 1999, Mittendorfer et coll. 2004). Néanmoins, cette diminution de l'insuline lors d'un exercice aigu n'est pas toujours présente, en particulier chez les personnes diabétiques de type 2. En effet, l'hyperglycémie chronique engendrée par cette pathologie avant le début de l'exercice ne favoriserait pas la baisse de l'insuline durant l'exercice. Ainsi, Schneider et coll. (1987) ne trouvent aucune diminution significative du taux d'insuline suite à un exercice de 30 minutes à 70-75% de la $\dot{V}O_2$ pic chez cette population. Ce phénomène serait en partie à l'origine de la baisse de la glycémie retrouvée chez les personnes diabétiques de type 2 lors d'un exercice aigu (Schneider et coll. 1987).

Figure 7 : Concentrations d'insuline plasmatique durant 10 minutes de repos, un exercice de 10 minutes à 70% de la $\dot{V}O_2$ pic et une récupération de 25 minutes chez 7 femmes obèses et 7 non obèses (Extrait de Gustafson et coll. 1990) (* = $p < 0,05$).



A notre connaissance aucune étude ne s'est intéressée aux effets d'une activité physique régulière sur les altérations de l'insulinémie retrouvées lors et suite à un exercice aigu chez les personnes présentant un Smet ou une obésité. Etant donné qu'un programme d'entraînement physique ne semble pas modifier systématiquement les altérations de l'insuline au repos, il est probable que les mêmes résultats soient retrouvés lors de l'exercice aigu. Cette suggestion reste cependant à démontrer, d'autant plus que l'amélioration de l'insulinorésistance devrait avoir des conséquences positives sur la sécrétion de cette hormone. Une étude a tout de même été réalisée chez les personnes diabétiques de type 2. Schneider et coll. (1987) trouvent un résultat surprenant et non expliqué (tableau 14). En effet, le taux d'insuline à l'exercice aigu suite à un entraînement de 6 semaines à 50-70% de la $\dot{V}O_2$ max diminuerait chez les personnes non diabétiques et augmenterait par rapport aux taux initiaux déjà important chez les personnes diabétiques de type 2. **Ainsi, les effets d'un entraînement régulier sur les concentrations d'insuline à l'exercice aigu chez les personnes atteintes du Smet sont encore à étudier.**

e- Effets de l'activité physique régulière sur la sécrétion de leptine

Au repos

La leptine n'est pas considérée par tous les auteurs comme une hormone au sens strict car elle n'est pas produite par une glande endocrine mais par le tissu adipeux. Néanmoins certains la considèrent comme telle car son mode de fonctionnement est identique à celui des hormones. D'après de nombreux auteurs, la leptine, hormone en excès chez les personnes obèses (Ostlund et coll. 1996) ne semble pas être influencée par l'entraînement physique, sauf si celui-ci est accompagné d'une perte de poids (tableau 15). En effet, Kraemer et coll. (1999 b) ont proposé dans leur étude à des femmes obèses un entraînement aérobic 3 à 4 jours par semaine durant 9 semaines. Aucune modification de la MG et du taux de leptine n'a été notée, alors que les capacités aérobies étaient améliorées. D'un autre côté, Halle et coll. (1999) trouvent une diminution des concentrations de leptine plasmatique chez des hommes diabétiques de type 2 et obèses suite à un entraînement aérobic de 4 semaines et à un régime alimentaire engendrant une perte de poids. Ce programme d'entraînement consistait plus exactement en 5 fois 30 min par jour d'ergocycle à une intensité de 70% de la FC maximale, associé à trois autres activités de groupe comme le stretching, la piscine et le vélo, équivalent au total à une dépense énergétique de 2200 kcal. Cependant, tous les auteurs n'aboutissent pas à cette conclusion. Effectivement, Ishii et coll. (2001) ont montré chez les personnes diabétiques de type 2 qu'un entraînement aérobic de 6 semaines (5 x 1h par sem. à 50% de la $\dot{V} O_2$ pic) associé à un régime alimentaire diminuait le taux de leptine indépendamment des changements de la MG, de l'insuline et du cortisol. Les personnes atteintes de DT2 pourraient présenter une sensibilité différente aux variations de la leptine.

Tableau 13 : Altérations de l'insuline au repos chez les personnes atteintes du syndrome métabolique, d'obésité et/ou de diabète de type 2 et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.

Auteurs (date)	Nombre de sujets	Age (ans)	Sexe	Résultats au repos	Protocole du réentraînement à l'effort	Impact sur la composition corporelle	Effet du programme d'activité physique
O'leary (2006)	16 Ob	63	H F		12 semaines d'activité aérobie 5 fois 1h /sem. à 85% FC pic	↘ MG ↘ poids	↘ [insuline] ↘ insulino-résistance
Giannopoulou et coll. (2005)	33 Ob DT2 ménopausée 11 R+E 11 R 11 E	50-70	F		14 semaines Marche 3 fois 50 min / sem. à 65-70% $\dot{V} O_2$ pic = 250-300 kcal /j R = 600 kcal/j	↘ MG ↘ poids	↘ NS [insuline] dans tous les groupes
Mittendorfer et coll. (2004)	5 Ob 5 surpoids 5 C non Ob	35	H	[insuline] > chez Ob NS (p<0,09)			
Ross et coll. (2004)	44 Ob pré ménopausée: 15 R 17 E ↘ poids 12 E → poids 10 C	40	F		14 semaines Marche 7 fois/sem. à 80% $\dot{V} O_2$ pic pour dépenser 500kcal/j R = 500kcal/j	↘ MG ↘ poids	↘ NS [insuline]
Carroll et Kyser (2002)	Lapins : 18 Ob C 15 Ob E 17 non Ob C 16 non Ob E		F		12 semaines : R + E 5 fois/sem. 10 à 60 min R pour Ob = +10% lipides	→ poids	→ [insuline]
Dumortier et coll. (2003)	20 Smet 11 C Smet	52	H F		8 semaines 3 fois 40 min /sem. au Lipoxmax	↘ MG ↘ poids	→ [insuline]
Boudou et coll. (2000)	10 DT2 10 C DT2	46	H		8 semaines : 2 fois 45 min /sem à 75% $\dot{V} O_2$ pic 1 fois/sem : 5 x de 2 min à 85% + 3 min à 50% $\dot{V} O_2$ pic	↘ MG → poids	→ [insuline]
Ross et coll. (2000)	52 Ob : 14 R ; 8 C 16E ↘ poids 14E → poids	44	H		12 semaines : 1h/j pour dépenser 700kcal/j pas > à 70% $\dot{V} O_2$ pic R = 700kcal/j	↘ MG ↘ poids	↘ NS [insuline]

Auteurs (date)	Nombre de sujets	Age (ans)	Sexe	Résultats au repos	Protocole du réentraînement à l'effort	Impact sur la composition corporelle	Effet du programme d'activité physique
Ezell et coll. (1999)	5 Ob 5 post Ob 5 Non Ob	25	F	[insuline] > chez Ob			
Lee et coll. (1999)	90 DT2 Ob 104 C Non DT2	33	H F	[insuline] > chez DT2 Ob			
Walker et coll. (1999)	11 DT2 post ménopausée 20 non DT2	57	F	[insuline] > chez Ob	12 semaines ; 1h de marche 5 fois / sem.	↘ MG pas pour C	↘ [insuline] chez DT2
Snyder et coll. (1997)	13 Ob	43	F		32 semaines 5 fois/sem. 30 min à une intensité modérée	→ MG → poids	→ [insuline]
Vettor et coll. (1997)	9 Ob 10 Non Ob	32 25	H F	[insuline] > chez Ob			
Pasquali et coll. (1991)	52 Ob	35	H	[insuline] à jeun et suite à une gluco- stimulation > chez Ob			
Gustafson et coll. (1990)	7 Ob 7 C Non Ob	28	F	[insuline] > chez Ob			
Seidell et coll. (1990)	23 Ob/non Ob	25-50	H	MG abdominale corrélée + avec [insuline]			
Schneider et coll. (1987)	20 DT2 surpoids 11C non DT2	48	H F	pas ≠ entre groupe	6 semaines 3 fois / sem. à 50 à 70% $\dot{V}O_2$ pic	→ poids	↘ NS [insuline] chez DT2 → chez C
Gossain et coll. (1983)	6 Ob 7 C Non Ob	30 26	F	[insuline] > chez Ob			
Björntorp et coll. (1977)	7 Ob 8 C Non Ob	35	H F	[insuline] > chez Ob	6 semaines : 3 fois 1h /sem. Intensité en dessous des capacités max de W	→ poids →MG	↘ [insuline]

Ob = Obèse ; DT2= Diabète de Type 2 ; Smet = syndrome métabolique ; C = Contrôle ; H = Homme ; F = femme ↗ = augmentation ; ↘ = diminution ; → = pas d'effet ou maintien ; MG = Masse Grasse ; R = Régime ; E =Entraînement ; exo = exercice ; NS = Non Significative ; G = Groupe ; $\dot{V}O_2$ max = Consommation d'oxygène maximale ; [] = concentration ; min = minutes ; + = positive ; - = négatif ; W =travail ; max = maximal ; FC = Fréquence Cardiaque.

Tableau 14 : Altérations de l'insuline à l'exercice chez les personnes d'obésité et/ou de diabète de type 2 et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.

Ob = Obèse ; DT2= Diabète de Type 2; Smet = Syndrome métabolique ; C = Contrôle ; H = Homme ; F = femme ; ↗ = augmentation ; ↘ = diminution ; → = pas d'effet ou maintien ; exo = exercice ; $\dot{V}O_2$ max = Consommation d'oxygène maximale ; [] = concentration ; min = minutes ; max = maximal ; FC = Fréquence Cardiaque

Auteurs (date)	Nombre de sujets	Age (ans)	Sexe	Protocole de l'exercice aigu	Résultats à l'exercice	Résultats en post exercice	Effet du programme d'activité physique
Mittendorfer et coll. (2004)	5 Ob 5 surpoids 5 C non Ob	35	H	90 min à 50% $\dot{V}O_2$ pic	↘ dans tous les groupes [insuline] > chez Ob (p< 0,09)		
Ezell et coll. (1999)	5 Ob 5 post Ob 5 Non Ob	25	F	60 min à 60-65% $\dot{V}O_2$ pic	↘ [insuline] > chez Ob		
Vettor et coll. (1997)	9 Ob 10 Non Ob	32 25	H F	Exo max sur ergocycle	[insuline] > chez Ob		
Gustafson et coll. (1990)	7 Ob 7 C Non Ob	28	F	10 min à 70% $\dot{V}O_2$ pic	[insuline] > chez Ob	Sécrétion toujours > chez Ob après 5 min	
Schneider et coll. (1987)	20 DT2 non Ob 11C non DT2	48	H F	30 min. 70 -75% $\dot{V}O_2$ pic	↘ [insuline] chez C →[insuline] chez DT2	Même tendance après 30 min	↗ [insuline] chez DT2 ↘ [insuline] chez C
Gossain et coll. (1983)	6 Ob 7 C Non Ob	30 26	F	↗ W toutes les 3 minutes jusqu'à atteindre 70% de la FC max théorique	[insuline] > chez Ob		

Concernant les effets de l'entraînement sur de plus longues périodes, la littérature présente aussi quelques contradictions. Chez des hommes atteints du Smet, la concentration de leptine diminue en association avec la réduction de l'IMC et de la MG, suite à un an d'entraînement aérobic (Reseland et coll. 2001). De même, dans l'étude de Thong et coll. (2000) les personnes obèses ayant suivies un entraînement aérobic de 12 semaines, les concentrations de leptine diminuent uniquement lorsque la personne perd de la MG. Ces changements de leptine seraient corrélés avec les changements de masse adipeuse totale et sous-cutanée mais pas avec la MG viscérale. A l'inverse, chez des sujets obèses ayant suivi un entraînement aérobic d'un an (1h/jour, 3 à 4 fois par semaine d'intensité modérée) les concentrations de leptine sont diminuées indépendamment du pourcentage de MG et d'insuline (Pasman et coll. 1998). **Ces divergences sans doute attribuables aux différences entre les protocoles d'entraînement et les populations ne nous permettent pas d'affirmer avec certitude l'impact de l'activité physique sur les concentrations de leptine chez les personnes atteintes du Smet (tableau 15). Même s'il semblerait que ce soient plutôt les entraînements de longue durée associés à une perte de poids qui provoqueraient une diminution de la leptine.**

A l'exercice aigu et en post-exercice

La leptine n'est pas une hormone impliquée directement dans la régulation du métabolisme glucidique et lipidique durant l'exercice aigu. C'est pourquoi son étude lors d'un exercice aigu ne présente que peu d'intérêt. Par contre sa réponse en post-exercice a fait l'objet d'un plus grand nombre d'études chez les sportifs. Concernant les hommes obèses, Kyriazis et coll. (2007) n'ont trouvé aucune modification des concentrations de leptine en post-exercice suite à un exercice d'une heure à 60% de la $\dot{V}O_2$ pic. L'absence de résultat pourrait s'expliquer par la faible dépense énergétique induite par cet exercice. En effet, la leptine semble diminuer suite à un exercice engendrant une très forte dépense énergétique (type marathon) (Leal-Cerro et coll. 1998). Cette diminution post-exercice associée à d'autres paramètres permettrait de stimuler l'appétit pour reformer les stocks

énergétiques. Même si une altération existait à ce niveau, elle n'aurait que peu d'impact puisque ce type d'effort n'est pas réalisable par les personnes atteintes du Smet.

L'étude de la leptine à l'exercice suite à un entraînement physique ne présente pas de réel intérêt chez la personne obèse puisque l'intensité nécessaire pour obtenir des modifications de cette hormone à l'exercice se situerait au-delà de leur capacité. C'est d'ailleurs sans doute pour cela qu'aucune étude n'est disponible actuellement.

Tableau 15 : Altérations de la leptine au repos chez les personnes atteintes du syndrome métabolique, d'obésité et/ou de diabète de type 2 et effets d'un entraînement physique sur ces altérations.

Ob = Obèse ; DT2= Diabète de Type 2 ; Smet = Syndrome métabolique ; C = Contrôle ; H = Homme ; F = femme ; ↗ = augmentation ; ↘ = diminution ; → = pas

Auteurs (date)	Nombre de sujets	Age (ans)	Sexe	Résultats au repos	Protocole du réentraînement à l'effort	Impact sur la composition corporelle	Effet du programme d'activité physique
Ishii et coll. (2001)	23 DT2 : R+E 27 DT2 : R	56	H F		6 semaines entraînement aérobie + R = 5 fois 1h / sem à 50% $\dot{V}O_2$ pic	↘ MG ↘ poids	↘ [leptine] indépendamment des changements de la MG
Reseland et coll. (2001)	186 Smet : 44 R ; 48 E 57 R+E ; 37 C	45	H		1 an d'entraînement aérobie 3 fois 60 min /sem. R = conseils diététiques	↘ MG ↘ IMC	↘ [leptine] : E+R > R > E
Thong et coll. (2000)	52 Ob: 14 R ; 14 E 16 E sans ↘ poids ; 8 C	45	H		12 semaines d'entraînement aérobie 75% $\dot{V}O_2$ pic pour dépenser 700kcal/j Ou R 700kcal/j	↘ MG groupe E et R	↘ [leptine] lorsque ↘ MG
Halle et coll. (1999)	20 DT2 Ob	40	H		4 semaines E + R = 1000 kcal/j 5 fois 30 min / jour d'ergocycle à une intensité de 70% de la FC max + stretching, piscine, vélo = dépense énergétique de 2200 kcal	↘ poids	↘ [leptine]
Kraemer et coll. (1999 b)	16 surpoids 15 C surpoids	42	F		9 semaines entraînement aérobie 3 à 4 fois sem. pour dépenser 1256 KJ/session	→ MG	→ [leptine] dans 2 groupes
Passman (1998)	15 Ob	37	H		1 an entraînement aérobie 3 à 4 fois par semaine 1h/jour à une intensité modérée	↘ poids ↘ tour de taille	↘ [leptine] indépendamment du changement de MG
Ostlund (1996)	204 Ob et non Ob	18-80	H F	[leptine] corrélée + %MG			

d'effet ou maintien ; MG = Masse Grasse ; R = Régime ; E =Entraînement ; $\dot{V}O_2$ max = Consommation d'oxygène maximale ; [] = concentration ; min = minutes ; max = maximal ; FC = Fréquence Cardiaque ; + = positivement.

2.3 Effets de l'activité physique sur les capacités aérobies des personnes atteintes du syndrome métabolique

La pratique d'une activité physique régulière associée ou non à une perte de poids permet d'améliorer comme nous venons de le voir les différentes altérations métaboliques (insulinorésistance, hypertension, dyslipidémie) retrouvées dans le Smet. Ainsi, l'apparition des maladies cardiovasculaires ou encore du DT2 peut être repoussée voire annulée. L'amélioration des capacités aérobies des personnes atteintes d'obésité et/ou de DT2 ou du Smet apparaît être également une bonne alternative pour éviter les pathologies chroniques. En effet, des données épidémiologiques ont montré que des capacités aérobies plus élevées à l'effort étaient associées à une atténuation des risques cardiovasculaires et des risques de mortalités prématurés chez les personnes obèses ou atteintes du Smet (Lee et coll. 1999 (b), Katzmarzyk et coll. 2003). De même, des sujets minces avec une faible capacité aérobie ont un risque de mortalité supérieur à celui de personnes obèses avec une bonne capacité aérobie (Lee et coll. 1999 (b)). Ainsi, l'amélioration des capacités aérobies à l'effort est un élément tout aussi important que la perte de poids dans le traitement du Smet, d'autant plus que certaines études ont montré que les personnes obèses ou atteintes du Smet sont déconditionnées à l'effort (Hulens et coll. 2001, Miyatake et coll. 2004). La majorité des études déjà citées dans les parties précédentes trouvent une amélioration de la $\dot{V} O_2 \text{ max}$ lorsqu'elle est mesurée, suite à divers protocoles d'entraînement chez les personnes atteintes d'obésité et/ou de DT2 ou du Smet (Boudou et coll. 2000, Ishii et coll. 2001, Donnelly et coll. 2003, Anderssen et coll. 2007, Christianen et coll. 2009). Les modalités d'entraînement sont des éléments importants à prendre en considération pour obtenir de réels bénéfices. L'entraînement aérobie en continu à une intensité élevée permettrait d'obtenir une augmentation supérieure de la $\dot{V} O_2 \text{ max}$ comparativement à des intensités plus faibles chez les personnes obèses ou atteintes d'un Smet (Church et coll. 2007, Slentz et coll. 2007, Irving et coll. 2008). De même, l'entraînement aérobie en intervalle chez les personnes atteintes du Smet semblerait plus efficace que ceux proposés en

continu pour améliorer la $\dot{V}O_2 \text{ max}$ (Tjønnå et coll. 2008). Cette différence s'expliquerait d'après Tjønnå et coll. (2008) par une amélioration plus importante du débit sanguin maximal et des capacités des mitochondries dans le muscle suite à un entraînement en intervalle. Cependant, l'augmentation de la $\dot{V}O_2 \text{ max}$ n'a pas besoin d'être importante pour engendrer des bénéfices pour la santé. En effet, une petite amélioration de la capacité aérobie a montré son efficacité à réduire les risques cardiovasculaires (Erikssen et coll. 1998). Selon Tjønnå et coll. (2008) la quantité minimale d'activité physique requise pour atteindre un niveau de capacité physique pouvant protéger des maladies chroniques est de 30 minutes par jour d'activité physique modérée, correspondant aux recommandations actuelles.

Par ailleurs, les capacités aérobies apparaissent améliorées chez les personnes obèses alors que la composition corporelle reste inchangée (Utter et coll. 1998, Kraemer et coll. 1999 (b)) et cela même sur des périodes d'entraînement relativement courtes (Sartorio et coll. 2003). **Ainsi, l'amélioration des capacités aérobies semble plus facilement accessible que la perte de poids grâce à l'activité physique et offre assez rapidement des bénéfices pour la santé. De plus, elle permet de rompre le cercle vicieux du déconditionnement et par voie de conséquence d'améliorer la QV des personnes atteintes de pathologies chroniques (Young 1983).**

2.4 Effets de l'activité physique sur la qualité de vie des personnes atteintes du syndrome métabolique

Comme nous venons de le voir, l'activité physique régulière entraîne des effets bénéfiques au niveau physiologique pouvant être mesurés de manière objective. Cependant pour apprécier l'efficacité d'un programme d'activité physique, il est important de prendre en considération le point de vue du malade, en s'intéressant par exemple à l'évolution de sa qualité de vie. Selon l'OMS la QV est « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquelles il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ». Il s'agit d'un concept influencé, à la fois par la santé physique, par l'état psychologique, par le niveau d'indépendance, par les relations sociales et les relations avec l'environnement de la personne. L'impact du Smet sur la

QV n'a pas été beaucoup étudié. A notre connaissance, uniquement quelques études montrent une altération de la QV chez les personnes atteintes du Smet par rapport aux personnes ne présentant aucune pathologie (Miettola et coll. 2008, Tsai et coll. 2008, Han et coll. 2009). Par contre, la littérature concernant les composantes du Smet et la QV est beaucoup plus riche. L'obésité, le surpoids, l'hypertension ou encore le DT2 sont associés à une altération significative de la QV (Tauber 1997, Testa et Simonson 1998, Fontaine et Barofsky 2001, Jones et Sutton 2008, Raskeliene et coll. 2009). L'étude de Tsai et coll. (2008) attribue l'altération de la QV chez les personnes présentant un Smet à l'augmentation du poids plutôt qu'au Smet lui-même, tout en indiquant que des études supplémentaires devront être réalisées pour confirmer ce propos.

Etant donné que la pratique régulière d'activité physique est reliée à un niveau élevé de QV (Bize et coll. 2007), plusieurs études ont analysé la relation entre l'activité physique, les pathologies chroniques et la QV. A partir de nos recherches, trois études auraient étudié les effets de l'activité physique régulière sur la QV des personnes atteintes de Smet. Liu et coll. (2009) ont proposé à 11 personnes atteintes du Smet des exercices de Tai Chi Qi Gong durant 1h-1h30, trois fois par semaine pendant 12 semaines. Des améliorations significatives des différents paramètres métaboliques et de la QV, mesurée par le questionnaire Short Form-36 sont apparues suite à ce programme d'activité physique. Une autre étude de Levinger et coll. (2007) a étudié les effets d'un programme d'activité physique en résistance de 10 semaines chez 55 personnes présentant de nombreuses altérations métaboliques. Les résultats montrent une amélioration de la QV mesurée par le questionnaire Short Form-36, de la MG et de la puissance aérobie. Enfin, Oh et coll. (2009) en proposant à 31 femmes atteintes du Smet, un programme d'intervention plus global sur le mode de vie retrouvent aussi une augmentation de la QV évaluée par le questionnaire Short Form-36 et une diminution du tour de taille sans modification des paramètres métaboliques. Ce programme incluait de l'éducation à la santé, un régime et de l'exercice physique à raison de 2 à 3 fois par semaine, 40 minutes de yoga, de stretching et d'exercices aérobies durant 6 mois.

D'après certaines études, la diminution du poids et de la MG auraient un effet bénéfique sur la QV des personnes obèses (Rippe et coll. 1998, Fontaine et coll. 2004,

Wu et coll. 2009). Cependant, les pertes de poids et de MG ne sont pas les seuls paramètres pouvant influencer la QV de cette population. En effet, l'activité physique régulière sans perte de poids associée aurait aussi un impact positif sur ce paramètre. Puisque Levinger et coll. (2007) concluent que l'amélioration de la QV retrouvée dans leur étude est indépendante de la perte de MG. De même, Heath et Brown (2009) montrent que les personnes obèses pratiquant de l'activité physique modérément ont une meilleure QV que les personnes obèses inactives. Cet effet positif de l'activité physique sur la QV pourrait s'expliquer selon le rapport d'expert de l'Inserm (2008) par l'action de l'activité physique régulière sur différentes dimensions : expériences affectives positives par l'intégration au groupe ou regard positif de l'autre, baisse du niveau de stress, satisfaction par rapport au corps, satisfaction par la participation active à la vie sociale.

2.6 Conclusion

D'après la revue de la littérature réalisée, l'activité physique régulière seule est clairement associée à des bénéfices en termes de santé. Plus particulièrement elle permet un contrôle du poids, une amélioration de la composition corporelle, de la tension artérielle, du métabolisme glucidique et lipidique. Par ailleurs, elle joue un rôle important dans la prévention des facteurs de risques cardiovasculaires puisqu'elle retarde leur apparition (DT2, hypertension, cholestérol, surpoids). Ces effets bénéfiques sont clairement identifiés dans la population générale et chez les personnes présentant des facteurs de risques cardiovasculaires (obèses, diabétiques, hypertendues, dyslipidémiques, atteintes du Smet). Ainsi, la littérature concernant les effets favorables de l'activité physique régulière sur les différentes composantes du Smet est plutôt riche.

A l'inverse, comme nous venons de le souligner dans les parties précédentes, les effets de l'activité physique régulière sur les réponses hormonales et la QV chez les personnes atteintes du Smet n'ont été que très peu explorés. Uniquement une étude pour la GH au repos et trois études pour la QV sont disponibles chez les personnes atteintes du Smet. Si un plus grand nombre d'études a exploré ces paramètres chez les personnes obèses et/ou diabétiques de type 2, au niveau hormonal il n'est pas

possible de connaître avec certitude les effets d'une activité physique régulière dans cette population car les résultats sont en contradiction. A souligner aussi, un manque encore plus marqué, voire une absence pour le cortisol et l'ACTH d'études portant sur l'évolution des réponses hormonales à l'exercice suite à un entraînement physique chez cette population. Pour la QV, elles sont nombreuses et soulignent l'effet bénéfique de l'activité physique régulière sur ce paramètre.

Ainsi, des études chez les personnes atteintes du Smet évaluant les effets de l'activité physique régulière sur les réponses hormonales au repos et à l'exercice et sur la QV sont à entreprendre.

Expérimentation

Chapitre 3

Introduction

Comme nous venons de le souligner, la littérature actuelle ne nous permet pas de connaître avec certitude les effets d'une activité physique régulière sur les altérations hormonales retrouvées au repos et à l'exercice et sur la QV chez les personnes atteintes du Smet. Ainsi, nous avons souhaité étudier chez les personnes atteintes du Smet l'évolution de ces paramètres suite à un entraînement aérobie.

Pour l'étude des hormones, les échantillons salivaires permettent une approche pratique et non invasive, excluant les effets stressants de la piqure. C'est pourquoi, nous avons souhaité utiliser cette méthode de prélèvement plus facile à mettre en place pour une étude de terrain. Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a déterminé si les hormones adrénocorticales analysées dans la salive (cortisol, DHEA) au repos et à l'exercice reflétaient correctement les concentrations hormonales sanguines chez les personnes atteintes du Smet. Uniquement une étude (Putignano et coll. 2001) chez les femmes obèses a trouvé une corrélation positive entre le cortisol salivaire et sanguin au repos. Au vu des résultats obtenus chez les personnes saines (O'Connor et Corrigan 1987, Del Corral et coll. 1994, Cadore et coll. 2008), nous supposons que l'exercice stimule l'axe HPA chez les personnes atteintes du Smet et que la relation entre les concentrations adrénocorticales salivaire et plasmatique est maintenue durant l'exercice. **Nous avons donc dans un premier temps évalué la relation entre le cortisol et la DHEA/DHEA-S salivaire et plasmatique au repos et lors d'un exercice sous maximal (30-min d'ergocycle à 70% de la FC pic) suivi d'une récupération de 10 minutes chez des hommes atteints du Smet (étude 1).**

Dans un second temps, nous avons étudié chez des hommes atteints du Smet, les effets d'un entraînement aérobie contrôlé de 8 semaines sur les réponses hypophysaires, surrénaliennes et androgéniques au repos et à l'exercice grâce à des prélèvements salivaires et sanguin, ainsi que la QV à l'aide d'un questionnaire de QV spécifique à l'obésité (étude 2).

Chapitre 4

Matériels et méthodes

4.1-Critères d'éligibilité de la population

4.1.1 Critères d'inclusion

Sur prescription médicale, nous avons recruté des hommes, âgés de 50-65 ans, présentant une obésité abdominale (tour de taille > à 94 cm selon la FID) et un DT2, associés à une ou plusieurs autres composantes du Smet (tension artérielle élevée ou traitement, dyslipidémie ou traitement). De plus, les sujets ne devaient pratiquer aucune activité physique de manière régulière et ne suivre aucun régime alimentaire, mais aussi ne présenter aucune contre indication à la pratique d'une activité physique. Enfin, ils devaient avoir signé et daté le consentement de participation, en accord avec la déclaration d'Helsinki et les règles d'éthique locales. La réalisation d'une épreuve d'effort maximale chez un cardiologue constituait un critère obligatoire à l'entrée dans les différents protocoles.

4.1.2 Critères de non inclusion

Les personnes ne présentant aucune motivation à l'adhésion au protocole et/ou à la reprise de l'activité physique n'ont pas été incluses. Toutes maladies ou prises de médicaments pouvant agir sur le contrôle du poids ou la régulation hormonale constituaient aussi des critères de non inclusion. De plus, les personnes ne pouvant se rendre régulièrement sur les lieux de pratique de l'activité physique n'ont pas été incluses dans l'étude 2.

4.1.3 Critères d'exclusion

L'apparition d'incidents entraînant une absence supérieure à une semaine aux séances d'activités physiques, ainsi que le non-respect des consignes ou instructions nécessaires aux exigences du protocole constituent les critères d'exclusion des études.

4.2 Etude 1 : corrélations hormonales

4.2.1 Plan expérimental

Dans le mois suivant la réalisation de l'épreuve d'effort maximale chez leur cardiologue, les sujets devaient se présenter à l'hôpital à 8h30 pour la pose d'un cathéter dans leur veine superficielle de l'avant bras. Une trentaine de minutes après l'ingestion d'un petit déjeuner standardisé (400 kcal), les sujets ont réalisé un exercice de 30 minutes sur ergocycle à 70% de la FC pic (déterminée au préalable chez le cardiologue). Les échantillons de salive et de sang ont été prélevés au repos à jeun, toutes les 10 minutes durant l'exercice et après 10 minutes de récupération passive.

4.2.2 Prélèvements et analyses hormonales

Les prélèvements de sang de 3 ml ont été placés dans un tube sec et stockés à 4°C jusqu'à leur analyse dans l'après midi. Les taux plasmatiques de cortisol ont été déterminés à partir de la chimie luminescente (LIAISON, Diasorin®, Italie). Les concentrations de DHEA-S ont été évaluées grâce à la technique radio immunologique (RIA, kits Beckman Immunotech®, France). La salive (1ml) a été collectée immédiatement après les prélèvements de sang à l'aide de salitubes (DRG Diagnostic®, Allemagne). Les échantillons de salive ont été immédiatement stockés à -20°C jusqu'à leur analyse. Chaque échantillon a ensuite été décongelé puis centrifugé pour récupérer le liquide surnageant, qui a été analysé à l'aide de kits spécifiques (DRG ELISA®) pour déterminer les concentrations de cortisol, de testostérone et de DHEA. Les analyses ont été réalisées en duplicata et le coefficient de variation pour tous les paramètres étaient systématiquement < 10%.

4.2.3 Analyses statistiques

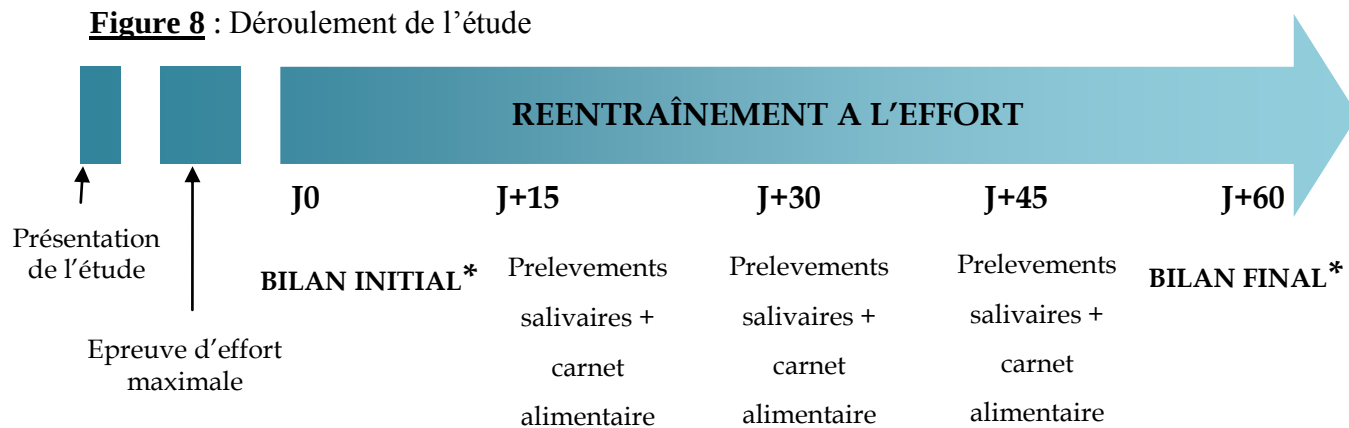
Les résultats sont exprimés par leur moyenne $\pm$ Standard Erreur Moyenne (SEM) à l'aide du logiciel Statview®. L'évolution des concentrations hormonales plasmatiques et salivaires à l'exercice et en récupération ont été analysées à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA à mesures répétées), suivie d'un test à posteriori (test de Fisher) pour localiser la différence significative. Les corrélations entre les concentrations hormonales plasmatiques et salivaires ont été testées à l'aide de la corrélation de Pearson. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

4.3 Etude 2 : effets du réentraînement à l'effort

4.3.1 Plan expérimental

Après leur recrutement, nous avons demandé aux sujets de venir à l'hôpital deux fois : une fois dans la semaine précédente et une autre fois dans la semaine suivant le réentraînement à l'effort pour réaliser différentes évaluations (figure 8). Durant ces deux visites, dans un premier temps des infirmières ont posé un cathéter dans leur veine superficielle de l'avant bras (8h30) et prélevé immédiatement un échantillon de sang pour évaluer l'HbA1c. Une demi-heure après, des échantillons de sang et de salive ont été prélevés au repos à jeun. Ensuite, les données anthropométriques ont été mesurées. Puis les sujets ont rempli les différents questionnaires (niveau habituel d'activité physique et qualité de vie). Enfin, 30 minutes après l'ingestion d'un déjeuner standardisé (400 kcal), les sujets ont réalisé entre 9h30 et 10h30 un exercice de 30 minutes à 70% de la FC pic durant lequel des échantillons de sang et de salive ont été prélevés. Le Test de Marche de 6 minutes (TM6) a été effectué avant le début de la première séance d'activité physique et lors de la dernière séance d'activité physique. Nous avons aussi demandé aux sujets de remplir un carnet alimentaire tous les 15 jours soit 5 fois en deux mois et de compléter les prélèvements salivaires de l'hôpital par 3 prélèvements (espacés de 15 jours) effectués à leur domicile à jeun à 8h30.

Figure 8 : Déroulement de l'étude



* = prélèvements sanguins et salivaires au repos et à l'exercice, paramètres anthropométriques, questionnaire de qualité de vie et du niveau de pratique d'activité physique, capacités physiques et carnet alimentaire.

4.3.2 Réentraînement à l'effort

Un enseignant en activité physique adaptée encadrait les personnes lors de leur pratique. Les séances d'activités physiques se sont déroulées 3 fois par semaine pendant 2 mois au sein des locaux de l'association DIABète Orléans LOiret (DIABOLO) ou à l'extérieur. Elles étaient basées sur des activités d'endurance telle que la marche, le vélo ou l'ergocycle. Les résultats de l'épreuve d'effort réalisée chez un cardiologue au préalable, nous ont permis de connaître les valeurs pics de la FC. L'entraînement était composé de trois séances : deux séances aérobies en continue de 45 minutes à une heure à 75% de la FC pic et une séance par intervalles de 45 minutes avec 10 minutes d'échauffement, 2 minutes à 85% de la FC pic et 3 minutes à 60% de la FC pic, et ceci répété cinq fois et 10 minutes de récupération. Les sujets participaient aux séances collectives ou individuelles en fonction de leur disponibilité. Les intensités d'entraînement étaient contrôlées au cours des séances par l'encadrant et les pratiquants grâce à des cardiofréquencemètres (polar S710®).

4.3.3 Bilan anthropométrique

Un bilan anthropométrique a été réalisé par un investigateur, afin de mesurer :

- la taille à $\pm 0,5$ cm à l'aide d'une toise calibrée
- le poids à 0,1 kg près à l'aide d'une balance électronique (Tefal Printis®)
- le tour de taille (entre la dernière côte et la crête iliaque) à $\pm 0,5$ cm à l'aide d'un mètre de couturière
- la MG totale à l'aide d'un impédancemètre bioélectrique bimanuel (Omron BF 302®). Cette méthode simple, rapide, non invasive et de faible coût estime la MG en analysant la résistance des tissus corporels à l'aide d'un courant électrique très faible envoyé dans le corps. Nous avons procédé aux relevés de MG toujours dans les mêmes conditions et selon les recommandations du fabricant. La MG évaluée avec cet appareil apparaît fortement corrélée à la MG quantifiée par la méthode de référence (absorptiométrie biphotonique) selon Samouda et coll. (2003).

4.3.4 Evaluation des habitudes alimentaires

Un bilan nutritionnel a été réalisé tous les 15 jours afin d'évaluer les apports énergétiques des sujets (totaux, % lipides, % protides et % glucides). Pour cela, chaque sujet a reçu les recommandations nécessaires pour remplir correctement les carnets alimentaires. Ainsi, ils ont détaillé les aliments et les boissons consommés pendant les 3 jours précédents les prélèvements salivaires. L'analyse des carnets alimentaires s'est effectuée grâce au logiciel Bilnut®. Nous avons demandé aux sujets de maintenir leur alimentation normale pendant la durée de l'étude.

4.3.5 Evaluation du niveau habituel d'activité physique

Le niveau initial, ainsi que les effets de l'activité physique sur la pratique physique quotidienne des sujets ont été étudiées à l'aide de l'International Physical Activity Questionnaire version courte (IPAQ) (Craig et coll. 2003), questionnaire déjà utilisé chez les personnes obèses (Théard et coll. 2005). Il a été administré lors d'un

entretien d'environ 15 minutes par un technicien pour plus de fiabilité. Ce questionnaire, constitué de 7 questions permet d'évaluer le temps passé assis, la marche, l'activité physique modérée et intense d'une personne au cours des 7 jours précédents. Un score total d'activité physique, exprimé en METmin/sem est obtenu en multipliant le nombre de minute à la fréquence (jours) et au coût métabolique moyen (MET) respectivement 8, 4 et 3,3 pour les activités physiques intenses, modérées et la marche. Tandis que le temps passé assis donne une indication, aussi exprimé en min/sem sur la durée passée à une activité sédentaire. Différentes catégories peuvent alors être définies : insuffisamment, moyennement et très active (www.ipaq.ke.se). Ci-dessous un exemplaire du questionnaire utilisé.

Questionnaire international d'activités physiques

Nous nous intéressons aux différents types d'activités physiques que vous faites dans votre vie quotidienne. Les questions suivantes portent sur le temps que vous avez passé à être actif physiquement au cours des **7 derniers jours**. Répondez à chacune de ces questions même si vous ne vous considérez pas comme une personne active. Les questions concernent les activités physiques que vous faites au travail, dans votre maison ou votre jardin, pour vos déplacements, et pendant votre temps libre.

Pensez à toutes les activités **intenses** que vous avez faites au cours des **7 derniers jours**. Les activités physiques intenses font référence aux activités qui vous demandent un effort physique important et vous font respirer beaucoup plus difficilement que normalement. Pensez *seulement* aux activités que vous avez effectuées pendant au moins 10 minutes d'affilée.

1. Au cours des 7 derniers jours, combien y a-t-il eu de jours pendant lesquels vous avez fait des activités physiques intenses comme porter des charges lourdes, bêcher, faire du VTT ou jouer au football ?

_____ **jours par semaine**

☐

Pas d'activités physiques intenses ➡ **Passez à la question 3**

2. En général, combien de temps avez-vous passé à faire des activités **intenses** au cours de l'un de ces jours ?

_____ heures par jour

_____ minutes par jour

☐ Ne sait pas

Pensez à toutes les activités **modérées** que vous avez faites au cours des **7 derniers jours**. Les activités physiques modérées font référence aux activités qui vous demandent un effort physique modéré et vous font respirer un peu plus difficilement que normalement. Pensez *seulement* aux activités que vous avez effectuées pendant au moins 10 minutes d'affilée.

3. Au cours des 7 derniers jours, combien y a-t-il eu de jours pendant lesquels vous avez fait des activités physiques modérées comme porter des charges légères, passer l'aspirateur, faire du vélo tranquillement, ou jouer au volley- ball ? Ne pas inclure la marche.

_____ jours par semaine

☐ Pas d'activités physiques modérées ➡ **Passez à la question 5**

4. En général, combien de temps avez-vous passé à faire des activités **modérées** au cours de l'un de ces jours ?

_____ heures par jour

_____ minutes par jour

☐ Ne sait pas

Pensez au temps que vous avez passé à **marcher** au cours des **7 derniers jours**. Cela comprend la marche au travail et à la maison, la marche pour vous rendre d'un lieu à un autre, et tout autre type de marche que vous auriez pu faire pendant votre temps libre pour la détente, le sport ou les loisirs.

5. Au cours des **7 derniers jours**, combien y a-t-il eu de jours pendant lesquels vous avez **marché** pendant au moins 10 minutes d'affilée.

_____ jours par semaine

☐ Pas de marche ➡ **Passez à la question 7**

6. En général, combien de temps avez-vous **marché** au cours de l'un de ces jours ?

_____ heures par jour

_____ minutes par jour

☐

Ne sait pas

La dernière question porte sur le temps que vous avez passé **assis** pendant un jour de semaine, au cours des **7 derniers jours**. Cela comprend le temps passé assis au travail, à la maison, lorsque vous étudiez et pendant votre temps libre. Il peut s'agir par exemple du temps passé assis à un bureau, chez des amis, à lire, à être assis ou allongé pour regarder la télévision.

7. Au cours des **7 derniers jours**, combien de temps avez-vous passé **assis** pendant **un jour de semaine**?

_____ heures par jour

_____ minutes par jour

☐

Ne sait pas

4.3.6 Evaluation des capacités physiques

Le TM6, validé chez les personnes obèses nous a permis d'évaluer les capacités physiques des sujets (Baillot et coll. 2009, Beriault et coll. 2009). Il a été réalisé selon le protocole proposé par l'American Thoracic Society (ATS) (2002). Il s'agit de parcourir la plus grande distance possible en 6 minutes, en réalisant des allers-retours de 30 m, tout en gardant une vitesse de marche la plus régulière possible. Pour augmenter la standardisation des encouragements et du test, le même technicien a réalisé tous les TM6. A la différence de l'ATS, les encouragements ont été donnés à 3 et 5 minutes et non toutes les 30 secondes. Les TM6 se sont déroulés toujours aux mêmes heures, soit entre 13h30 et 14h. Un cardiofréquencemètre (polar S710®) nous a permis d'enregistrer la FC de repos mesurée debout avant le début du test et la FC des sujets durant le TM6. Ainsi à partir des 3 dernières minutes

d'enregistrement de la FC, nous avons pu calculer la FC moyenne du sujet durant le TM6. La distance a été évaluée grâce au nombre d'aller-retour noté par le technicien. Le coût cardiaque a été calculé en divisant la distance par la FC.

4.3.7 Evaluations hormonales et métaboliques

a- Prélèvements sanguins et salivaires au repos

Cinq échantillons de sang de 4 ml ont été collectés au repos à jeun lors des 2 bilans et répartis dans un tube EDTA (HbA1c, lactate, glycémie), dans 3 tubes secs (cortisol, GH, insuline, testostérone, DHEA-S) et dans un tube frais EDTA Aprotinin (ACTH). Ces prélèvements ont été conservés la matinée à 0°C jusqu'à leur analyse dans l'après midi. Lors du bilan initial et final, un investigateur a collecté le matin, aux mêmes heures un prélèvement salivaire sur les sujets à jeun dans des tubes de 1 ml (SALI-tubes DRG ELISA®) et les a conservé à -20°C, jusqu'à leur analyse. Entre ces bilans, tous les 15 jours, soit trois fois en 8 semaines, les sujets ont effectué leur prélèvement salivaire à domicile en respectant le protocole et les conditions de conservation décrites ci-dessus. Ces prélèvements ont permis de mesurer au repos plusieurs hormones : le cortisol, la testostérone et la DHEA.

b- Prélèvements sanguins et salivaires à l'exercice

Lors d'un exercice sur ergocycle de 30 minutes à 70% de la FC pic non réajustée après le réentraînement à l'effort, des prélèvements sanguins et salivaires ont été réalisés toutes les 10 minutes à l'exercice et 10 minutes après une récupération passive. Ces prélèvements ont été prélevés et conservés dans les conditions décrites ci-dessus. Les prélèvements sanguins ont permis d'analyser les concentrations de cortisol, d'ACTH, de GH, d'insuline, de DHEA-S, de lactate et de glucose à l'exercice aigu. Alors que les prélèvements salivaires ont permis d'évaluer les concentrations de cortisol, de testostérone et de DHEA à l'exercice aigu.

c- Analyses hormonales et métaboliques

L'HbA1c a été estimée à partir de la technique de chromatographie liquide de haute performance (G7 Tosoh Bioscience®). Le glucose et le lactate sanguin ont été mesurés par un analyseur OMNI® (Neuilly, France). Les concentrations sanguines

d'insuline, de cortisol et d'ACTH ont été déterminées à partir de la chimie luminescente (LIAISON, Diasorin®, Italie). Les concentrations de GH, de testostérone et de DHEA-S ont été évaluées grâce à la technique radio immunologique (RIA, Diasorin®, Italie (GH, testostérone) Immunotech®, France (DHEA-S)). Pour l'analyse du cortisol, de la DHEA et de la testostérone salivaire, chaque échantillon de salive a été décongelé puis centrifugé pour récupérer le liquide surnageant, qui a été analysé à l'aide de kits spécifiques (DRG ELISA®, Allemagne). Les analyses ont été réalisées en duplicata et le coefficient de variation pour tous les paramètres étaient systématiquement < 10%.

4.3.8 Evaluation de la qualité de vie

La QV des sujets a été évaluée à l'aide d'un questionnaire spécifique aux personnes obèses, dernièrement validé en français par Ziegler et coll. (2005): l'Echelle Qualité de Vie, Obésité et Diététique. Elle comprend 36 questions divisées en cinq thèmes : impact de l'obésité sur le physique, sur l'aspect psycho-social, sur la vie sexuelle, sur le bien être alimentaire et sur le vécu du régime. Un score est calculé pour chaque thème en additionnant le total des points de chaque question. Le score obtenu est alors converti en pourcentage. Un haut score se rapproche donc de 100 et exprime une bonne QV. Après présentation du document, les patients ont rempli ce questionnaire seul, dont vous pouvez voir un exemplaire ci-dessous.

Questionnaire de qualité de vie

NOM :

Prénom :

Entourez la réponse la plus proche de ce que vous ressentez actuellement

A cause de mon poids...

1- J'ai du mal à respirer au moindre effort.

1 2 3 4 5

2- J'ai les chevilles et les jambes gonflées en fin de journée.

1 2 3 4 5

1 = énormément/tout le temps

5 = jamais/pas du tout

3- J'ai mal dans la poitrine quand je fais un effort.

1 2 3 4 5

4- J'ai des problèmes d'articulations raides ou douloureuses.

1 2 3 4 5

5- J'ai du mal à mener les choses à bien ou à faire face à mes responsabilités.

1 2 3 4 5

6- Ma forme physique est mauvaise.

1 2 3 4 5

7- J'ai mal au dos.

1 2 3 4 5

8- J'ai du mal à m'habiller ou me déshabiller.

1 2 3 4 5

9- J'ai du mal à lacer mes chaussures.

1 2 3 4 5

10- J'ai du mal à prendre les escaliers.

1 2 3 4 5

11- Je suis moins efficace que je pourrais l'être.

1 2 3 4 5

12- Je m'isole ou me renferme sur moi-même.

1 2 3 4 5

13- J'ai peur de me présenter à des entretiens pour un emploi.

1 2 3 4 5

A cause de mon poids...

14- Je trouve difficile de m'amuser.

1 2 3 4 5

15- Je me sens déprimé(e), mon moral n'est pas bon.

1 2 3 4 5

16- Je manque de volonté.

1 2 3 4 5

17- Les gens me considèrent comme quelqu'un de "bien gentil" mais de pas très futé.

1 2 3 4 5

18- J'ai honte de mon poids.

1 2 3 4 5

1 = énormément/tout le temps

5 = jamais/pas du tout

19- Je me sens inférieur(e) aux autres.

1 2 3 4 5

20- Je me sens coupable lorsque les gens me voient manger.

1 2 3 4 5

21- Je ne veux pas que l'on me voie nu(e).

1 2 3 4 5

22- J'ai du mal à trouver des vêtements qui m'aillent.

1 2 3 4 5

23- Je n'éprouve peu ou même aucun désir sexuel.

1 2 3 4 5

24- J'ai des difficultés physiques dans les rapports sexuels.

1 2 3 4 5

25- J'évite les relations sexuelles chaque fois que c'est possible.

1 2 3 4 5

26- Les activités sexuelles ne me procurent aucun plaisir.

1 2 3 4 5

27- J'aime manger.

1 2 3 4 5

28- Après avoir mangé, j'éprouve un sentiment de satisfaction.

1 2 3 4 5

29- La nourriture m'apporte bien-être et plaisir.

1 2 3 4 5

30- Je me réjouis à l'idée de manger.

1 2 3 4 5

31- J'aime penser à la nourriture.

1 2 3 4 5

32- Régime signifie pour moi privation et frustration.

1 2 3 4 5

33- Les régimes m'empêchent de manger ce que je veux lors des repas en famille et/ou avec des amis.

1 2 3 4 5

34- Les régimes me fatiguent et me donnent mauvaise mine.

1 2 3 4 5

1 = énormément/tout le temps 5 = jamais/pas du tout

35- Je me sens coupable chaque fois que je mange des aliments déconseillés.

1 2 3 4 5

36- Les régimes me rendent agressif(ve).

1 2 3 4 5

4.3.9 Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés par leur moyenne $\pm$ SEM et les données ont été calculées à l'aide du logiciel Statview®. L'évolution des concentrations hormonales sanguines et salivaires à l'exercice et en récupération a été analysée à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA à mesures répétées), suivie d'un test à posteriori (test de Fisher) lorsqu'une différence significative était observée pour localiser la différence. Les effets de l'entraînement ont été testés avec une ANOVA à une voie pour mesures répétées et avec un test-t de Student pour échantillons appariés en fonction du nombre de mesure. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

Chapitre 5

Résultats

5.1 Etude 1 : corrélations hormonales

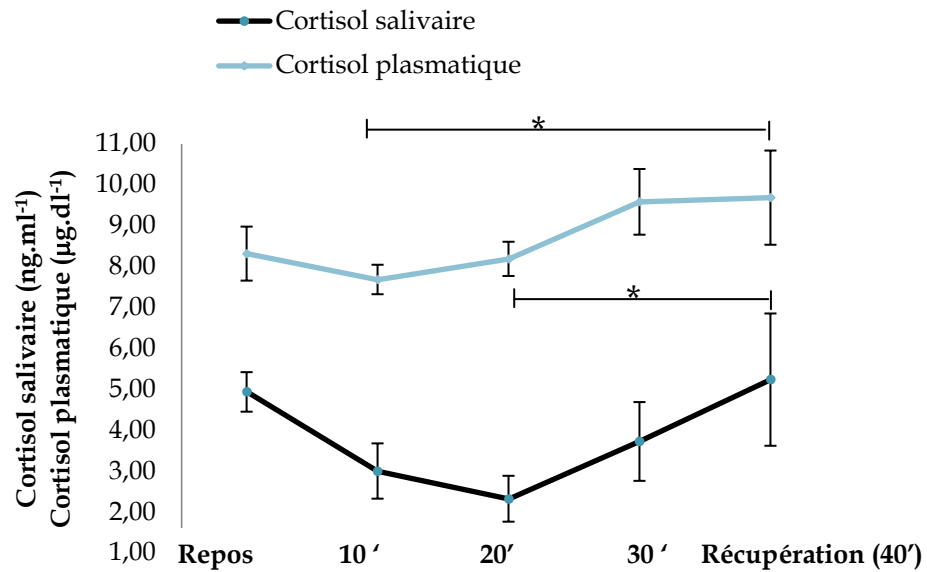
5.1.1 Caractéristiques de la population

Neuf hommes, âgés de $58,9 \pm 1,7$ ans ont participé à cette étude. Ils présentaient tous une obésité abdominale ($IMC = 35,2 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$, tour de taille = $118.9 \pm 2.8 \text{ cm}$), un DT2 et prenaient des traitements pour l'hypertension et la dyslipidémie.

5.1.2 Concentrations hormonales durant et après l'exercice

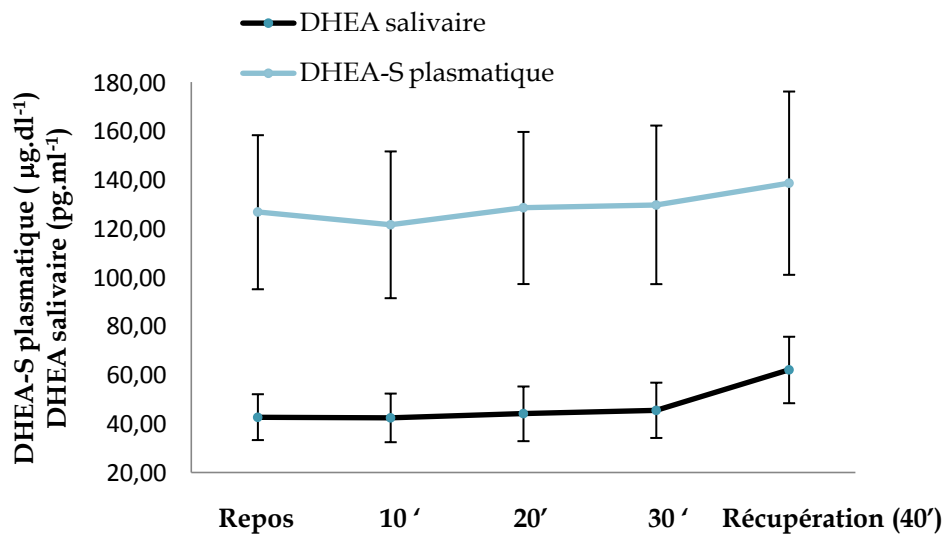
Une augmentation significative du taux de cortisol plasmatique entre la 10^{ème} minutes d'exercice et la récupération a été mise en avant ($p < 0,04$) (figure 9). Dans la même logique, le taux de cortisol salivaire durant la récupération est significativement supérieur à la concentration de cortisol salivaire lors de la 20^{ème} minute d'exercice ($p < 0,02$) (figure 9). Par contre, aucune modification significative de la DHEA et de la DHEA-S n'a été observée lors de l'exercice (figure 10).

Figure 9 : Cortisol plasmatique et salivaire (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 9 hommes atteints du syndrome métabolique.



* = $p < 0.05$, significativement différent de la valeur de récupération

Figure 10: DHEA-S plasmatique et DHEA salivaire (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 9 hommes atteints du syndrome métabolique.



5.1.3 Corrélations hormonales au repos, pendant et après l'exercice

Au repos, les concentrations de cortisol plasmatique et salivaire sont significativement corrélées ($r=0,72$; $p<0,02$) (figure 11). Les concentrations de DHEA-S plasmatique au repos sont aussi significativement corrélés aux concentrations de DHEA salivaire ($r=0,93$; $p<0,001$) (figure 12).

Figure 11 : Relation entre le cortisol plasmatique et salivaire au repos chez 9 hommes atteints du syndrome métabolique.

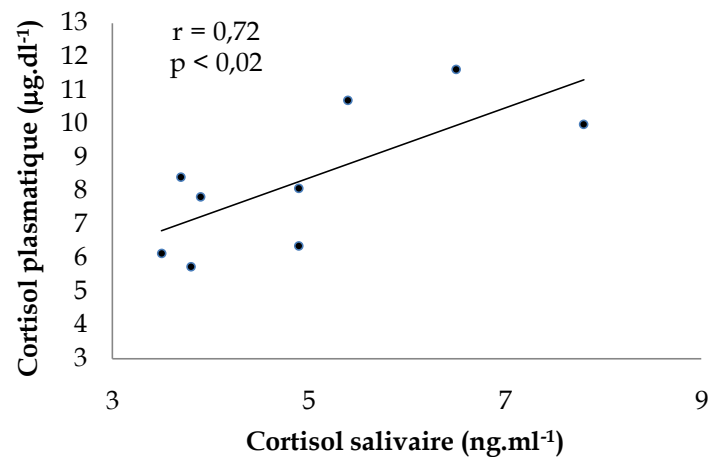
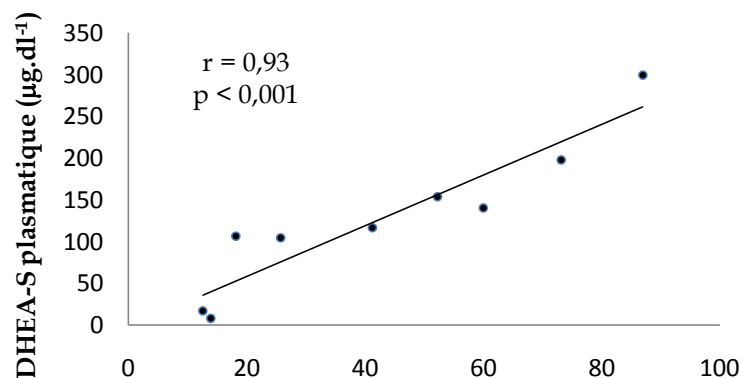


Figure 12 : Relation entre la DHEA-S plasmatique et DHEA salivaire au repos chez 9 hommes atteints du syndrome métabolique.



Pendant et après l'exercice sous maximal, la DHEA-S plasmatique et la DHEA salivaire apparaissent fortement corrélées ($r=0,83$, $p<0,001$) tandis qu'une plus faible corrélation entre le cortisol plasmatique et salivaire est observée dans les mêmes conditions ($r=0,52$, $p<0,001$) (figure 13 et 14).

Figure 13 : Relation entre le cortisol plasmatique et salivaire durant un exercice (10, 20, 30 minutes d'exercice à 70% de la fréquence cardiaque pic) et après 10 minutes de récupération chez 9 hommes atteints du syndrome métabolique.

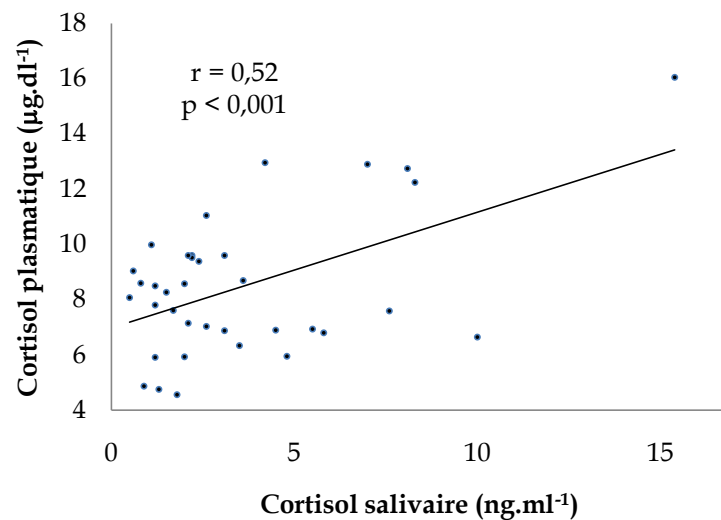
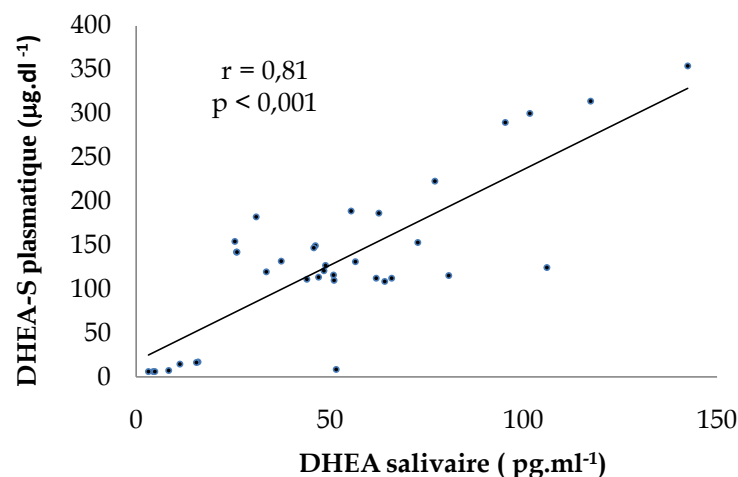


Figure 14 : Relation entre la DHEA-S plasmatique et DHEA salivaire durant un exercice (10, 20, 30 minutes d'exercice à 70% de la fréquence cardiaque pic) et après 10 minutes de récupération chez 9 hommes atteints du syndrome métabolique.



5.2 Etude 2 : effets du réentraînement à l'effort

5.2.1 Caractéristiques de la population

L'étude comprenait initialement 9 hommes présentant un Smet, selon la définition de la FID. Cependant, un homme a dû arrêter au cours du protocole en raison de problèmes familiaux. Tous les sujets ont été recrutés sur la base du volontariat au service d'endocrinologie de l'hôpital d'Orléans ou au sein du réseau Diabète Orléans Loiret. Les caractéristiques initiales de cette population, ainsi que l'évolution de ces paramètres sont présentées tableau 16. Aucune différence significative du poids, de l'IMC, du tour de taille et de l' HbA1_C n'a été trouvée suite à la reprise de l'activité physique.

Tableau 16 : Caractéristiques de la population (moyenne $\pm$ SEM) avant et après le réentraînement à l'effort

Caractéristiques (n= 8)		Avant	Après
Age (ans)		59,5 ($\pm$ 1,7)	
Taille (m)		1,73 ($\pm$ 0,06)	
DT2 depuis (année)		18,7 ($\pm$ 6,9)	
Médicaments (nombre de personnes)	Hypertension	8	
	Dyslipidémie	8	
	Antidiabétiques oraux	7	
	Insuline	4	
HbA1 _C (%)		7,63 ($\pm$ 0,4)	7,5 ($\pm$ 0,4)
Poids (kg)		105,9 ($\pm$ 4,7)	105,9 ($\pm$ 4,6)
IMC (kg/m ²)		35,5 ($\pm$ 1,6)	35,5 ($\pm$ 1,5)
Tour de taille (cm)		119,4 ($\pm$ 3,3)	118,2 ($\pm$ 2,9)
Masse grasse (%)		35,06 ($\pm$ 0,95)	34,94 ($\pm$ 1,05)

n = nombre de sujet, DT2 = Diabétique de Type 2, HbA1_C = hémoglobine glyquée, IMC = Indice de Masse Corporelle.

5.2.2 Les séances de réentraînement à l'effort

Le programme a été bien toléré par tous les sujets et nous n'avons noté aucune blessure. Pour les intensités du réentraînement à l'effort nous nous sommes basés sur les FC pic obtenues lors des épreuves d'effort qui étaient en moyenne de 147,2 ($\pm 4,0$) bat/min et significativement inférieures aux FC maximales théoriques ($p < 0,03$, 160,7 ($\pm 1,7$) bat/min). Chaque personne a participé en moyenne à 22,2 ($\pm 1,6$) séances sur 24. Les 2 séances en continue duraient en moyenne 58,9 (± 16) minutes à une intensité de 75,3 ($\pm 5,4$) % de la FC pic. La séance en intervalle se déroulait sur 45,5 minutes ($\pm 7,9$) en moyenne à une intensité de 82,7 ($\pm 5,4$) % de la FC pic pour les 2 minutes pics et de 72 ($\pm 3,4$) % de la FC pic pour les 3 minutes de ralentissement.

5.2.3 L'alimentation

Aucune différence significative n'apparaît entre les différentes valeurs (apports énergétiques totaux, lipides, protides, glucides) recueillies au cours des deux mois de réentraînement à l'effort (tableau 17).

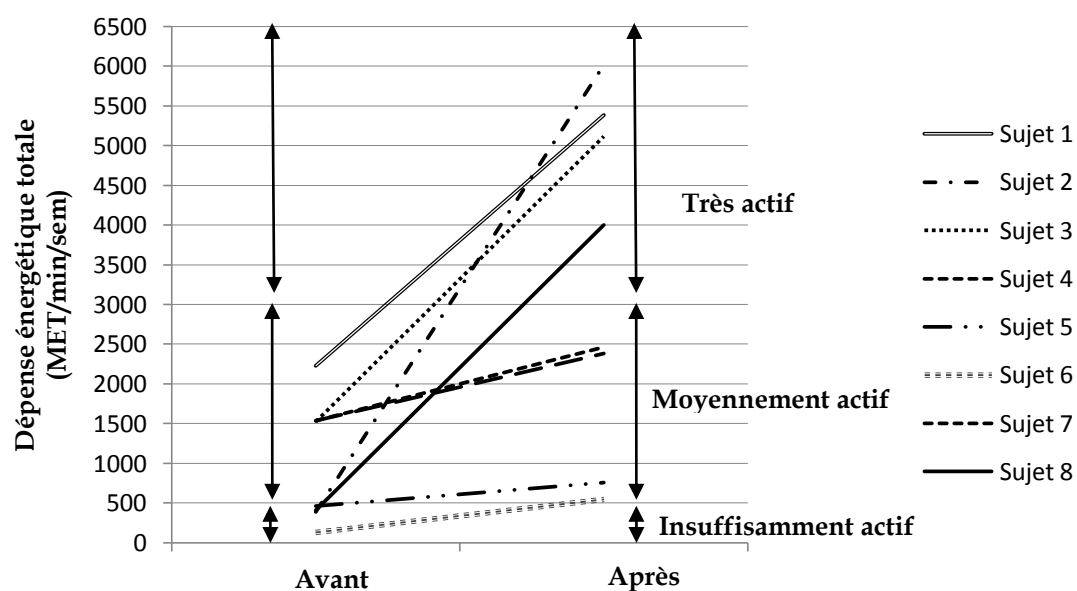
Tableau 17 : Evolution des Apports Energétiques Totaux (AET), du pourcentage de lipides, de protides et de glucides (moyenne $\pm$ SEM) évalués tous les 15 jours (J0, J+15, J+30, J+45, J+ 60) chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.

	J0	J +15	J +30	J +45	J +60
AET (%)	1936 ($\pm 85,6$)	2050,4 ($\pm 68,4$)	2034,6 ($\pm 137,3$)	2003,2 ($\pm 137,4$)	2012 ($\pm 95,9$)
Lipides (%)	32 ($\pm 2,7$)	35 ($\pm 2,5$)	33 ($\pm 3,2$)	38,7 ($\pm 3,3$)	34,8 ($\pm 2,3$)
Protides (%)	21,3 ($\pm 1,8$)	20,4 ($\pm 1,1$)	20,9 ($\pm 1,3$)	20,3 (± 1)	19,8 ($\pm 1,2$)
Glucides (%)	46,7 ($\pm 3,1$)	43,6 ($\pm 2,9$)	46,1 ($\pm 3,9$)	41 ($\pm 4,1$)	45,6 ($\pm 2,7$)

5.2.4 Le niveau habituel d'activité physique

Le questionnaire de l'IPAQ permet de catégoriser les personnes en fonction de leur niveau d'activité physique. Sur les 8 sujets, 4 étaient insuffisamment actifs et 4 modérément actifs avant le réentraînement à l'effort. L'évolution de ce paramètre suite au 2 mois de réentraînement à l'effort est présentée figure 15. Chaque sujet a augmenté ses dépenses énergétiques totales et par conséquent changé de catégorie d'activité physique.

Figure 15: Effets d'un réentraînement à l'effort de 8 semaines sur la dépense énergétique totale et le niveau d'activité physique évalués à partir du questionnaire International Physical Activity chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.



Les résultats montrent une augmentation significative de la dépense énergétique totale ($p < 0,01$), de la dépense énergétique engendrée par les activités physiques d'intensité modérée ($p < 0,05$) et par la marche ($p < 0,05$) après le réentraînement à l'effort. Par contre, le programme d'entraînement ne modifie pas significativement le temps passé assis et la dépense énergétique engendrée par les activités physiques intenses chez les hommes atteints du Smet (tableau 18).

Tableau 18 : Effets d'un réentraînement à l'effort de 8 semaines sur le temps passé assis, les dépenses énergétiques moyennes totales et les dépenses énergétiques moyennes en fonction du type d'activité physique (moyenne $\pm$ SEM) évalués à partir du questionnaire International Physical Activity chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.

Type d'activité physique	Avant	Après	Significativité
Aucune : temps assis (min/j)	405 ($\pm$ 33,5)	360 ($\pm$ 45,3)	p = 0,24
Totale (MET/min/sem)	1024,7 ($\pm$ 270,8)	3332,9 ($\pm$ 745,4)	p = 0,01
Intenses (MET/min/sem)	30 ($\pm$ 30)	572 ($\pm$ 271,3)	p = 0,07
Modérées (MET/min/sem)	392,5 ($\pm$ 141,8)	867,5 ($\pm$ 246,8)	p = 0,02
Marches (MET/min/sem)	602,2 ($\pm$ 158,9)	1893,4 ($\pm$ 543,3)	p = 0,05

5.2.5 Les capacités physiques

La FC de repos et la FC moyenne obtenues lors du TM6 ne présentent pas de modification significative suite au réentraînement à l'effort (figure 16). A l'inverse, la distance et le coût cardiaque obtenus lors du TM6 augmentent de manière significative suite au réentraînement à l'effort de 2 mois (respectivement : p < 0,02 ; p<0,03) (figure 17).

Figure 16 : Effets d'un Entraînement (E) aérobic de 8 semaines sur la fréquence cardiaque de repos mesurée debout et sur la fréquence cardiaque moyenne (moyenne $\pm$ SEM) obtenue lors du test de marche de 6 minutes chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.

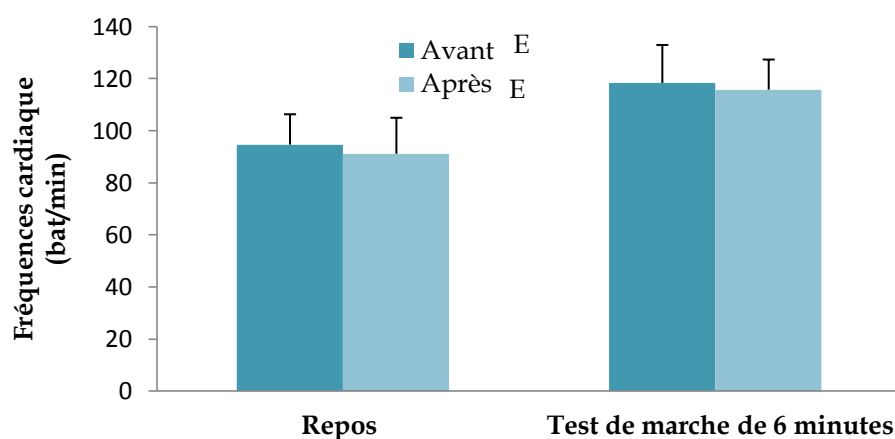
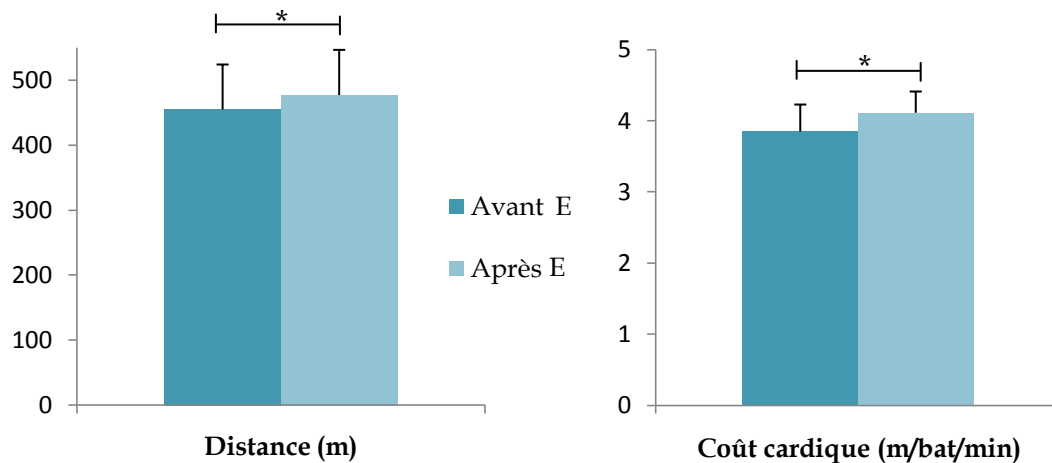


Figure 17 : Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur la distance et le coût cardiaque (moyenne $\pm$ SEM) obtenus lors du test de marche de 6 minutes chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.



* = $p < 0,05$, significativement différent de la valeur avant le réentraînement

5.2.6 Les Bilans hormonaux et métaboliques

a- Valeurs au repos et effets de l'entraînement

La concentration de cortisol salivaire est significativement diminuée suite aux 8 semaines de réentraînement. Le taux de cortisol plasmatique n'est pas significativement modifié, bien qu'une tendance à la diminution puisse être notée (tableau 19). L'intervention ne met en avant aucune autre modification significative pour les autres paramètres plasmatiques et salivaires (tableau 19).

Le test de l'ANOVA à mesures répétées ne montre aucune différence significative entre les 5 valeurs de repos évaluées à 15 jours d'intervalle du cortisol, de la DHEA et de la testostérone salivaire, bien qu'une tendance à l'augmentation pour la DHEA puisse être notée (tableau 20).

Tableau 19 : Effets d'un entraînement aérobie de 8 semaines sur les valeurs d'ACTH, de cortisol, de DHEA-S plasmatique, de DHEA salivaire, de testostérone (T), de GH, d'insuline, de glycémie et de lactate (moyenne $\pm$ SEM) chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.

	Avant entraînement	Après entraînement
ACTH plasmatique (pg.ml ⁻¹)	13,7 ($\pm$ 2,6)	16,9 ($\pm$ 3,2)
Cortisol plasmatique (μ g.dl ⁻¹)	8,2 ($\pm$ 1,3)	7,7 ($\pm$ 1,4)
Cortisol salivaire (ng.ml ⁻¹)	6,5 ($\pm$ 1,4)	3,8 ($\pm$ 0,7) *
DHEA-S plasmatique (μ g.dl ⁻¹)	111,2 ($\pm$ 34,9)	122,1 ($\pm$ 36,6)
DHEA salivaire (pg.ml ⁻¹)	36,7 ($\pm$ 12,8)	43,7 ($\pm$ 12)
T plasmatique (ng.ml ⁻¹)	2 ($\pm$ 0,3)	3,1 ($\pm$ 0,5)
T salivaire (pg.ml ⁻¹)	25,7 ($\pm$ 5,3)	20,7 ($\pm$ 3,6)
GH plasmatique (mUI.l ⁻¹)	0,7 ($\pm$ 0,2)	0,6 ($\pm$ 0,2)
Insuline plasmatique (mUI.l ⁻¹)	20,6 ($\pm$ 8,6)	14,2 ($\pm$ 2,3)
Glycémie à jeun (g.l ⁻¹)	1,87 ($\pm$ 0,15)	1,75 ($\pm$ 0,3)
Lactate sanguin (mmol.L ⁻¹)	2,25 ($\pm$ 0,1)	1,59 ($\pm$ 0,2)

* = p < 0,05, significativement différent de la valeur avant entraînement

Tableau 20 : Effets d'un entraînement aérobie de 8 semaines sur les concentrations au repos de cortisol, de DHEA et de testostérone (T) salivaire (moyenne $\pm$ SEM) évaluées tous les 15 jours (J0, J+15, J+30, J+45, J+ 60) chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.

	J0	J +15	J +30	J +45	J +60
Cortisol salivaire (ng.ml ⁻¹)	6,5 ($\pm$ 1,4)	4,9 ($\pm$ 1,6)	6,5 ($\pm$ 2,1)	5,8 ($\pm$ 1,2)	3,8 ($\pm$ 0,7)
DHEA salivaire (pg.ml ⁻¹)	36,7 ($\pm$ 12,8)	32,5 ($\pm$ 8)	34,7 ($\pm$ 10,4)	39,9 ($\pm$ 10,3)	43,7 ($\pm$ 12)
T salivaire (pg.ml ⁻¹)	25,7 ($\pm$ 5,3)	21,9 ($\pm$ 4,6)	26,6 ($\pm$ 5,3)	23,7 ($\pm$ 5,6)	20,7 ($\pm$ 3,6)

b- Valeurs à l'exercice et effets de l'entraînement

L'exercice aigu de 30 minutes à 70% de la FC pic et la récupération passive de 10 minutes n'engendrent aucun changement significatif de l'ACTH, de la DHEA-S plasmatique, de la DHEA salivaire, de la testostérone salivaire et de l'insuline (tableau 21). Le cortisol salivaire et plasmatique (figure 18 et 19), ainsi que la GH (figure 20) ne sont également pas modifiés, bien qu'une tendance à l'augmentation en récupération pour le cortisol et en fin d'exercice pour la GH puisse être observée. Concernant les effets de l'entraînement aérobie, nos résultats ne montrent aucune modification des concentrations hormonales à l'exercice et suite à 10 minutes de récupération suite à notre intervention.

Tableau 21 : Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur les concentrations plasmatiques d'ACTH, de testostérone (T) salivaire, de DHEA-S plasmatique, de DHEA salivaire et d'insuline, (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.

	Repos	10 minutes exercice	20 minutes exercice	30 minutes exercice	40 minutes exercice
ACTH plasmatique (pg.ml⁻¹)					
Avant E	13,7 ($\pm$ 2,6)	17,5 ($\pm$ 3,3)	15,2 ($\pm$ 3,1)	15,7 ($\pm$ 3,6)	16,2 ($\pm$ 3,4)
Après E	16,9 ($\pm$ 3,2)	18,7 ($\pm$ 5,5)	15,8 ($\pm$ 2,3)	18,3 ($\pm$ 4)	19,9 ($\pm$ 6,1)
DHEA-S plasmatique (μg.dl⁻¹)					
Avant E	111,2 ($\pm$ 34,9)	107,7 ($\pm$ 31,3)	111,2 ($\pm$ 33,7)	116,5 ($\pm$ 39,3)	119,5 ($\pm$ 39)
Après E	122,1 ($\pm$ 36,6)	116,6 ($\pm$ 32,9)	122,4 ($\pm$ 34,2)	124,4 ($\pm$ 35,6)	134,2 ($\pm$ 40,5)
DHEA salivaire (pg.ml⁻¹)					
Avant E	36,7 ($\pm$ 12,8)	44,7 ($\pm$ 9,7)	59,3 ($\pm$ 10,1)	57,2 ($\pm$ 14,5)	52,9 ($\pm$ 13,2)
Après E	43,7 ($\pm$ 12,1)	47,8 ($\pm$ 10,1)	47,3 ($\pm$ 10,9)	47,2 ($\pm$ 12,8)	64,4 ($\pm$ 14,8)
T salivaire (pg.ml⁻¹)					
Avant E	25,7 ($\pm$ 5,3)	31,7 ($\pm$ 5,8)	27,5 ($\pm$ 4,4)	25,8 ($\pm$ 3,1)	20,5 ($\pm$ 2,9)
Après E	20,7 ($\pm$ 3,6)	22,2 ($\pm$ 3,1)	18,6 ($\pm$ 3,2)	22,4 ($\pm$ 4,1)	19,4 ($\pm$ 3,4)
Insuline plasmatique (mUI.l⁻¹)					
Avant E	20,5 ($\pm$ 8,6)	20,1 ($\pm$ 9,3)	18,8 ($\pm$ 6,7)	19,6 ($\pm$ 4,1)	15,3 ($\pm$ 4)
Après E	14,2 ($\pm$ 2,3)	15,6 ($\pm$ 3,7)	15,2 ($\pm$ 3,8)	15,3 ($\pm$ 3,3)	16,5 ($\pm$ 4,5)

Figure 18: Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur les concentrations salivaires de cortisol (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.

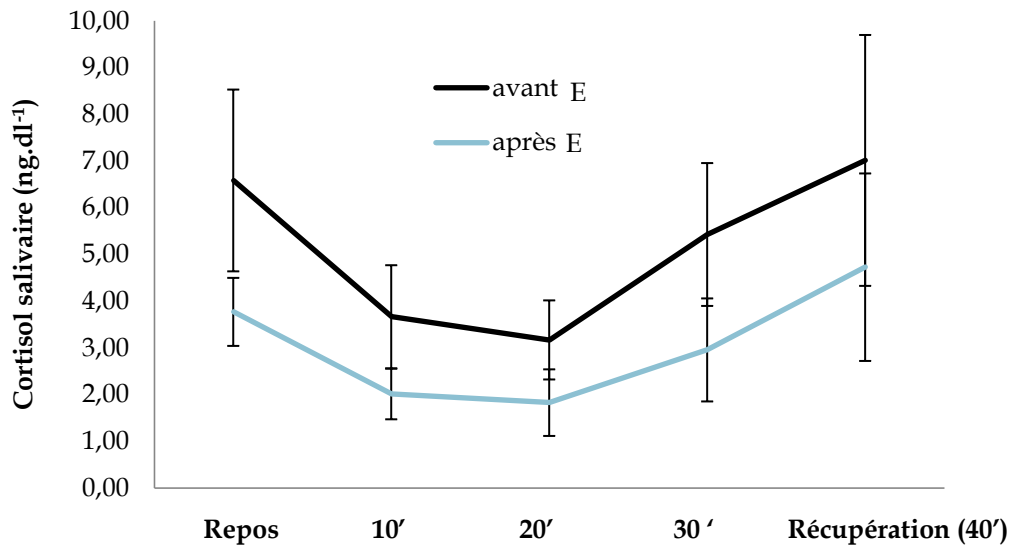


Figure 19: Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur les concentrations plasmatiques de cortisol (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.

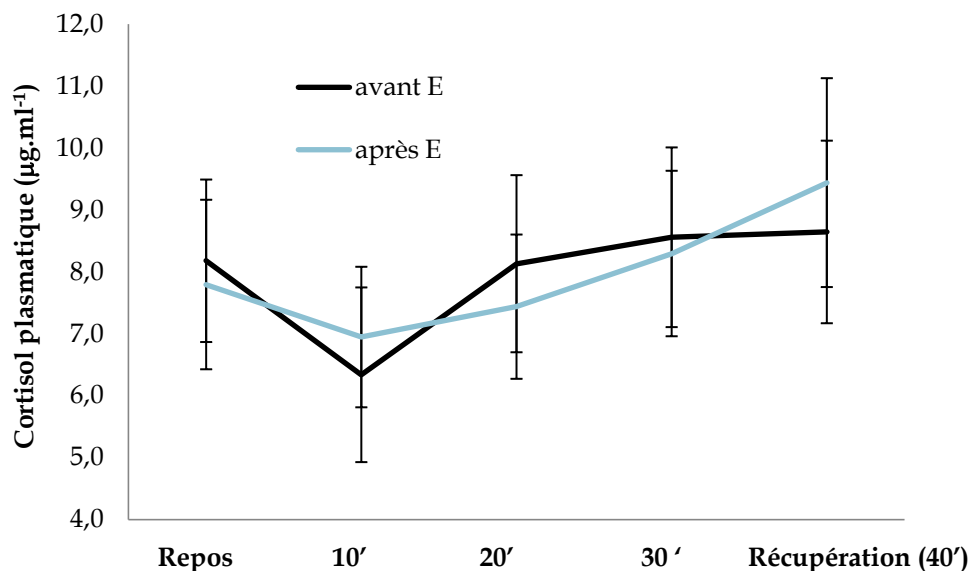
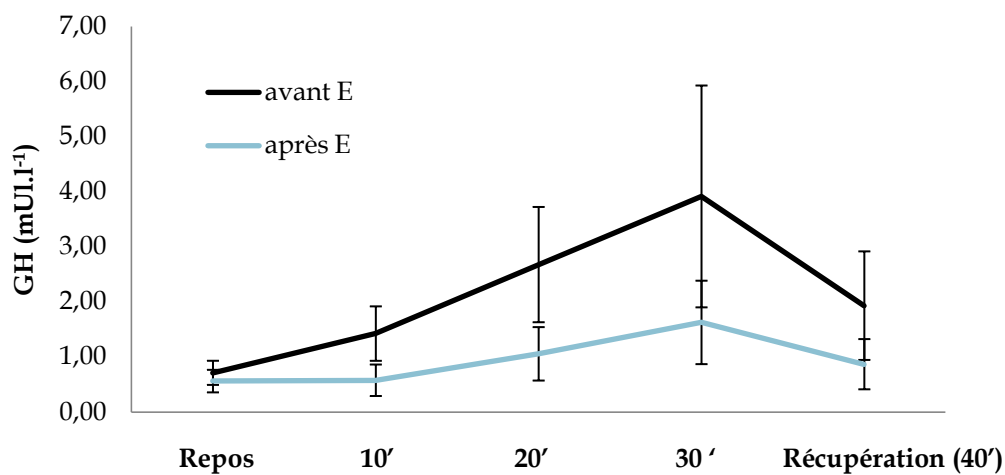


Figure 20 : Effets d'un Entraînement (E) aérobic de 8 semaines sur les concentrations plasmatiques de GH (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.



Les différentes mesures de la glycémie pendant et après l'exercice aigu ne sont pas significativement différentes les unes des autres (figure 21). Les valeurs de lactate au repos avant et après le réentraînement augmentent significativement lors de l'exercice aigu ($p < 0,05$). Tandis qu'aucune différence significative n'est retrouvée entre les valeurs de lactate à 10, 20, 30 minutes d'exercice et après 10 minutes de récupération (figure 22). Concernant les effets de l'entraînement aérobic, les résultats ne montrent aucune modification significative de la glycémie et de la lactatémie lors des différents temps de mesure suite à l'intervention (figure 21,22).

Figure 21 : Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur la glycémie (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.

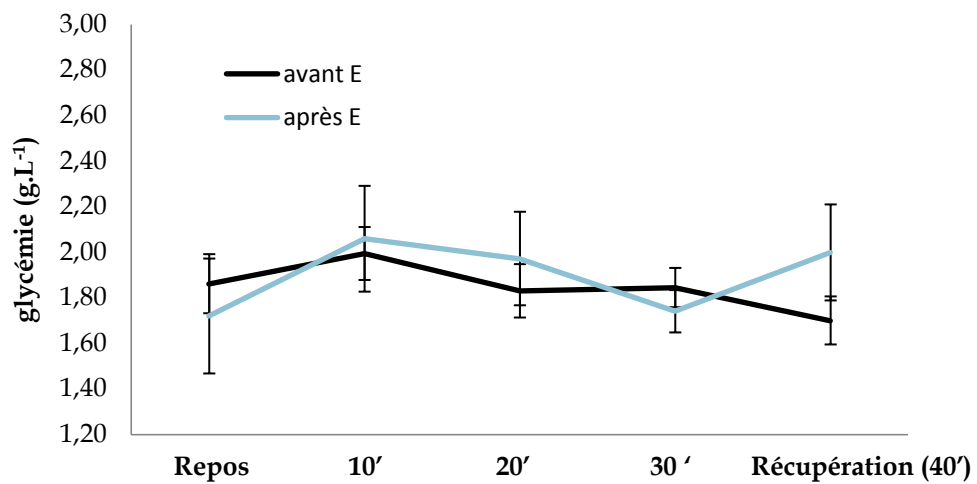
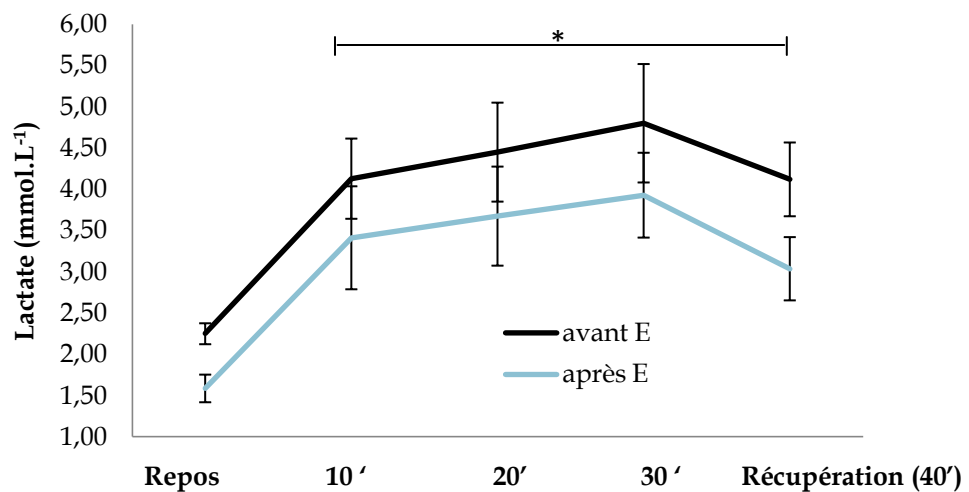


Figure 22 : Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur les concentrations de lactate (moyenne $\pm$ SEM) au repos, à 10, 20, 30 minutes d'exercice sur ergocycle à 70% de la fréquence cardiaque pic et après 10 minutes de récupération chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.

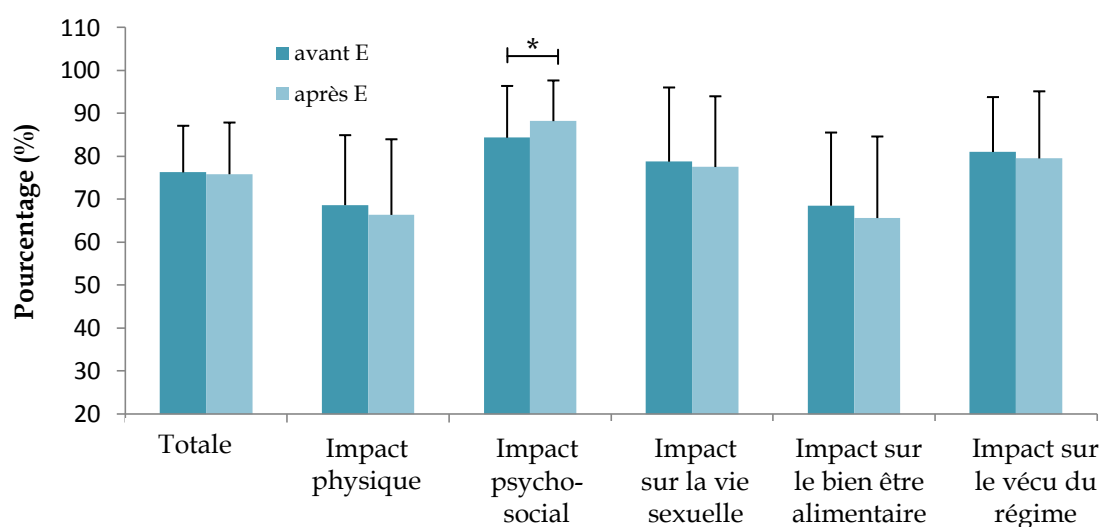


* = $p < 0,05$, significativement différent de la valeur de repos

5.2.7 La qualité de vie

Les résultats montrent que l'item impact psycho-social de l'obésité est significativement supérieur après le réentraînement à l'effort ($p < 0,05$). Par contre, l'entraînement aérobie de 8 semaines n'induit pas de modification significative de la QV totale et des autres scores de QV (figure 23).

Figure 23 : Effets d'un Entraînement (E) aérobie de 8 semaines sur le score de qualité de vie totale et ses sous items (moyenne $\pm$ SEM) chez 8 hommes atteints du syndrome métabolique.



* = $p < 0,05$, significativement différent de la valeur avant entraînement

Chapitre 6

Discussion

6.1 Etude 1 : corrélations hormonales

6.1.1 Evolution des hormones adrenocorticales à l'exercice

Le cortisol, la DHEA et la DHEA-S sont des hormones peu étudiées à l'exercice chez les personnes atteintes du Smet. Nous disposons uniquement de quelques études chez les personnes obèses ou diabétique de type 2 comme point de comparaison. Nous observons dans notre étude, **une augmentation du cortisol plasmatique et salivaire suite à un exercice** sur ergocycle de 30 minutes à 70% de la FC pic. Ce résultat est en accord avec les différentes études menées sur la population d'obèse comme celle de Wong et Harber (2006) qui rapportent une augmentation des concentrations de cortisol plasmatique chez des hommes obèses pendant un exercice de 30 minutes au seuil ventilatoire 1. De même, Jungmann et coll. (1991) chez des hommes et femmes obèses suite à 10 minutes de montée et descente d'escalier sur 3 étages, ainsi que Gustafson et coll. (1990) chez 7 femmes obèses suite à 10 minutes d'exercice à 70% $\dot{V}O_2$ max trouvent aussi une augmentation significative des concentrations de cortisol plasmatique. Cependant, nous n'avons pas trouvé d'augmentation significative du cortisol plasmatique à partir de 10 minutes d'exercice comme Gustafson et coll. (1990) et Jungmann et coll. (1991), sans doute en raison de la plus faible intensité de notre exercice par rapport à ces deux études.

A l'inverse de notre étude et de celles citées ci-dessus, Duclos et coll. (2005) montrent qu'un exercice sur ergocycle de 20 minutes à 50% de la FC max théorique n'entraîne aucun effet sur les concentrations de cortisol salivaire chez les femmes obèses viscérales et périphériques. Cette différence pourrait s'expliquer d'une part par les différents protocoles d'exercices utilisés. En effet, Duclos et coll. (2005) utilisent une

intensité ou une durée plus faible d'exercice comparativement aux autres études. Or, la durée et l'intensité de l'exercice sont des paramètres influençant l'évolution des différentes hormones. En effet, les concentrations de cortisol semblent augmenter dans la population générale avec des intensités se rapprochant du seuil d'accumulation de lactate et avec l'augmentation de la durée d'exercice (Port et coll. 1991, Tremblay et coll. 2005). D'autre part, il pourrait y avoir une influence du sexe sur la réponse à l'exercice chez les personnes atteintes du Smet. Il ne s'agit cependant que d'une hypothèse puisqu'aucune étude comparative n'existe à l'heure actuelle chez les personnes atteintes du Smet.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que le cortisol plasmatique lors de la récupération est significativement augmenté comparativement à la concentration obtenue à la 10^{ème} minute d'exercice, tandis que la concentration de cortisol salivaire lors de la récupération est significativement augmentée comparativement à la concentration obtenue à la 20^{ème} minute d'exercice. Cette différence pourrait résulter d'un temps de rééquilibration du cortisol dans la salive après une augmentation du cortisol plasmatique.

Par ailleurs, nous n'avons trouvé **aucun effet de l'exercice sur les concentrations de DHEA salivaire et de DHEA-S plasmatique**. A notre connaissance, uniquement Boudou et coll. (2000) ont étudié les concentrations de DHEA-S suite à un exercice de 30 minutes à 50% de la $\dot{V} O_2$ max chez des hommes diabétiques de type 2. Cet auteur n'observe aucune variation de la DHEA-S plasmatique comme dans notre étude et n'a malheureusement pas étudié la DHEA salivaire.

6.1.2 Corrélations hormonales plasmatique et salivaire

En accord avec la littérature chez les personnes saines (Lac et coll. 1993), nous avons trouvé une corrélation positive **au repos entre le cortisol salivaire et plasmatique** chez des hommes atteints du Smet ($r=0,72$; $p<0,001$). Cette corrélation avait déjà été observée par Putignano et coll. (2001) chez les femmes obèses au repos ($r=0,502$; $p<0,001$).

Nous avons choisi d'évaluer la DHEA-S et non la DHEA plasmatique au vu des différents travaux qui ont surtout investigués les altérations de la DHEA-S plasmatique chez les personnes obèses et/ou diabétiques.

Ainsi, nous avons comparé **au repos la DHEA salivaire à la DHEA-S plasmatique**.

Nos résultats montrent une très bonne corrélation entre ces deux hormones au repos chez des hommes atteints de Smet ($r=0,93$; $p<0,001$).

Bien que de nombreuses études aient montré une corrélation entre le cortisol plasmatique et salivaire au repos, peu d'études se sont intéressées à cette relation lors d'exercice aigu. Nos résultats chez les personnes atteintes du Smet ($r=0,52$; $p<0,001$) sont en accords avec O'Connor et Corrigan (1987) et Del Coral et coll. (1994), qui observent une corrélation significative entre **le cortisol plasmatique et salivaire pendant et après un exercice** de 30 minutes à 70% de la $\dot{V} O_2$ max. chez des adultes et enfants sains (respectivement $r=0,60-0,90$ ($p<0,01$) et $r=0,46-0,90$ ($p<0,05$)). Cependant, nous pouvons noter que la corrélation entre le cortisol plasmatique et salivaire durant et après l'exercice apparaît plus faible comparativement à la corrélation obtenue au repos, sans doute en raison du temps de rééquilibration du cortisol dans la salive. Une autre explication pourrait être l'augmentation de l'activité de conversion du cortisol en cortisone par l'enzyme 11 β -HSD2 dans la parotide, durant l'exercice (Perogamvros et coll. 2010). D'autres recherches apparaissent nécessaires pour valider cette hypothèse.

De plus, nous avons trouvé une forte corrélation entre **la DHEA-S plasmatique et la DHEA salivaire pendant et après l'exercice** ($r=0,81$, $p<0,001$). A notre connaissance aucune étude n'a reporté cette relation chez les personnes atteintes du Smet comme chez les personnes saines.

6.2 Etude 2 : effets du réentraînement à l'effort

6.2.1 Les paramètres anthropométriques

L'obésité est le résultat d'un déséquilibre de la balance énergétique, avec une augmentation des apports nutritionnels, couplée à une réduction des dépenses énergétiques (augmentation des attitudes sédentaires et diminution du niveau d'activité physique). Dans cette étude, les sujets ne semblent pas manger en excès ($\approx$ 2000 kcal pour 1800-2200 kcal recommandés). Par contre, leur alimentation est mal équilibrée : $\approx$ 35% de lipides, $\approx$ 20% de protéines, $\approx$ 45 % de glucides au lieu respectivement des 30%, 15% et 55% recommandées (Martin, 2001). Aucune modification significative des **apports énergétiques** et de la répartition des apports n'a été observée durant la période de cette étude. Par contre, la **dépense énergétique totale** a été augmentée en raison du programme d'activité physique proposé. Pourtant, nous n'avons trouvé aucun changement significatif du **poids** après l'entraînement aérobie de 8 semaines. Cette situation est en accord avec la littérature, qui explique que l'activité physique régulière seule permet de stabiliser le poids plutôt que de le diminuer (Catenacci et Wyatt 2007). Pour une perte de poids efficace, l'association d'un programme d'activités physiques régulier à un régime alimentaire semble être l'une des meilleures stratégies d'intervention.

Nous n'avons également trouvé aucune modification de la **MG totale et du tour de taille** après notre intervention. Pourtant, certaines études observent une réduction de ces paramètres sans modification du poids corporel (Ross et coll. 2004, Giannopoulou et coll. 2005, Lee et coll. 2005). Nous pouvons supposer que notre durée d'intervention de 8 semaines était trop courte pour observer une telle modification comparativement à ces études qui duraient en moyenne au moins 13 semaines. Ainsi, si l'objectif principal du réentraînement à l'effort avait été de modifier la composition corporelle, il aurait fallu proposer une durée d'intervention plus longue et/ou associer un régime au programme. D'autre part, l'impédancemétrie est certes une méthode simple et largement utilisée pour évaluer la composition corporelle cependant son application aux sujets obèses est limitée par plusieurs facteurs : la

géométrie du corps, la distribution de l'eau dans l'organisme et la teneur en eau de la masse maigre. Les équations de prédiction établies chez les sujets normopondéraux sous-estiment généralement la masse grasse des adultes obèses (Deurenberg 1996). C'est pourquoi dans le cadre de cette étude nous avons complété ces données par des mesures anthropométriques (poids, tour de taille) et réalisé les mesures toujours dans les mêmes conditions : le matin à jeun, dans une pièce à ambiance thermoneutre.

6.2.2 Les capacités physiques

Nous avons observé une augmentation significative de la **distance et du coût cardiaque** chez les 8 hommes atteints du Smet suite aux 8 semaines d'activité physique ($p < 0,05$) sans modification significative de la FC. Les résultats des TM6 sont difficilement comparables à la littérature puisqu'aucune étude à notre connaissance n'a étudié chez les hommes atteints du Smet l'évolution de leurs capacités physiques avec le TM6. Cependant, certaines études ont utilisé cet outil chez les personnes obèses pour mesurer leur progression suite à un programme d'activité physique. Par exemple Martin et coll. (2001) trouvent aussi une augmentation de la distance parcourue suite à 6 mois d'entraînement chez des femmes obèses ménopausées.

D'après nos résultats, même s'il existe une différence significative de la distance suite à la reprise de l'activité physique, certains sujets augmentent leur distance de marche uniquement de quelques mètres. Cependant chez ces sujets pour une distance quasi équivalente, c'est la FC qui est diminuée après les 8 semaines d'intervention, c'est pourquoi nous avons souhaité utiliser le coût cardiaque. Ce nouveau paramètre de mesure nous paraît intéressant pour évaluer les progrès, en particulier des personnes ne pouvant pas améliorer leur distance de marche pour des raisons médicales (douleurs, amputation d'orteils). La distance réalisée au TM6 reflète de manière globale les capacités physiques d'une personne et de manière plus spécifique les capacités aérobies. En effet, de nombreuses études montrent une corrélation positive entre celle-ci et la $\dot{V}O_2$ pic dans diverses populations (malades cardiaques, pulmonaires, enfants) et en particulier chez les femmes obèses (Baillot et coll. 2009).

Cependant, nous ignorons à partir de quelle augmentation de distance ou de coût cardiaque nous pouvons parler avec certitude d'amélioration de la $\dot{V}O_2$ pic chez les personnes atteintes du Smet.

6.2.3 Les concentrations hormonales et métaboliques au repos

Pour étudier les effets d'un entraînement aérobie sur les altérations hormonales, nous avons décidé d'utiliser des échantillons salivaires. En effet, il s'agit d'un moyen pratique non invasif et surtout comme nous l'avons montré dans l'étude 1 bien corrélée aux valeurs plasmatiques. Etonnement, aucune étude n'a étudié les effets d'un entraînement aérobie chez les personnes obèses, diabétiques ou atteintes du Smet en utilisant ce procédé. En parallèle, nous avons utilisé des échantillons sanguins, puisque les échantillons salivaires ne permettent pas d'analyser toutes les hormones. De plus, nous avons choisi un entraînement aérobie de 8 semaines, 3 fois une heure avec 2 séances en continue et une séance en intervalle puisqu'il a été montré que ce type d'entraînement permettait d'obtenir entre autre des modifications hormonales chez les hommes diabétiques de type 2 (Boudou et coll. 2000). Par ailleurs, l'association d'un entraînement aérobie en continu et en intervalle nous a paru particulièrement pertinente puisque chacun de ces procédés a fait ses preuves et présente comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents des avantages comme des limites. Ainsi, l'alternance de ces deux procédés permet de lutter contre la monotonie et constitue un facteur important de complémentarité des effets bénéfiques des différents types d'efforts. Pour fixer les modalités du réentraînement à l'effort (intensité, fréquence, durée) nous nous sommes certes appuyés sur l'étude de Boudou et coll. (2000) mais avons aussi respecté les recommandations évoquées dans le chapitre 1.5.1. Nous n'avons pas souhaité accorder de priorité aux composantes du Smet lors de la détermination des modalités d'entraînement. En effet, notre objectif principal n'était pas de modifier la composition corporelle, l'HbA1c ou encore les autres composantes du Smet mais plutôt d'évaluer les modifications hormonales au repos et à l'exercice suite à un entraînement proposant une reprise d'activité physique se situant dans les recommandations.

Dans cette étude, **au niveau hypophysaire**, nous n'avons observé aucune modification significative des concentrations d'ACTH et de GH suite à notre intervention. A notre connaissance aucune étude n'a évalué les effets d'un entraînement sur les concentrations d'ACTH chez les personnes obèses et/ou diabétiques de type 2 ou atteintes du Smet. Par contre, l'effet d'un entraînement aérobie sur la concentration basale de GH a déjà été étudié par Irving et coll. (2009) chez les personnes atteintes du Smet et par Björntorp et coll. (1977) chez des personnes obèses. Nos résultats semblent s'accorder avec ces 2 études, qui ne trouvent également aucun effet de l'entraînement aérobie sur la concentration basale de GH.

Concernant **les hormones surrénaliennes**, nous avons observé une diminution du cortisol salivaire ($p < 0,05$) suite aux 8 semaines d'intervention chez les hommes atteints du Smet, par contre aucune modification significative du cortisol plasmatique, de la DHEA-S plasmatique et de la DHEA salivaire n'a été notée. Les résultats sur le cortisol plasmatique apparaissent en accord avec les études précédentes chez les personnes obèses, où aucun effet significatif de l'entraînement sur le cortisol plasmatique n'a été reporté avec (Kraemer et coll. 1999, Hinton et coll. 2006) ou sans perte de poids (Björntorp et coll. 1977). Cependant, le cortisol salivaire est diminué suite aux 8 semaines d'entraînement aérobie. Nous pouvons supposer pour expliquer cette différence, que la fraction libre mesurée dans la salive est plus sensible aux effets de l'entraînement. Par ailleurs, nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les 5 mesures de repos du cortisol salivaire alors qu'une différence significative entre la première et la dernière mesure existe comme nous venons de le voir ci-dessus ($p < 0,05$). Cette différence s'explique probablement par les tests statistiques utilisés, le test t étant plus sensible aux variations que le test ANOVA à mesures répétées. L'absence de modification de la DHEA-S dans nos résultats semble s'accorder avec les études de Boudou et coll. (2000) chez des hommes diabétiques de type 2 et de Miller et coll. (2008) chez les femmes obèses infertiles. Cependant, à la différence de Boudou et coll. (2000) nous ne trouvons aucune modification significative de la DHEA. Cette différence peut s'expliquer par le nombre de sujet étudié (8 vs 10) et peut être par la population étudiée (Smet vs diabétique de type 2, 59 ans vs 48 ans). Au vue de ces résultats, nous pouvons

suggérer que la réponse du cortisol à 8 semaines d'exercice aérobie chez les hommes atteints du Smet semble la plus précoce.

Les concentrations d'androgènes, d'après nos résultats, ne sont pas modifiées suite à un entraînement aérobie de 8 semaines chez des hommes atteints du Smet. Effectivement, comme nous venons de le voir ci-dessus, les concentrations de DHEA et de DHEA-S ne semblent pas changer suite à notre entraînement aérobie. De plus, notre étude ne montre aucune variation significative au repos des concentrations de testostérone plasmatique et salivaire. Ce résultat s'accorde avec la littérature. En effet, chez les hommes diabétiques de type 2, Boudou et coll. (2000) suite à un entraînement aérobie et Ibáñez et coll. (2008) suite à un entraînement en résistance n'observent aucune modification significative du taux de testostérone. De même, Kraemer et coll. (1999(a)) trouvent ce résultat chez les hommes en surpoids suite à 12 semaines d'entraînement aérobie et/ou en résistance.

Pour finir, étudiant des hommes présentant systématiquement un DT2, nous avons aussi souhaité analyser l'évolution de **la glycémie, de l'HbA1c et de l'insuline** suite à l'entraînement aérobie. Tous ces paramètres n'apparaissent pas modifiés significativement suite à notre intervention. L'absence d'évolution de l'HbA1c reflète l'absence de modification de la glycémie à jeun durant les 3 derniers mois. Même si l'activité physique régulière semble pouvoir diminuer l'HbA1c (Boulé et coll. 2001), nos résultats sont en accord avec ceux d'autres études chez les personnes diabétiques, qui ne trouvent aussi aucun changement significatif de ce paramètre avec des entraînements aérobies de courte durée (< 12 semaines) sans perte de poids associée (Ligtenberg et coll. 1997, Bordenave et coll. 2008). La littérature n'illustre pas clairement les effets de l'activité physique régulière sur les concentrations d'insuline plasmatique des personnes diabétiques de type 2 et/ou obèses. Il semblerait tout de même que nos résultats s'accordent avec diverses études chez les personnes souffrant du Smet ou de DT2 et/ou d'obésité suite à un entraînement aérobie n'engendrant pas de perte de poids (Schneider et coll. 1987, Snyder et coll. 1997, Boudou et coll. 2000, Dumortier et coll. 2003). Cependant, l'activité physique régulière peut provoquer une diminution significative de l'insuline plasmatique chez les personnes DT2, selon diverses études (Björntorp et coll. 1977, Walker et coll. 1999, O'Leary et coll. 2006).

Une perte de poids semble dans la majorité des cas nécessaire à cette amélioration. Néanmoins, nos résultats sont difficilement interprétables puisqu'une partie de notre population reçoit de l'insuline comme traitement pour leur diabète.

6.2.4 Les concentrations hormonales et métaboliques à l'exercice

Pour étudier les effets de l'exercice aigu sur l'évolution des différentes hormones, nous avons proposé un exercice de 30 minutes à 70% de la FC pic. En effet, cette intensité et cette durée semblent nécessaires pour provoquer d'éventuelles modifications hormonales. Puisque par exemple, il a été montré chez des sujets normo pondérés qu'un exercice d'au moins 20 minutes à une intensité de 60-70% de la $\dot{V}O_2$ pic était nécessaire pour observer une réponse de la GH (Karagiorgos et coll. 1979).

Au niveau hypophysaire, nous n'avons observé aucune modification significative des concentrations d'ACTH et de GH lors de *l'exercice aigu* de 30 minutes à 70% de la FC pic et de la récupération passive de 10 minutes. Jungmann et coll. (1991) trouvent, contrairement à nos résultats, une augmentation significative de l'ACTH lors de montées d'escalier de 10 minutes sur 3 étages à vitesse maximale. Cependant, il s'agit d'une population d'obèse plus jeune que la nôtre (≈ 27 ans vs 59 ans), sans distinction du type d'obésité et sans autre pathologie associée. De plus, l'exercice proposé dans cette étude est plus court et plus intensif et par conséquent peut provoquer une réponse de l'ACTH différente. Nos résultats concernant les concentrations de GH à l'exercice s'accordent avec certaines études chez les personnes obèses, qui trouvent aussi une augmentation non significative de la GH à l'exercice (Gossain et coll. 1983, Gustafson et coll. 1990, Vettor et coll. 1997). Cependant, cette augmentation de la GH à l'exercice apparaît parfois significative dans certaines études tout en restant inférieure à celle de personnes normo pondérées. (Jungmann et coll. 1991, Kanaley et coll. 1999, Wong et Harber 2006).

Par ailleurs, nous n'avons montré aucun *effet de l'entraînement* aérobie de 8 semaines sur l'évolution de l'ACTH et de la GH à l'exercice aigu chez les hommes atteints du Smet. A notre connaissance aucune étude n'a évalué les effets d'un entraînement sur les concentrations d'ACTH à l'exercice chez les personnes obèses et/ou diabétiques de type 2 ou atteintes du Smet. Par contre, notre résultat sur la GH

rejoint celui de Kanaley et coll. (1999) chez les femmes obèses suite à un entraînement aérobie de 16 semaines, n'engendrant pas de changement de la composition corporelle. De nouvelles études sont cependant nécessaires afin d'estimer si les réponses de la GH chez les hommes et les femmes atteints du Smet sont les mêmes suite à un entraînement. Ce résultat vient renforcer l'hypothèse de la nécessité d'une perte de poids associée pour rétablir les concentrations de GH chez les personnes obèses. Puisqu'il est reconnu qu'une perte de poids significative permettrait de restaurer la sécrétion de GH à des taux normaux (Rasmussen 2009).

Concernant les **hormones surrénaliennes**, nous n'avons observé aucun *effet* significatif *de l'exercice aigu* de 30 minutes à 70% de la FC pic et de la récupération sur les concentrations de cortisol plasmatique et salivaire, de DHEA-S plasmatique et de DHEA salivaire. Pourtant, dans notre première étude chez des hommes atteints du Smet et avec le même exercice nous avons observé une augmentation significative du cortisol plasmatique et salivaire, en accord avec différentes études menées chez des personnes obèses (Gustafson et coll. 1990, Jungmann et coll. 1991, Wong et Harber 2006). Ce résultat pour le moins surprenant est sans doute lié au nombre de personnes étudiées (8 vs 9) puisque l'évolution du cortisol salivaire et plasmatique dans cette étude a tout de même tendance à augmenter suite à l'exercice aigu. Par contre, les résultats concernant la DHEA et la DHEA-S à l'exercice sont similaires à ceux retrouvés lors de l'étude 1.

Par ailleurs, nous n'avons trouvé aucun *effet de l'entraînement* aérobie sur les concentrations à l'exercice de ces hormones surrénaliennes. L'effet de l'entraînement sur les concentrations de cortisol plasmatique et salivaire à l'exercice aigu n'a fait l'objet d'aucune étude à notre connaissance chez les personnes diabétiques et/ou obèses ou atteintes du Smet. Par contre, nos résultats pour les androgènes faibles semblent en partie s'accorder avec la seule étude ayant étudié ces paramètres à l'exercice. En effet, selon Boudou et coll. (2000) les réponses de la DHEA-S à l'exercice sous maximal et maximal et de la DHEA à l'exercice maximal ne seraient pas modifiées suite à un entraînement aérobie chez les personnes diabétiques de type 2. Cependant, l'entraînement diminuerait la réponse de la DHEA plasmatique lors d'un exercice sous maximal de 30 min à 50% de la $\dot{V}O_2$ pic.

Pour poursuivre avec **les hormones androgéniques**, nos résultats ne montrent aucune modification des concentrations de testostérone salivaire durant un *exercice aigu* de 30 minutes à 70% de la FC pic et lors des 10 minutes de récupération, et aucun *effet de l'entraînement* sur ces concentrations chez les hommes atteints du Smet. Notre étude est en accord avec celle de Boudou et coll. (2000) qui ne trouve aussi aucun effet de l'entraînement sur les concentrations de testostérone plasmatique à l'exercice. Cependant, d'après cette étude, une épreuve d'effort maximale incrémentielle ainsi qu'un exercice sous maximal de 30 minutes à 50% de la $\dot{V}O_2$ pic entraîneraient une augmentation de la testostérone plasmatique chez des hommes diabétiques de type 2. Ainsi, nos résultats diffèrent sur plusieurs points avec ceux de Boudou et coll. (2000) : effet de l'entraînement sur la DHEA au repos et à l'exercice et effet de l'exercice sur la testostérone. Cependant, la population de l'étude de Boudou et coll. (2000) n'a pas d'autres pathologies associées connues, est diabétique depuis moins longtemps (5,2 ans vs 18,7 ans) avec des concentrations de testostérone et de DHEA initialement supérieures à ceux des sujets de notre étude. L'âge de notre population peut expliquer ces concentrations hormonales inférieures, puisque ces deux hormones sont reconnues pour diminuer significativement avec l'âge. Cependant, il s'avère que les concentrations de testostérone et de DHEA de notre population sont particulièrement basses, en comparaison avec une population du même âge. L'écart type des valeurs normales au repos pour les personnes ayant entre 51 et 60 ans est de 41,8 -184,3 pg.ml⁻¹ pour la DHEA salivaire et de 19,1-89 pg.ml⁻¹ pour la testostérone salivaire selon les notices des kits d'analyse. Or nos résultats montrent des concentrations au repos inférieures à ces normes pour la DHEA (32,5-43,7 pg.ml⁻¹) et dans la partie inférieure de ces normes pour la testostérone (20,7-25,7 pg.ml⁻¹). Autrement dit, l'âge des sujets, l'ancienneté des pathologies et des valeurs hormonales initialement basses pourraient modifier les réponses hormonales à l'exercice et à l'entraînement. Des études complémentaires sont donc nécessaires pour éclaircir ce phénomène.

Pour finir, la **glycémie et l'insuline** ne sont pas modifiée chez les sujets de cette étude suite à *l'exercice aigu* proposé. Par contre les valeurs de **lactate** au repos avant et après le réentraînement à l'effort augmentent significativement lors de

l'exercice aigu ($p < 0,05$). Ce résultat est classiquement retrouvé dans la littérature lors d'un effort, où plus l'exercice est intense plus la concentration de lactate est élevée (Ament et Verkerke, 2009).

L'*entraînement aérobie* ne provoque aucune modification significative des concentrations de glycémie, d'insuline et de lactate à l'exercice dans cette étude. Comme pour les valeurs au repos, il n'est pas possible d'interpréter et de tirer des conclusions des résultats sur la glycémie et l'insuline puisque tous les sujets ne suivent pas le même traitement, autrement dit certaines personnes sont sous traitement insulinique.

6.2.5 La qualité de vie

Nous n'avons noté aucun changement de la QV après l'entraînement de 8 semaines chez les hommes atteints du Smet, hormis pour la dimension impact psychosocial ($p < 0,05$), signifiant peut être un début d'amélioration de la QV. Ce dernier résultat est en contraste avec les autres études chez les hommes atteints du Smet, qui trouvent une augmentation de la QV totale. Néanmoins ces auteurs ont étudié le Tai Chi Qi Gong (Liu et coll. 2009) et l'entraînement en résistance (Levinger et coll. 2007) sur des périodes plus longues et évalué la QV avec un questionnaire générique (Short Form- 36) et non spécifique comme dans notre étude. Ces différents protocoles peuvent donc expliquer les discordances retrouvées entre ces résultats. L'absence de perte de poids pourrait aussi être à l'origine de nos résultats puisque d'après plusieurs études (Rippe et coll. 1998, Fontaine et coll. 2004, Wu et coll. 2009), la diminution du poids et de la MG auraient un effet bénéfique sur la QV des personnes obèses. Néanmoins ce n'est pas une explication suffisante, puisque Levinger et coll. (2007) trouvent que l'amélioration de la QV est indépendante de la perte de poids. L'augmentation de la dimension impact psychosocial de l'obésité dans notre étude vient renforcer le rapport d'expert de l'Inserm (2008) qui souligne l'effet positif de l'activité physique régulière sur la QV en raison de son action positive sur les expériences affectives par l'intégration au groupe ou regard positif de l'autre et sur la satisfaction de la personne à la participation active de la vie sociale sportive.

Synthèse et perspectives

Chapitre 7

Principaux résultats

Dans un premier temps, nous avons observé chez les hommes atteints du Smet, que les prélèvements salivaires de cortisol reflétaient les prélèvements plasmatiques à la fois au repos et lors d'un exercice sur ergocycle de 30 minutes à 70% de la FC pic. Ce résultat vient conforter les différentes études réalisées chez les personnes saines. De plus, nous avons montré pour la première fois qu'il existait une excellente corrélation au repos et à l'exercice entre la DHEA salivaire et la DHEA-S plasmatique, sachant que cette dernière ne peut être évaluée correctement dans la salive.

Ce travail de thèse a aussi montré en accord avec la littérature (tableau 22) qu'un exercice de 30 minutes à 70% de la FC pic permettait d'augmenter le cortisol salivaire et plasmatique et ne modifiait pas les concentrations de DHEA-S chez les hommes atteints du Smet. Par ailleurs, nous n'avons trouvé aucune modification des concentrations de DHEA salivaire et de testostérone lors de ce même exercice chez nos sujets. Ce résultat n'a fait l'objet d'aucune étude à notre connaissance chez les hommes obèses ou atteints du Smet. Néanmoins il ne rejoint pas l'étude de Boudou et coll. (2000) chez les hommes diabétiques de type 2, sans doute en raison des différences entre les caractéristiques initiales des deux populations. Au niveau hypophysaire, nous n'avons observé aucune modification significative des concentrations d'ACTH et de GH lors de l'exercice aigu. L'ACTH à notre connaissance n'a pas été étudié chez les personnes obèses et/ou diabétiques avec ce type d'exercice. Le résultat concernant la GH vient renforcer le constat d'une altération de la réponse de cette hormone à l'exercice chez les personnes présentant une obésité abdominale.

Il nous paraît aussi intéressant de noter qu'un entraînement aérobie de 8 semaines provoque une diminution significative du cortisol salivaire au repos sans modification du cortisol plasmatique. Les études réalisées chez les personnes obèses

ne trouvent également aucun changement du cortisol plasmatique (tableau 22). Quant au cortisol salivaire il n'a jamais été étudié, c'est pourquoi nous avons suggéré pour expliquer cette différence entre le cortisol plasmatique et salivaire que la fraction libre mesurée dans la salive serait un marqueur plus sensible et/ou plus précoce des effets de l'entraînement. Par ailleurs, en accord avec les rares études disponibles chez les personnes obèses (tableau 22) nous n'avons trouvé aucune modification des autres concentrations hormonales au repos et à l'exercice suite à l'entraînement aérobie. Aucune étude à notre connaissance n'avait étudié les effets d'un entraînement sur les concentrations de DHEA au repos chez les personnes obèses. L'entraînement aérobie serait susceptible de modifier la concentration de DHEA au repos puisque Boudou et coll. (2000) trouvent une augmentation significative de cette hormone et nous observons une tendance à l'augmentation chez les hommes atteints du Smet. Une période d'entraînement plus longue chez les hommes atteints du Smet pourrait s'avérer nécessaire pour obtenir une amélioration significative du taux de DHEA au repos.

De plus, nous avons mis en avant un début d'amélioration de la QV suite à 8 semaines d'entraînement aérobie chez les hommes atteints du Smet, puisque la dimension impact psychosocial de l'obésité apparaît significativement améliorée. Ainsi nos résultats soulignent à nouveau l'effet positif de l'activité physique régulière sur la dimension psychosociale.

Tableau 22 : Synthèse des effets d'un exercice aigu et d'un entraînement aérobie sur les concentrations hormonales d'après nos résultats et ceux de la littérature chez les personnes obèses et/ou diabétiques ou atteintes du syndrome métabolique.

Population	Effets de l'exercice	Auteurs	Population	Effets de l'entraînement	Auteurs
GH					
H F obèses	↗	Jungmann et coll. (1991) Kanaley et coll. (1999) Wong et Harber (2006) Weltman et coll. (2008)	H F obèses	→ au repos	Björntorp et coll. (1977) Irving et coll. (2009)
H F obèses SMET	↗ NS	Gossain et coll. (1983) Vettor et coll. (1997) NOS RESULTATS	H F Smet	→ au repos	Kanaley et coll. (1999) NOS RESULTATS
F obèses	→	Gustafson et coll. (1990)	F obèses SMET	et exercice	
ACTH					
SMET	→	NOS RESULTATS	SMET	→ au repos et exercice	NOS RESULTATS
H F obèses	↗	Jungmann et coll. (1991)			
CORTISOL					
H F obèses SMET	↗	Gustafson et coll. (1990) Jungmann et coll. (1991) Wong et Harber (2006) NOS RESULTATS	H F surpoids et obèses	→ repos → cortisol plasmatique au repos et exercice	Björntorp et coll. (1977) Kraemer et coll. (1999 a) Hinton et coll. (2006)
F obèses	→ cortisol salivaire	Duclos et coll. (2005)	SMET		NOS RESULTATS
			SMET	↗ cortisol salivaire au repos	NOS RESULTATS
DHEA					
H DT2	↗	Boudou et coll. (2000)	H DT2	↗ DHEA au repos ↘ DHEA à exo sous max	Boudou et coll. (2000)
SMET	→	NOS RESULTATS	SMET	→ repos et exercice	NOS RESULTATS
DHEA-S					
H DT2 SMET	→	Boudou et coll. (2000) NOS RESULTATS	F obèses	→ au repos	Miller et coll. (2008)
			H DT2 SMET	→ au repos et exercice	Boudou et coll. (2000) NOS RESULTATS
TESTOSTERONE					
SMET	→	NOS RESULTATS	F obèses H surpoids H F DT2 SMET	→ au repos → au repos et exercice	Kraemer et coll. (1999 a) Walker et coll. (1999) Miller et coll. (2008) Ibáñez et coll. (2008) Boudou et coll. (2000) NOS RESULTATS
H DT2	↗	Boudou et coll. (2000)	F surpoids	↘	McTiernan et coll. (2004)

H = Homme ; F = femme ; ACTH = Adreno CorticoTropic Hormone ; GH = hormone de croissance ;
DHEA = Déhydroépiandrosterone ; DHEA-S= Déhydroépiandrosterone Sulfaté ; ↗ = augmentation ;
↘ = diminution ; → = pas d'effet ou maintien ; DT2= Diabète de Type 2.

Chapitre 8

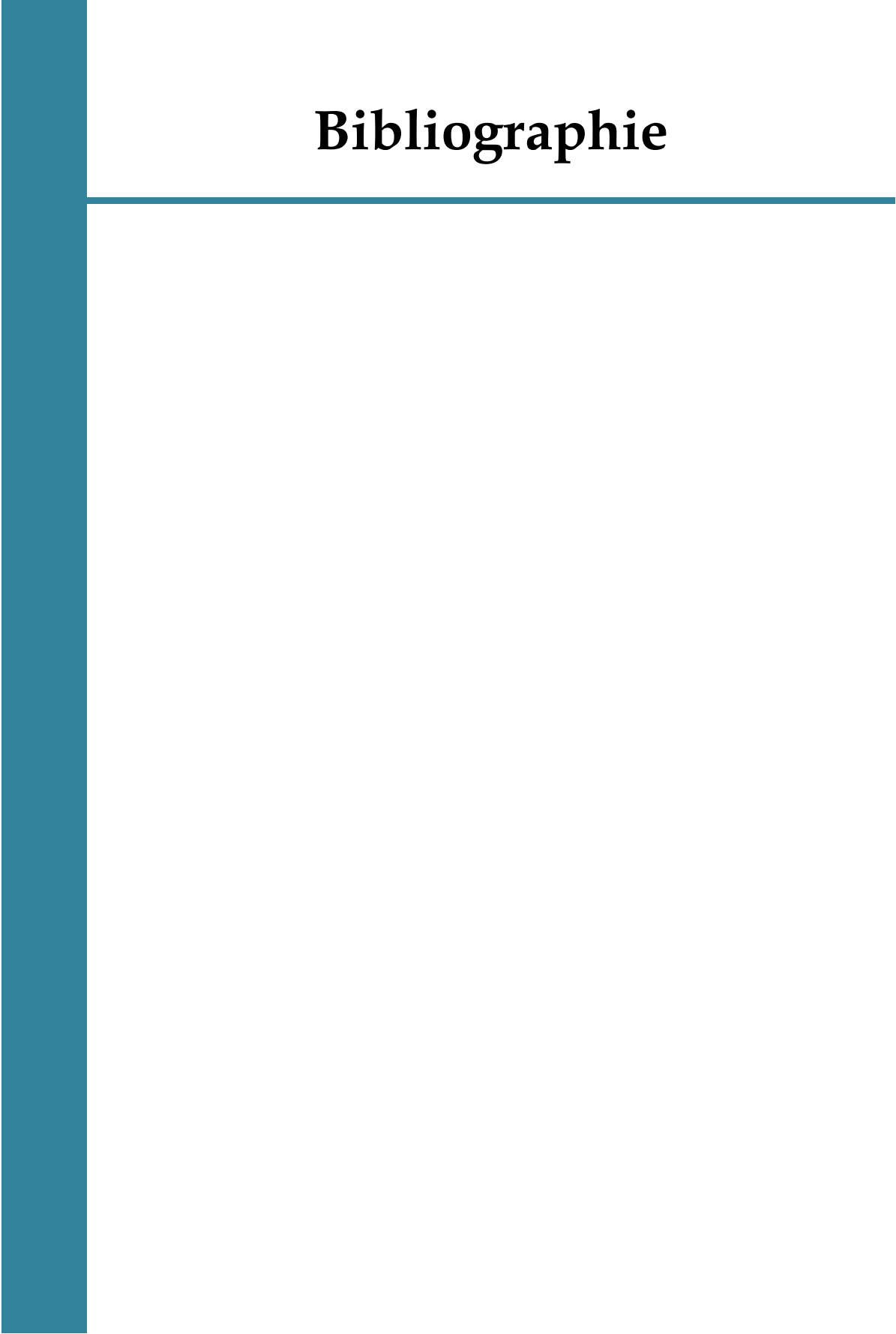
Perspectives

Nos résultats sur les corrélations entre les hormones surrénaliennes plasmatiques et salivaires apportent une preuve supplémentaire quant à la fiabilité des mesures salivaires. De plus, cette méthode de prélèvement est simple à réaliser, à mettre en place et permet de réaliser des études sur le terrain. Par ailleurs, elle est particulièrement intéressante lorsque les prélèvements sanguins sont difficiles à obtenir comme c'est le cas chez les personnes obèses. Ainsi, nous pouvons espérer que ce mode de prélèvement va multiplier le nombre d'étude sur les hormones chez les personnes obèses et/ou diabétiques ou atteintes du Smet.

Ces premiers résultats sur l'évolution des hormones et de la QV chez les hommes atteints du Smet suite à un entraînement aérobique sont expérimentaux. Ils démontrent l'intérêt de pratiquer régulièrement de l'activité physique pour la santé, même s'il est nécessaire de poursuivre ce travail avec des cohortes plus larges, incluant des femmes et des personnes moins âgées. En effet, à l'heure actuelle aucune étude n'a déterminé si les réponses à un exercice aigu ou à un entraînement pouvaient être liées à un effet genre ou à un effet âge chez les personnes atteintes du Smet. De plus, il serait intéressant de prendre en considération l'ancienneté des composantes du Smet et leur importance pour interpréter les réponses à un exercice ou à un entraînement.

D'autre part, il nous paraît indispensable de tester des durées d'intervention plus longues, avec différents types d'activités physiques (résistance, endurance, combinaison) et différentes modalités d'entraînement (intensité, durée, fréquence). En effet, actuellement aucune étude n'a déterminé chez les personnes atteintes du Smet quel était l'entraînement optimal pour améliorer les altérations métaboliques et/ou hormonales, les capacités physiques et/ou aérobies, la QV et le poids.

Un autre axe de recherche, celui des effets de l'activité physique associé à une perte de la MGV et/ou de poids mériterait aussi d'être développé. Enfin, le métabolisme du cortisol suite à une reprise de l'activité physique pourrait faire l'objet d'une étude pour une meilleure compréhension de nos résultats et pour appréhender de manière plus précise les mécanismes d'adaptation de cette hormone à l'activité physique. Ainsi par exemple, l'évolution du cortisol sur 24h et de l'enzyme 11 β -HSD-1 seraient des paramètres intéressants à analyser suite à un exercice et/ou à un entraînement.



Bibliographie

- 1- Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C, Gill T, Ruffin R. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care*. 2005 Nov; 28(11):2777-2779.
- 2- Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Mehta R, Franco A, Olaiz G, Rull JA. The metabolic syndrome: a concept hard to define. *Arch. Med. Res.* 2005 Jun; 36(3):223-231.
- 3- Al-Lawati JA, Mohammed AJ, Al-Hinai HQ, Jousilahti P. Prevalence of the metabolic syndrome among Omani adults. *Diabetes Care*. 2003 Jun; 26(6):1781-1785.
- 4- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J, James WPT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; american heart association; world heart Federation; international atherosclerosis society, and international association for the study of obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20; 120(16):1640-1645.
- 5- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006 Mai; 23(5):469-480. ou http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf, December 2006.
- 6- Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, Verity LS. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Jul; 32(7):1345-1360.
- 7- Ament W, Verkerke GJ. Exercise and fatigue. *Sports Med.* 2009;39(5):389-422.
- 8- Anderssen SA, Carroll S, Urdal P, Holme I. Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males: results from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand J Med Sci Sports.* 2007 Dec;17(6):687-95. Epub 2007 Mar 1.
- 9- Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin. Sci.* 1999 Mai; 96(5):513-523.
- 10- Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, Grundy SM. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am. J. Cardiol.* 2007 Fév 15; 99(4):541-548.
- 11- Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf MS, Liberopoulos EN, Goudevenos IA, Karagiannis A, Group FTGC. Prevalence of vascular disease in metabolic syndrome using three proposed definitions. *International Journal of Cardiology.* 2007 Avr; 117(2):204-210.
- 12- Athyros VG, Ganotakis ES, Bathianaki M, Monedas I, Goudevenos IA, Papageorgiou AA, Papathanasiou A, Kakafika AI, Mikhailidis DP, Elisaf M. Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study. *Hellenic J Cardiol.* 2005 Déc; 46(6):380-386.
- 13- ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 166: 111-7.
- 14- Austin MA. Triglyceride, small, dense low-density lipoprotein, and the atherogenic lipoprotein phenotype. *Curr Atheroscler Rep.* 2000 Mai; 2(3):200-207.

- 15- Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003 Jul; 61(1):29-37.
- 16- Baillot A, Vibarel-Rebot N, Lecoq A, Chadenas D. Le test de marche de six minutes chez les femmes obèses : reproductibilité, intensité relative et relation avec la qualité de vie. *Science & Sports.* 2009 Fév; 24(1):1-8
- 17- Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Letizia C, Jimenez A, Fallucca F, Pugliese G. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009 Aoû 18.
- 18- Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, Vol S, Tichet J, Eschwège E. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab.* 2003 Nov; 29(5):526-532.
- 19- Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskens E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B; European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002 Nov;28(5):364-76.
- 20- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet. Med.* 1999 Mai; 16(5):442-443.
- 21- Ballor DL, McCarthy JP, Wilterdink EJ. Exercise intensity does not affect the composition of diet- and exercise-induced body mass loss. *Am J Clin Nutr* 1990 Feb; 51 (2): 142-6
- 22- Ballor DL, Keesey RE. A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body mass, fat mass and fat-free mass in males and females. *Int J Obes.* 1991 Nov; 15(11):717-726.
- 23- Barrett-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1992 Nov 15; 117(10):807-811.
- 24- Basdevant A. Origine des obésités. Dans: *Médecine de l'obésité.* Paris: 2004 ; chap 5, 33-45.
- 25- Bataille V, Perret B, Dallongeville J, Arveiler D, Yarnell J, Ducimetière P, Ferrières J. Metabolic syndrome and coronary heart disease risk in a population-based study of middle-aged men from France and Northern Ireland. A nested case-control study from the PRIME cohort. *Diabetes Metab.* 2006 Nov; 32(5 Pt 1):475-479.
- 26- Beriault K, Carpentier AC, Gagnon C, Ménard J, Baillargeon JP, Ardilouze JL, Langlois MF. Reproducibility of the 6-minute walk test in obese adults. *Int J Sports Med.* 2009 Oct; 30(10):725-7.
- 27- Bernard PM, Lapointe C. Mesures statistiques en épidémiologie. Presses de l'Université du Québec, Sainte-Foy, 1995 ; p. 89.
- 28- Berneis K, Vosmeer S, Keller U. Effects of glucocorticoids and of growth hormone on serum leptin concentrations in man. *Eur. J. Endocrinol.* 1996 Déc; 135(6):663-665.
- 29- Bize R, Johnson JA, Plotnikoff RC. Physical activity level and health-related quality of life in the general adult population : a systematic review. *Prev Med.* 2007 Déc; 45(6):401-415.
- 30- Björntorp P. Déterminants neuroendocriniens de l'obésité et de l'adiposité viscérale. Dans : *Médecine de l'obésité.* 2004 ; chap 10 p. 75-82.
- 31- Björntorp P, Rosmond R. Obesity and cortisol. *Nutrition.* 2000 Oct; 16(10):924-936.

- 32- Björntorp P. Metabolic difference between visceral fat and subcutaneous abdominal fat. *Diabetes Metab.* 2000 Jun; 26 Suppl 310-12.
- 33- Björntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition.* 1997 Sep; 13(9):795-803.
- 34- Björntorp P, Holm G, Jacobsson B, Schiller-de-Jounge K, Lundberg PA, Sjöström L, Smith U, Sullivan L. Physical training in human hyperplastic obesity. IV. Effects on the hormonal status. *Metab. Clin. Exp.* 1977 Mar; 26(3):319-328.
- 35- Blouin K, Boivin A, Tchernof A. Androgens and body fat distribution. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 Feb; 108(3-5):272-80. Epub 2007 Sep 7.
- 36- Bo S, Gentile L, Ciccone G, Baldi C, Benini L, Dusio F, Lucia C, Forastiere G, Nuti C, Cassader M, Franco Pagano G. The metabolic syndrome and high C-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-European population-based cohort. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2005 Déc; 21(6):515-524.
- 37- Bordenave S, Metz L, Flavier S, Lambert K, Ghanassia E, Dupuy AM, Michel F, Puech-Cathala AM, Raynaud E, Brun JF, Mercier J. Training-induced improvement in lipid oxidation in type 2 diabetes mellitus is related to alterations in muscle mitochondrial activity. Effect of endurance training in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2008 Apr; 34(2):162-8.
- 38- Bouchard C. Genetic determinants of regional fat distribution. *Hum. Reprod.* 1997 Oct; 12, Suppl 11-5.
- 39- Boudou P, De Kerviler E, Vexiau P, Fiet J, Cathelineau G, Gautier J. Effects of a single bout of exercise and exercise training on steroid levels in middle-aged type 2 diabetic men: relationship to abdominal adipose tissue distribution and metabolic status. *Diabetes Metab.* 2000 Déc; 26(6):450-457.
- 40- Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA.* 2001 Sep 12; 286(10):1218-1227.
- 41- Brown MD, Moore GE, Korytkowski MT, McCole SD, Hagberg JM. Improvement of insulin sensitivity by short-term exercise training in hypertensive African American women. *Hypertension.* 1997 Déc; 30(6):1549-1553.
- 42- Cadore E, Lhullier F, Brentano M, Silva E, Ambrosini M, Spinelli R, Silva R, Kruel L 2008 Correlations between serum and salivary hormonal concentrations in response to resistance exercise. *J Sport Sci* 26: 1067-1072.
- 43- Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn TA, Colagiuri S, Tonkin AM, Shaw JE. The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab study. *J. Intern. Med.* 2008 Aoû; 264(2):177-186.
- 44- Cameron AJ, Zimmet PZ, Soderberg S, Alberti KGMM, Sicree R, Tuomilehto J, Chitson P, Shaw JE. The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes mellitus in Mauritius. *Diabet. Med.* 2007 Déc; 24(12):1460-1469. (a)
- 45- Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn T, Shaw JE. The metabolic syndrome in Australia: prevalence using four definitions. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007 Sep; 77(3):471-478. (b)

- 46- Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Chitson P, Alberti KGGM, Tuomilehto J. Comparison of WHO and NCEP metabolic syndrome definitions over 5 years in Mauritius. *Diabetologia*. 2003; 46:A3068.
- 47- Camhi SM, Stefanick ML, Katzmarzyk PT, Young DR. Metabolic Syndrome and Changes in Body Fat from a Low-fat Diet and/or Exercise Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Oct 1; 1-7.
- 48- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004; 53(8):2087-2094.
- 49- Carré F. Bénéfices et risques de la pratique d'une activité physique : Cardiovascular benefits and hazard of physical practice. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2002 Déc ; 51(6):351-356.
- 50- Carroll JF, Kyser CK. Exercise training in obesity lowers blood pressure independent of weight change. *Med Sci Sports Exerc*. 2002 Avr; 34(4):596-601.
- 51- Casanueva FF, Dieguez C. Interaction between body composition, leptin and growth hormone status. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jul; 12(2):297-314.
- 52- Catenacci VA, Wyatt HR. The role of physical activity in producing and maintaining weight loss. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Jul; 3(7):518-529.
- 53- Chiang BN, Perlman LV, Epstein FH. Overweight and hypertension. A review. *Circulation*. 1969 Mar; 39(3):403-421.
- 54- Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Overgaard K, Ringgaard S, Pedersen SB, Positano V, Richelsen B. Comparable reduction of the visceral adipose tissue depot after a diet-induced weight loss with or without aerobic exercise in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Eur. J. Endocrinol*. 2009 Mai; 160(5):759-767.
- 55- Chrousos GP, Gold PW. The Concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. *JAMA*. 1992 Mar 4; 267(9):1244-1252.
- 56- Church TS, Earnest CP, Skinner JS, Blair SN. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Mai 16; 297(19):2081-2091.
- 57- Cicero AFG, Derosa G, Bove M, Di Gregori V, Gaddi AV, Borghi C. Effect of a sequential training programme on inflammatory, prothrombotic and vascular remodelling biomarkers in hypertensive overweight patients with or without metabolic syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Déc; 16(6):698-704.
- 58- Clasey JL, Weltman A, Patrie J, Weltman JY, Pezzoli S, Bouchard C, Thorner MO, Hartman ML. Abdominal visceral fat and fasting insulin are important predictors of 24-hour GH release independent of age, gender, and other physiological factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001; 86(8):3845-3852.
- 59- Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 2005 Oct; 46(4):667-675.
- 60- Couillard C, Després JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Effects of endurance exercise training on plasma HDL-cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21, 1226-32.

- 61- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Aug;35(8):1381-95.
- 62- Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, Holman RR. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation.* 2007 Nov 6; 116(19):2119-2126.
- 63- Dadoun F, Darmon P, Achard V, Boullu-Ciocca S, Philip-Joet F, Alessi MC, Rey M, Grino M, Dutour A. Effect of sleep apnea syndrome on the circadian profile of cortisol in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Aug;293(2):E466-74. Epub 2007 May 15.
- 64- Dallongeville J, Cottel D, Ferrières J, Arveiler D, Bingham A, Ruidavets JB, Haas B, Ducimetière P, Amouyel P. Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner. *Diabetes Care.* 2005 Fév; 28(2):409-415.
- 65- Dallongeville J, Cottel D, Arveiler D, Tauber J, Bingham A, Wagner A, Fauvel J, Ferrières J, Ducimetière P, Amouyel P. The association of metabolic disorders with the metabolic syndrome is different in men and women. *Ann. Nutr. Metab.* 2004; 48(1):43-50.
- 66- Das UN. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition? *Curr. Hypertens. Rep.* 2004 Fév; 6(1):66-73.
- 67- Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATP III and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007 Fév; 23(2):127-134.
- 68- Dekker MJ, Lee S, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R, Robinson LE. An exercise intervention without weight loss decreases circulating interleukin-6 in lean and obese men with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2007 Mar; 56(3):332-8.
- 69- Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CDA, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation.* 2005 Aoû 2; 112(5):666-673.
- 70- Del Corral P, Mahon AD, Duncan GE, Howe CA, Craig BW. The effect of exercise on serum and salivary cortisol in male children. *Med Sci Sports Exerc.* 1994 Nov;26(11):1297-301.
- 71- Deurenberg P. Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64:449S-452S.
- 72- Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2004 Jun; 33(2):431-453.
- 73- Dietz WH. The role of lifestyle in health: the epidemiology and consequences of inactivity. *Proc Nutr Soc.* 1996; 55: 829-840.
- 74- DiPietro L. Physical activity in the prevention of obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Nov; 31(11 Suppl):S542-546.
- 75- Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Feb;41(2):459-71.

- 76- Donnelly JE, Hill JO, Jacobsen DJ, Potteiger J, Sullivan DK, Johnson SL, Heelan K, Hise M, Fennessey PV, Sonko B, Sharp T, Jakicic JM, Blair SN, Tran ZV, Mayo M, Gibson C, Washburn RA. Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in young, overweight men and women: the Midwest Exercise Trial. *Arch. Intern. Med.* 2003 Jun 9; 163(11):1343-1350.
- 77- Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Clin. Invest.* 1999 Jan; 103(2):253-259(53).
- 78- Duclos M, Marquez Pereira P, Barat P, Gatta B, Roger P. Increased cortisol bioavailability, abdominal obesity, and the metabolic syndrome in obese women. *Obes. Res.* 2005 Jul; 13(7):1157-1166.
- 79- Duclos M, Gatta B, Corcuff JB, Rashedi M, Pehourcq F, Roger P. Fat distribution in obese women is associated with subtle alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and sensitivity to glucocorticoids. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2001 Oct; 55(4):447-454.
- 80- Duclos M. Effects of physical training on endocrine functions. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2001 Fév; 62(1 Pt 1):19-32.
- 81- Ducluzeau PH, Laville M. Diabète. Dans: *Médecine de l'obésité*. Paris: 2004; chap.20: 156-165.
- 82- Dumortier M, Brandou F, Perez-Martin A, Fedou C, Mercier J, Brun JF. Low intensity endurance exercise targeted for lipid oxidation improves body composition and insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2003 Nov; 29(5):509-518.
- 83- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr.Pract.* 2003; 9: 237-252.
- 84- Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt J, Thaulow E, Sandvik L, Erikssen J. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet*. 1998 Sep 5; 352(9130):759-62.
- 85- Expertise collective « Activité physique – Contextes et effets sur la santé » Inserm, Paris, mars 2008, 832 p.
- 86- Ezell DM, Geiselman PJ, Anderson AM, Dowdy ML, Womble LG, Greenway FL, Zachwieja JJ. Substrate oxidation and availability during acute exercise in non-obese, obese, and post-obese sedentary females. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999 Oct ; 23(10):1047-1056.
- 87- Fagard RH. Effects of exercise, diet and their combination on blood pressure. *J Hum Hypertens.* 2005 Déc; 19 Suppl. 3S20-24.
- 88- Fagard RH. Physical activity in the prevention and treatment of hypertension in the obese. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Nov; 31(11 Suppl):S624-630.
- 89- Feng Y, Hong X, Li Z, Zhang W, Jin D, Liu X, Zhang Y, Hu FB, Wei L, Zang T, Xu X, Xu X. Prevalence of metabolic syndrome and its relation to body composition in a Chinese rural population. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Nov; 14(11):2089-2098.
- 90- Finck BN, Kelley KW, Dantzer R, Johnson RW. In vivo and in vitro evidence for the involvement of tumor necrosis factor-alpha in the induction of leptin by lipopolysaccharide. *Endocrinology*. 1998 Mai; 139(5):2278-2283.
- 91- Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbarán T, Campos G, Calmón G, Clavel E, Castillo-Florez S, Goldberg R. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and

- dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005 Jul; 69(1):63-77.
- 92- Fontaine KR, Barofsky I, Bartlett SJ, Franckowiak SC, Andersen RE. Weight loss and health-related quality of life: results at 1-year follow-up. *Eat Behav.* 2004 Jan; 5(1):85-88.
 - 93- Fontaine KR, Barofsky I. Obesity and health-related quality of life. *Obes Rev.* 2001 Aoû ; 2(3):173-182.
 - 94- Fontbonne A, Thibault N, Eschwège E, Ducimetière P. Body fat distribution and coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes mellitus: the Paris Prospective Study, 15-year follow-up. *Diabetologia.* 1992 Mai; 35(5):464-468.
 - 95- Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care.* 2008 Sep; 31(9):1898-1904.
 - 96- Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care.* 2005 Jul; 28(7):1769-1778.
 - 97- Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care.* 2003 Mar; 26(3):575-581.
 - 98- 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 Jan 16; 287(3):356-359.
 - 99- Franco C, Brandberg J, Lönn L, Andersson B, Bengtsson B, Johannsson G. Growth hormone treatment reduces abdominal visceral fat in postmenopausal women with abdominal obesity: a 12-month placebo-controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 Mar; 90(3):1466-1474.
 - 100-Fried SK, Leibel RL, Edens NK, Kral JG. Lipolysis in intraabdominal adipose tissues of obese women and men. *Obes. Res.* 1993 Nov; 1(6):443-448.
 - 101-Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007 Jan 30; 49(4):403-414.
 - 102-Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr.* 1995 Jan ; 49(1):1-10.
 - 103-Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003 Nov; 26(11):3160-3167.
 - 104-Gertner JM. Growth hormone actions on fat distribution and metabolism. *Horm Res.* 1992; 38 Suppl 2:41-3.
 - 105-Giannopoulou I, Ploutz-Snyder LL, Carhart R, Weinstock RS, Fernhall B, Gouloupoulou S, Kanaley JA. Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 Mar; 90(3):1511-1518.
 - 106-Golay A, Zech L, Shi MZ, Chiou YA, Reaven GM, Chen YD. High density lipoprotein (HDL) metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turnover using tritiated HDL. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987 Sep; 65(3):512-518.

- 107-Gomez-Merino D, Chennaoui M, Guezennec CY. Leptine et exercice physique : Leptin and exercise. *Science & Sports*. 2004 Fév; 19(1):8-18.
- 108-Gossain VV, Srivastava L, Rovner DR, Turek D. Plasma glucagon in simple obesity: effect of exercise. *Am. J. Med. Sci.* 1983 Déc; 286(3):4-10.
- 109-Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, Goodyear LJ, Kraegen EW, White MF, Shulman GI. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C θ and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*. 1999 Jun; 48(6):1270-1274.
- 110-Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25; 112(17):2735-2752.
- 111-Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int. J. Cardiol.* 2004 Nov; 97(2):257-261.
- 112-Gustafson AB, Farrell PA, Kalkhoff RK. Impaired plasma catecholamine response to submaximal treadmill exercise in obese women. *Metab. Clin. Exp.* 1990 Avr; 39(4):410-417.
- 113-Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998 Jul 23; 339(4):229-234.
- 114-Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992 Jun; 41(6):715-722.
- 115-Halle M, Berg A, Garwers U, Grathwohl D, Knisel W, Keul J. Concurrent reductions of serum leptin and lipids during weight loss in obese men with type II diabetes. *Am. J. Physiol.* 1999 Aoû; 277(2 Pt 1):E277-282.
- 116-Halverstadt A, Phares DA, Ferrell RE, Wilund KR, Goldberg AP, Hagberg JM. High-density lipoprotein-cholesterol, its subfractions, and responses to exercise training are dependent on endothelial lipase genotype. *Metab. Clin. Exp.* 2003 Nov; 52(11):1505-1511.
- 117-Hammer RL, Barrier CA, Roundy ES, et al. Calorie-restricted low-fat diet and exercise in obese women. *Am J Clin Nutr* 1989 Jan; 49 (1): 77-85
- 118-Han JH, Park HS, Shin CI, Chang HM, Yun KE, Cho SH, Choi EY, Lee SY, Kim JH, Sung HN, Kim JH, Choi SI, Yoon YS, Lee ES, Song HR, Bae SC. Metabolic syndrome and quality of life (QOL) using generalised and obesity-specific QOL scales. *Int. J. Clin. Pract.* 2009 Mai; 63(5):735-741.
- 119-Hansen D, Dendale P, Jonkers RA, et al. Continuous low-to-moderate intensity exercise is equally effective as moderate-to-high intensity exercise training at lowering blood HbA1c content in obese type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 2009 Sep; 52 (9): 1789-97
- 120-Hardman AE. Physical activity, obesity and blood lipids. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999 Avr; 23 Suppl. 3S64-71.
- 121-Haskell WL, Lee I, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Aoû; 39(8):1423-1434.
- 122-Hauner H, Schmid P, Pfeiffer EF. Glucocorticoids and insulin promote the differentiation of human adipocyte precursor cells into fat cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987 Avr; 64(4):832-835.

- 123-Heath GW, Brown DW. Recommended levels of physical activity and health-related quality of life among overweight and obese adults in the United States, 2005. *J Phys Act Health*. 2009 Jul;6(4):403-11.
- 124-Heng D, Ma S, Lee JJM, Tai BC, Mak KH, Hughes K, Chew SK, Chia KS, Tan CE, Tai ES. Modification of the NCEP ATP III definitions of the metabolic syndrome for use in Asians identifies individuals at risk of ischemic heart disease. *Atherosclerosis*. 2006 Jun; 186(2):367-373.
- 125-Hillier TA, Fagot-Campagna A, Eschwège E, Vol S, Cailleau M, Balkau B. Weight change and changes in the metabolic syndrome as the French population moves towards overweight: the D.E.S.I.R. cohort. *Int J Epidemiol*. 2006 Fév; 35(1):190-196.
- 126-Hinton PS, Rector RS, Thomas TR. Weight-bearing, aerobic exercise increases markers of bone formation during short-term weight loss in overweight and obese men and women. *Metab. Clin. Exp*. 2006 Déc; 55(12):1616-1618.
- 127-Hodge AM, Dowse GK, Zimmet PZ. Microalbuminuria, cardiovascular risk factors, and insulin resistance in two populations with a high risk of type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med*. 1996 Mai; 13(5):441-449.
- 128-Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993 Jan 1; 259(5091):87-91.
- 129-Houmard J, Tanner C, Slentz C, Duscha B, McCartney J, Kraus W. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2004;96:101-106.
- 130-Hulens M, Vansant G, Lysens R, Claessens AL, Muls EE. Exercise capacity in lean versus obese women. *Scand J Med Sci Sports*. 2001 Oct; 11(5):305-9.
- 131-Ibáñez J, Gorostiaga EM, Alonso AM, Forga L, Argüelles I, Larrión JL, Izquierdo M. Lower muscle strength gains in older men with type 2 diabetes after resistance training. *J. Diabetes Complicat*. 2008 Avr; 22(2):112-118.
- 132-Imhof A, Koenig W. Exercise and thrombosis. *Cardiol Clin*. 2001 Aoû ; 19(3):389-400.
- 133-Institut national de la santé et de la recherche médicale. *Activité physique : contexte et effets sur la santé*. Éditions Inserm (Paris). 2008 mar; 40-43.
- 134-Irving BA, Weltman JY, Patrie JT, Davis CK, Brock DW, Swift D, Barrett EJ, Gaesser GA, Weltman A. Effects of exercise training intensity on nocturnal growth hormone secretion in obese adults with the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009 Jun; 94(6):1979-1986.
- 135-Irving BA, Davis CK, Brock DW, Weltman JY, Swift D, Barrett EJ, Gaesser GA, Weltman A. Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Nov; 40(11):1863-1872.
- 136-Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS, Yukawa M, Aiello E, Potter JD, McTiernan A. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Jan 15; 289(3):323-330.
- 137-Ishii T, Yamakita T, Yamagami K, Yamamoto T, Miyamoto M, Kawasaki K, Hosoi M, Yoshioka K, Sato T, Tanaka S, Fujii S. Effect of exercise training on serum leptin levels in type 2 diabetic patients. *Metab. Clin. Exp*. 2001 Oct; 50(10):1136-1140.

- 138-Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Hypertension is the most common component of metabolic syndrome and the greatest contributor to carotid arteriosclerosis in apparently healthy Japanese individuals. *Hypertens. Res.* 2005 Jan; 28 (1):27-34.
- 139-Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001 Apr; 24(4):683-689.
- 140-Johannsson G, Mårin P, Lönn L, Ottosson M, Stenlöf K, Björntorp P, Sjöström L, Bengtsson BA. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997 Mar; 82(3):727-734.
- 141-Johnson JL, Slentz CA, Houmard JA, et al. Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise). *Am J Cardiol* 2007 Dec 15;100 (12): 1759-66
- 142-Jones GL, Sutton A. Quality of life in obese postmenopausal women. *Menopause Int.* 2008 Mar; 14(1):26-32.
- 143-Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J. Hypertens.* 1994 Dec; 12(12):1433-1437.
- 144-Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Tariq Shahab S, Andersson O. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J. Hypertens.* 1991 Nov; 9(11):983-986.
- 145-Jungmann E, Stahr M, Schwietzer G, Nickelsen T, Schmidt K, Schumm-Draeger PM, Althoff PH, Schöffling K. [Somatomedin C level and stimulation of growth hormone and adrenal cortex function by administration of releasing hormones and physical exertion in patients with obesity]. *Med. Klin. (Munich).* 1991 Mai 15; 86(5):237-240.
- 146-Kadoglou NPE, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, Alevizos M. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Dec; 14(6):837-843.
- 147-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 Sep; 28(9):2289-2304.
- 148-Kanaley JA, Weatherup-Dentes MM, Jaynes EB, Hartman ML. Obesity attenuates the growth hormone response to exercise. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999 Sep; 84(9):3156-3161.
- 149-Kaplan SA, Meehan AG, Shah A. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? *J. Urol.* 2006 Oct; 176(4 Pt 1):1524-1527; discussion 1527-1528.
- 150-Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.* 1989 Jul; 149(7):1514-1520.
- 151-Karagiorgos A, Garcia JF, Brooks GA. Growth hormone response to continuous and intermittent exercise. *Med Sci Sports.* 1979 Fall; 11(3):302-7.
- 152-Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao DC, Rankinen T, Bouchard C. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Oct; 35(10):1703-1709.

- 153-Kavouras SA, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Anastasiou CA, Lentzas Y, Stefanadis C. Physical activity, obesity status, and glycemic control: The ATTICA study. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Avr; 39(4):606-611
- 154-Keim NL, Barbieri TF, Van Loan MD, Anderson BL. Energy expenditure and physical performance in overweight women: response to training with and without caloric restriction. *Metab. Clin. Exp.* 1990 Jun; 39(6):651-658.
- 155-Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Mens Health Gend.* 2006; 3(1):61-70.
- 156-Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond).* 2005 Aoû; 29(8):881-893.
- 157-Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in women : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt).* 2004 Déc; 13(10):1148-1164.
- 158-Kelley G, Mc Clellan P. Antihypertensive effects of aerobic exercise. A brief meta-analytic review of randomized controlled trials. *Am J Hypertens.* 1994 Feb;7(2):115-9.
- 159-Kennedy JW, Hirshman MF, Gervino EV, Ocel JV, Forse RA, Hoenig SJ, Aronson D, Goodyear LJ, Horton ES. Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999 Mai; 48(5):1192-1197.
- 160-Kim HJ, Lee JS, Kim CK. Effect of exercise training on muscle glucose transporter 4 protein and intramuscular lipid content in elderly men with impaired glucose tolerance. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004 Déc; 93(3):353-358.
- 161-Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology.* 1994; 19(4):313-333.
- 162-Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002 Fév 7; 346(6):393-403.
- 163-Kokkinos PF, Narayan P, Collieran JA, Pittaras A, Notargiacomo A, Reda D, Papademetriou V. Effects of regular exercise on blood pressure and left ventricular hypertrophy in African-American men with severe hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995 Nov 30; 333(22):1462-1467.
- 164-Kolčić I, Vorko-Jović A, Salzer B, Smoljanović M, Kern J, Vuletić S. Metabolic syndrome in a metapopulation of Croatian island isolates. *Croat. Med. J.* 2006 Aoû; 47(4):585-592.
- 165-Korbonits M, Trainer PJ, Nelson ML, Howse I, Kopelman PG, Besser GM, Grossman AB, Svec F. Differential stimulation of cortisol and dehydroepiandrosterone levels by food in obese and normal subjects: relation to body fat distribution. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1996 Déc; 45(6):699-706.
- 166-Kraemer WJ, Volek JS, Clark KL, Gordon SE, Puhl SM, Koziris LP, McBride JM, Triplett-McBride NT, Putukian M, Newton RU, Häkkinen K, Bush JA, Sebastianelli WJ. Influence of exercise training on physiological and performance changes with weight loss in men. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Sep; 31(9):1320-9. (a)
- 167-Kraemer RR, Kraemer GR, Acevedo EO, Hebert EP, Temple E, Bates M, Etie A, Haltom R, Quinn S, Castracane VD. Effects of aerobic exercise on serum leptin levels in obese women. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1999 Jul; 80(2):154-158. (b)

- 168-Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, Bales CW, Henes S, Samsa GP, Otvos JD, Kulkarni KR, Slentz CA. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.* 2002 Nov 7; 347(19):1483-1492.
- 169-Kroder G, Bossenmaier B, Kellerer M, Capp E, Stoyanov B, Mühlhöfer A, Berti L, Horikoshi H, Ullrich A, Häring H. Tumor necrosis factor-alpha- and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. *J. Clin. Invest.* 1996 Mar 15; 97(6):1471-1477.
- 170-Krotkiewski M. Role of muscle capillarization and morphology in the development of insulin resistance and metabolic syndrome. *Presse Med.* 1994 Oct 1; 23(29):1353-1356.
- 171-Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämie-Syndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin.* 1923; 44: 105-127.
- 172-Kyriazis GA, Caplan JD, Lowndes J, Carpenter RL, Dennis KE, Sivo SA, Angelopoulos TJ. Moderate exercise-induced energy expenditure does not alter leptin levels in sedentary obese men. *Clin J Sport Med.* 2007 Jan; 17(1):49-51.
- 173-Laksonen DE, Lakka H, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am. J. Epidemiol.* 2002 Dec 1; 156(11):1070-1077.
- 174-Lac G, Lac N, Robert A. Steroid assays in saliva: a method to detect plasmatic contaminations. *Arch Int Physiol Biochim.* 1993 Sep; 101 :257-62
- 175-Lakka H, Laksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002 Dec 4; 288(21):2709-2716.
- 176-Last JM, ed. *A Dictionary of Epidemiology*, 3rd edn. New York : Oxford University Press 1995: 180.
- 177-Leal-Cerro A, Garcia-Luna PP, Astorga R, Parejo J, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in male marathon athletes before and after the marathon run. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998 Jul; 83(7):2376-2379.
- 178-Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ.* 1995 Jul 15; 311(6998):158-161.
- 179-Lee S, Kuk JL, Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *J. Appl. Physiol.* 2005 Sep; 99(3):1220-1225.
- 180-Lee ZS, Chan JC, Yeung VT, Chow CC, Lau MS, Ko GT, Li JK, Cockram CS, Critchley JA. Plasma insulin, growth hormone, cortisol, and central obesity among young Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999 Sep; 22(9):1450-1457. (a)
- 181-Lee CD, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr.* 1999 Mar; 69(3):373-80. (b)
- 182-Lee L, Kumar S, Leong LC. The impact of five-month basic military training on the body weight and body fat of 197 moderately to severely obese Singaporean males aged 17 to 19 years. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1994 Fév; 18(2):105-109.

- 183-Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Selig S. The effect of resistance training on functional capacity and quality of life in individuals with high and low numbers of metabolic risk factors. *Diabetes Care*. 2007 Sep; 30(9):2205-2210.
- 184-Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH, Little RR, Reaven GM. Trends in hyperinsulinemia among nondiabetic adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2006 Nov ; 29(11):2396-2402.
- 185-Ligtenberg PC, Hoekstra JB, Bol E, Zonderland ML, Erkelens DW. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci (Lond)*. 1997 Aug; 93(2):127-35.
- 186-Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;**26**:725-31.
- 187-Liu X, Miller YD, Burton NW, Brown WJ. Preliminary study of the effects of Tai Chi and Qigong medical exercise on indicators of metabolic syndrome and glycaemic control in adults with raised blood glucose levels. *Br J Sports Med*. 2009 Nov; 43(11):840-844.
- 188-Lorenzo C, Serrano-Ríos M, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL, Seclén S, Villena A, Gonzalez-Villalpando C, Williams K, Haffner SM. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2006 Mar; 29(3):685-691. (a)
- 189-Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. Trend in the prevalence of the metabolic syndrome and its impact on cardiovascular disease incidence: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2006 Mar; 29(3):625-630. (b)
- 190-Lorenzo C, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Haffner SM. The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico City between 1990-1992 and 1997-1999 despite more central obesity. *Diabetes Care*. 2005 Oct; 28(10):2480-2485.
- 191-Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. 2003 Nov; 26(11):3153-3159.
- 192-Maccario M, Tassone F, Grottoli S, Rossetto R, Gauna C, Ghigo E. Neuroendocrine and metabolic determinants of the adaptation of GH/IGF-I axis to obesity. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2002 Apr; 63(2 Pt 1):140-4.
- 193-Mai K, Bobbert T, Kullmann V, Andres J, Rochlitz H, Osterhoff M, Weickert MO, Bähr V, Möhlig M, Pfeiffer AF, Diederich S, Spranger J. Free fatty acids increase androgen precursors in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr; 91(4):1501-7. Epub 2006 Jan 24.
- 194-Maison P, Byrne CD, Hales CN, Day NE, Wareham NJ. Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time? Evidence supporting obesity as the central feature. *Diabetes Care*. 2001 Oct; 24(10):1758-1763.
- 195-Manco M, Bertuzzi A, Salinari S, Scarfone A, Calvani M, Greco AV, Mingrone G. The ingestion of saturated fatty acid triacylglycerols acutely affects insulin secretion and insulin sensitivity in human subjects. *Br. J. Nutr*. 2004 Déc; 92(6):895-903.
- 196-Martin A. (coord.), Apports nutritionnels conseillés pour la population française, éditions Tec & Doc Lavoisier / AFSSA, Paris, 3e édition, 2001.
- 197-Martin K, Fontaine K.R, Nicklas B.J, Dennis K.E, Goldberg A.P, Hochberg M.C. Weight loss and exercise walking performance reduce pain and improve physical functioning in overweight postmenopausal women with knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol* 2001; 7(4): 219-23.

- 198-McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2005 Fév; 28(2):385-390.
- 199-McTiernan A, Tworoger SS, Rajan KB, Yasui Y, Sorenson B, Ulrich CM, Chubak J, Stanczyk FZ, Bowen D, Irwin ML, Rudolph RE, Potter JD, Schwartz RS. Effect of exercise on serum androgens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2004 Jul; 13(7):1099-1105.
- 200-Meigs JB, Wilson PWF, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*. 2003 Aoû; 52(8):2160-2167.
- 201-Mercier J, Perez-Martin A, Bigard X, Ventura R. Muscle plasticity and metabolism: effects of exercise and chronic diseases. *Molecular Aspects of Medicine*. 1999 Déc; 20(6):319-373.
- 202-Miettola J, Niskanen LK, Viinamäki H, Sintonen H, Kumpusalo E. Metabolic syndrome is associated with impaired health-related quality of life: Lapinlahti 2005 study. *Qual Life Res*. 2008 Oct; 17(8):1055-1062.
- 203-Miller PB, Forstein DA, Styles S. Effect of short-term diet and exercise on hormone levels and menses in obese, infertile women. *J Reprod Med*. 2008 Mai; 53(5):315-319.
- 204-Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 1997 Oct; 21(10):941-947.
- 205-Mittendorfer B, Fields DA, Klein S. Excess body fat in men decreases plasma fatty acid availability and oxidation during endurance exercise. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2004 Mar; 286(3):E354-362.
- 206-Miyatake N, Takanami S, Kawasaki Y, Fujii M. Relationship between visceral fat accumulation and physical fitness in Japanese women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Jun ;64(3):173-9.
- 207-Montani J, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2002 Sep; 26 Suppl 2S28-38.
- 208-Morange PE, Aubert J, Peiretti F, Lijnen HR, Vague P, Verdier M, Négrel R, Juhan-Vague I, Alessi MC. Glucocorticoids and insulin promote plasminogen activator inhibitor 1 production by human adipose tissue. *Diabetes*. 1999 Avr ; 48(4):890-895.
- 209-Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, Bigard AX, Villette JM, Garnier JP, Duvallet A, Guezennec CY, Cathelineau G. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care*. 1997 Mar; 20(3):385-391.
- 210-Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 1998 Mai; 47(5):793-800.
- 211-National Heart, lung. And Blood Institute. Framingham study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease, sect 37: the probability of developing certain cardiovascular diseases in eight years at specified values of some characteristics. Bethesda: National Heart, lung, and Blood Institute, 1987.

- 212-Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003 Nov; 42(5):878-884.
- 213-Nieuwdorp M, Stroes ESG, Meijers JCM, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Avr; 5(2):155-159.
- 214-O'Connor PJ, Corrigan DL. Influence of short-term cycling on salivary cortisol levels. *Med Sci Sports Exerc*. 1987 Jun;19(3):224-8.
- 215-O'Leary VB, Marchetti CM, Krishnan RK, Stetzer BP, Gonzalez F, Kirwan JP. Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat. *J. Appl. Physiol*. 2006 Mai; 100(5):1584-1589.
- 216-Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1549-55.
- 217-Oh EG, Bang SY, Hyun SS, Kim SH, Chu SH, Jeon JY, Im JA, Lee MK, Lee JE. Effects of a 6-month lifestyle modification intervention on the cardiometabolic risk factors and health-related qualities of life in women with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2009 Dec 30. [Epub ahead of print]
- 218-Oltmanns KM, Dodt B, Schultes B, Raspe HH, Schweiger U, Born J, Fehm HL, Peters A. Cortisol correlates with metabolic disturbances in a population study of type 2 diabetic patients. *Eur. J. Endocrinol*. 2006 Fév; 154(2):325-331.
- 219-Onat A, Ceyhan K, Başar 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 Déc; 165(2):285-292.
- 220-Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Nov; 81(11):3909-13.
- 221-Ozcelik O, Dogan H, Kelestimur H. Effects of eight weeks of exercise training and orlistat therapy on body composition and maximal exercise capacity in obese females. *Publ Health* 2006 Jan; 120 (1): 76-82
- 222-Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJG, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004 Mar; 27(3):788-793.
- 223-Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohooou C, Kavouras S, Stefanadis C. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA Study. *Prev Med*. 2005 Avr; 40(4):432-437.
- 224-Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertil. Steril*. 2006 Mai; 85(5):1319-1340.
- 225-Pasquali R, Biscotti D, Spinucci G, Vicennati V, Genazzani AD, Sgarbi L, Casimirri F. Pulsatile secretion of ACTH and cortisol in premenopausal women: effect of obesity and body fat distribution. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 May; 48(5):603-12.
- 226-Pasquali R, Anconetani B, Chattat R, Biscotti M, Spinucci G, Casimirri F, Vicennati V, Carcello A, Labate AM. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and its relationship to the autonomic nervous system in women with visceral and subcutaneous obesity: effects of the corticotropin-releasing factor/arginine-vasopressin test and of stress. *Metab. Clin. Exp*. 1996 Mar; 45(3):351-356.
- 227-Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Melchionda N, Morselli Labate AM, Fabbri R, Capelli M, Bortoluzzi L. Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men. *Metab. Clin. Exp*. 1991 Jan; 40(1):101-104.

- 228-Pasman WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am. J. Physiol.* 1998 Fév; 274(2 Pt 1):E280-286.
- 229-Perez-Martin A, Hayot M, Mercier J. L'exploration à l'effort chez l'obèse. *Rev. Pneumol. Clin.* 2002; 58 : 99-103.
- 230-Perogamvros I, Keevil BG, Ray DW, Trainer PJ. Salivary Cortisone Is a Potential Biomarker for Serum Free Cortisol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Aug 4. [Epub ahead of print]
- 231-Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K, Rothman DL, Shulman GI. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N. Engl. J. Med.* 1996 Oct 31; 335(18):1357-1362.
- 232-Perri MG, Anton SD, Durning PE, et al. Adherence to exercise prescriptions: effects of prescribing moderate versus higher levels of intensity and frequency. *Health Psychol* 2002 Sep; 21 (5): 452-8
- 233-Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2004 Mar; 36(3):533-553.
- 234-Polak J, Klimcakova E, Moro C, Viguerie N, Berlan M, Hejnova J, Richterova B, Kraus I, Langin D, Stich V. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. *Metab. Clin. Exp.* 2006 Oct; 55(10):1375-1381.
- 235-Pontiroli AE, Manzoni MF, Malighetti ME, Lanzi R. Restoration of growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in elderly and obese subjects by acute pharmacological reduction of plasma free fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Nov; 81(11):3998-4001.
- 236-Poobalan A, Aucott L, Smith WCS, Avenell A, Jung R, Broom J, Grant AM. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes--a systematic review. *Obes Rev.* 2004 Fév; 5(1):43-50.
- 237-Port K. Serum and saliva cortisol responses and blood lactate accumulation during incremental exercise testing. *Int J Sports Med.* 1991 Oct; 12(5):490-4.
- 238-Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. 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 Mar 1; 73(7):460-468.
- 239-Pouliot MC, Després JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes.* 1992 Jul; 41(7):826-834.
- 240-Putignano P, Dubini A, Toja P, Invitti C, Bonfanti S, Redaelli G, Zappulli D, Cavagnini F. Salivary cortisol measurement in normal-weight, obese and anorexic women: comparison with plasma cortisol. *Eur. J. Endocrinol.* 2001 Aoû; 145(2):165-171.
- 241-Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, Sivasankari S, Vijay V. Metabolic syndrome in urban Asian Indian adults: a population study using modified ATP III criteria. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2003 Jun; 60(3):199-204.
- 242-Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholmes EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963 Avr 13; 1(7285):785-789.

- 243-Rask E, Walker BR, Söderberg S, Livingstone DEW, Eliasson M, Johnson O, Andrew R, Olsson T. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 Jul; 87(7):3330-3336.
- 244-Rask E, Olsson T, Söderberg S, Andrew R, Livingstone DE, Johnson O, Walker BR. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 Mar; 86(3):1418-1421
- 245-Raskeliene V, Babarskiene MR, Macijauskiene J, Seskevicius A. [Impact of duration and treatment of arterial hypertension on health-related quality of life]. *Medicina (Kaunas)*. 2009; 45(5):405-411.
- 246-Rasmussen MH. Obesity, growth hormone and weight loss. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009 Aug 31.
- 247-Reaven GM. The fourth musketeer from Alexandre Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia*. 1995 Jan; 38(1):3-13.
- 248-Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec ; 37(12):1595-1607.
- 249-Rebuffé-Scrive M, Walsh UA, McEwen B, Rodin J. Effect of chronic stress and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism. *Physiol. Behav.* 1992 Sep; 52(3):583-590.
- 250-Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermann I, Urdal P, Holme I, Drevon CA. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001 Fév; 73(2):240-245.
- 251-Rice T, Després JP, Daw EW, Gagnon J, Borecki IB, Pérusse L, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. Familial resemblance for abdominal visceral fat: the HERITAGE family study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997 Nov; 21(11):1024-1031.
- 252-Rippe JM, Price JM, Hess SA, Kline G, DeMers KA, Damitz S, Kreidieh I, Freedson P. Improved psychological well-being, quality of life, and health practices in moderately overweight women participating in a 12-week structured weight loss program. *Obes. Res.* 1998 Mai; 6(3):208-218.
- 253-Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2005 Jan; 30(1):1-10.
- 254-Rosmond R, Björntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998 Déc; 22(12):1184-1196.
- 255-Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl A, Kuk JL, Wong SL, Nguyen-Duy T, Lee S, Kilpatrick K, Hudson R. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes. Res.* 2004 Mai; 12(5):789-798.
- 256-Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2000 Jul 18; 133(2):92-103.
- 257-Ross R, Rissanen J, Pedwell H, Clifford J, Shragge P. Influence of diet and exercise on skeletal muscle and visceral adipose tissue in men. *J. Appl. Physiol.* 1996 Déc; 81(6):2445-2455.
- 258-Roussel M, Garnier S, Lemoine S, et al. Influence of a walking program on the metabolic risk profile of obese postmenopausal women. *Menopause* 2009 May-Jun; 16 (3):56-75

- 259-Samouda H, Dutour-Meyer A, Bisset JP, Chaudet H, Boetsch G, Dutour O, Dadoun F. Evaluation de 2 appareils de mesure automatisée de la masse grasse par impédancemétrie bioélectrique en comparaison avec l'absorptiométrie biphotonique. *Biométrie humaine et anthropologie A*. 2003; 21 (1-2): 59-67.
- 260-Samra JS, Clark ML, Humphreys SM, MacDonald IA, Bannister PA, Frayn KN. Effects of physiological hypercortisolemia on the regulation of lipolysis in subcutaneous adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998 Fév; 83(2):626-631
- 261-Santos A, Barros H. Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults. *Public Health*. 2003 Nov; 117(6):430-437.
- 262-Sartori C, Scherrer U. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation. *J. Hypertens.* 1999 Nov; 17(11):1517-1525.
- 263-Sartorio A, Lafortuna CL, Marinone PG, Tavani A, La Vecchia C, Bosetti C. Short-term effects of two integrated, non-pharmacological body weight reduction programs on coronary heart disease risk factors in young obese patients. *Diabetes Nutr Metab.* 2003 Aug;16(4):262-5.
- 264-Savoia C, Volpe M, Alonzo A, Rossi C, Rubattu S. Natriuretic peptides and cardiovascular damage in the metabolic syndrome: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin. Sci.* 2009 Fév; 118(4):231-240.
- 265-Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, Parrinello G, Merlino G, Dichiaro MA, Arnone S, D'Aubert MD, Licata G. Central obesity and hypertension: pathophysiologic role of renal haemodynamics and function. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1995 Jun ; 19(6):403-409.
- 266-Scheen AJ, Paquot N. Use of cannabinoid CB1 receptor antagonists for the treatment of metabolic disorders. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 Fév; 23(1):103-116.
- 267-Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, Mannarino E. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004 Mai 19; 43(10):1817-1822.
- 268-Schjerve IE, Tyldum GA, Tjønnå AE, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci* 2008 Nov; 115 (9): 283-93
- 269-Schneider SH, Khachaturian AK, Amorosa LF, Gavras H, Fineberg SE, Ruderman NB. Abnormal glucoregulation during exercise in type II (non-insulin-dependent) diabetes. *Metabolism*. 1987 Dec; 36(12):1161-6.
- 270-Schnyder B, Pittet M, Durand J, Schnyder-Candrian S. Rapid effects of glucose on the insulin signaling of endothelial NO generation and epithelial Na transport. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002 Jan ; 282(1):E87-94.
- 271-Seidell JC, Björntorp P, Sjöström L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metab. Clin. Exp.* 1990 Sep; 39(9):897-901.
- 272-Shephard RJ. Cytokine responses to physical activity, with particular reference to IL-6: sources, actions, and clinical implications. *Crit. Rev. Immunol.* 2002; 22(3):165-182.
- 273-Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, et al. Physical activity/ exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006 Jun; 29 (6):1433-8

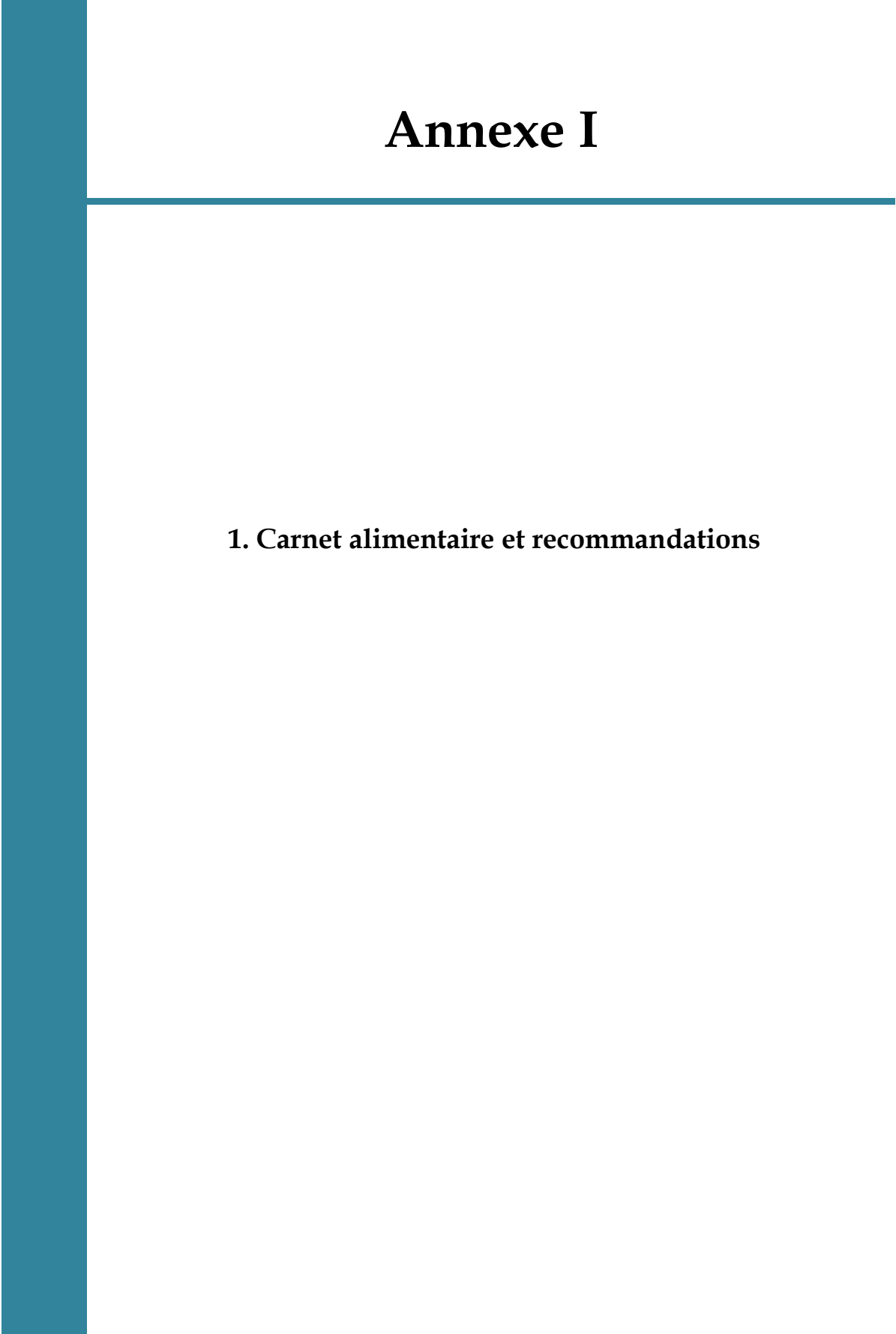
- 274-Slantz CA, Houmard JA, Johnson JL, Bateman LA, Tanner CJ, McCartney JS, Duscha BD, Kraus WE. Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J. Appl. Physiol.* 2007 Aug; 103(2):432-442.
- 275-Slantz CA, Duscha BD, Johnson JL, Ketchum K, Aiken LB, Samsa GP, Houmard JA, Bales CW, Kraus WE. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch. Intern. Med.* 2004 Jan 12 ; 164(1):31-39.
- 276-Smith U. Adrenergic control of human adipose tissue lipolysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 1980 Oct ; 10(5):343-344
- 277-Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2006 Nov;29(11):2518-27.
- 278-Snyder KA, Donnelly JE, Jacobsen DJ, Hertner G, Jakicic JM. The effects of long-term, moderate intensity, intermittent exercise on aerobic capacity, body composition, blood lipids, insulin and glucose in overweight females. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997 Dec; 21(12):1180-1189.
- 279-Stanworth RD, Jones TH. Testosterone in obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Front Horm Res.* 2009; 3774-90.
- 280-Stefanick ML. Physical activity for preventing and treating obesity-related dyslipoproteinemias. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Nov; 31(11 Suppl):S609-618.
- 281-Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J. Clin. Invest.* 1997 Sep 1; 100(5):1230-1239.
- 282-Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 1996 Jun 1; 97(11):2601-2610.
- 283-Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care.* 2004 Nov; 27(11):2676-2681.
- 284-Stewart KJ, Bacher AC, Turner KL, Fleg JL, Hees PS, Shapiro EP, Tayback M, Ouyang P. Effect of exercise on blood pressure in older persons: a randomized controlled trial. *Arch. Intern. Med.* 2005 Apr 11; 165(7):756-762.
- 285-Stewart PM, Boulton A, Kumar S, Clark PM, Shackleton CH. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-->cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Mar; 84(3):1022-7.
- 286-Stimson RH, Walker BR. Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2007 Sep; 32(3):141-159.
- 287-Strain GW, Zumoff B, Kream J, Strain JJ, Levin J, Fukushima D. Sex difference in the influence of obesity on the 24 hr mean plasma concentration of cortisol. *Metabolism.* 1982 Mar; 31(3):209-12.
- 288-Taghibiglou C, Carpentier A, Van Iderstine SC, Chen B, Rudy D, Aiton A, et al. Mechanisms of hepatic very low density lipoprotein overproduction in insulin resistance. Evidence for enhanced lipoprotein assembly, reduced intracellular ApoB degradation, and increased microsomal triglyceride transfer protein in a fructose-fed hamster model. *J Biol Chem* 2000; 275:8416-25.

- 289-Takahashi S, Tanaka T, Kodama T, Sakai J. Peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPARdelta), a novel target site for drug discovery in metabolic syndrome. *Pharmacol. Res.* 2006 Jun; 53(6):501-507.
- 290-Tamer L, Ercan B, Unlü A, Sucu N, Pekdemir H, Eskandari G, Atik U. The relationship between leptin and lipids in atherosclerosis. *Indian Heart J.* 2002 Déc; 54(6):692-696.
- 291-Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003;46:733-49.
- 292-Taskinen MR, Nikkilä EA, Kuusi T, Harmo K. Lipoprotein lipase activity and serum lipoproteins in untreated type 2 (insulin-independent) diabetes associated with obesity. *Diabetologia.* 1982 Jan; 22(1):46-50.
- 293-Tauber JP. Quality of life and non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Metab.* 1997 Nov; 23 Suppl 444-48.
- 294-Tchernof A, Labrie F. Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies. *Eur. J. Endocrinol.* 2004 Jul; 151(1):1-14.
- 295-Tehard B, Saris WH, Astrup A, Martinez JA, Taylor MA, Barbe P, Richterova B, Guy-Grand B, Sørensen TI, Oppert JM. Comparison of two physical activity questionnaires in obese subjects: the NUGENOB study. *Med Sci Sports Exerc.* 2005 Sep; 37(9):1535-41.
- 296-Testa MA, Simonson DC. Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled, double-blind trial. *JAMA.* 1998 Nov 4; 280(17):1490-1496.
- 297-Thong FS, Hudson R, Ross R, Janssen I, Graham TE. Plasma leptin in moderately obese men: independent effects of weight loss and aerobic exercise. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000 Aoû; 279(2):E307-313.
- 298-Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Slørdahl SA, Kemi OJ, Najjar SM, Wisløff U. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation.* 2008 Jul 22 ; 118(4):346-54. Epub 2008 Jul 7.
- 299-Tokmakidis SP, Zois CE, Volaklis KA, et al. The effects of a combined strength and aerobic exercise program on glucose control and insulin action in women with type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 2004 Aug; 92 (4-5): 437-42
- 300-Tran ZV, Weltman A. Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight. A meta-analysis. *JAMA.* 1985 Aoû 16; 254(7):919-924.
- 301-Tremblay MS, Copeland JL, Van Helder W. Influence of exercise duration on post-exercise steroid hormone responses in trained males. *Eur J Appl Physiol.* 2005 Aug;94(5-6):505-13.
- 302-Tsai AG, Wadden TA, Sarwer DB, Berkowitz RI, Womble LG, Hesson LA, Phelan S, Rothman R. Metabolic syndrome and health-related quality of life in obese individuals seeking weight reduction. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Jan; 16(1):59-63.
- 303-Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, Peng L, Kitabchi AE, Khan B, Le A, Quyyumi A, Brown V, Phillips LS. Intravenous intralipid-induced blood pressure elevation and endothelial dysfunction in obese African-Americans with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009 Fév; 94(2):609-614.

- 304-U.S. Department of Health, GA. U.S. Department of Health Human Services. A report of the Surgeon General. Atlanta, Centres for Disease Control Human Services, National Centre for Chronic Disease Prevention Prevention, and Health Promotion. Atlanta, ga. u.s. Department of Health and HumanServices, Centres for Disease Control and Prevention, National Centre for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
- 305-Utter AC, Nieman DC, Shannonhouse EM, Butterworth DE, Nieman CN. Influence of diet and/or exercise on body composition and cardiorespiratory fitness in obese women. *Int J Sport Nutr.* 1998 Sep; 8(3):213-222.
- 306-Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Presse Méd* 1947, 30, 339-340.
- 307-Vahl N, Jørgensen JO, Skjaerbaek C, Veldhuis JD, Orskov H, Christiansen JS. Abdominal adiposity rather than age and sex predicts mass and regularity of GH secretion in healthy adults. *Am. J. Physiol.* 1997 Jun; 272(6 Pt 1):E1108-1116.
- 308-Van Aggel-Leijssen D, Saris WHM, Wagenmakers AJM, et al. Effect of exercise training at different intensities on fat metabolism of obese men. *J Appl Physiol* 2002 Mar;92 (3): 1300-9
- 309-Veldhuis JD, Liem AY, South S, Weltman A, Weltman J, Clemmons DA, Abbott R, Mulligan T, Johnson ML, Pincus S. Differential impact of age, sex steroid hormones, and obesity on basal versus pulsatile growth hormone secretion in men as assessed in an ultrasensitive chemiluminescence assay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995 Nov; 80(11):3209-3222.
- 310-Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991 Jan; 72(1):51-59.
- 311-Vergès B. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 2007 Mar; 21(1):9-16.
- 312-Vergès B, Petit JM, Duvillard L, Dautin G, Florentin E, Galland F, Gamber P. Adiponectin is an important determinant of apoA-I catabolism. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006 Jun; 26(6):1364-1369.
- 313-Vettor R, Macor C, Rossi E, Piemonte G, Federspil G. Impaired counterregulatory hormonal and metabolic response to exhaustive exercise in obese subjects. *Acta Diabetol.* 1997 Aoû; 34(2):61-66
- 314-Villegas R, Perry IJ, Creagh D, Hinchion R, O'Halloran D. Prevalence of the metabolic syndrome in middle-aged men and women. *Diabetes Care.* 2003 Nov; 26(11):3198-3199.
- 315-Walker KZ, Piers LS, Putt RS, Jones JA, O'Dea K. Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycemic women and women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999 Avr; 22(4):555-561.
- 316-Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 2005 Déc 12; 165(22):2644-2650.
- 317-Wallerius S, Rosmond R, Ljung T, Holm G, Björntorp P. Rise in morning saliva cortisol is associated with abdominal obesity in men: a preliminary report. *J. Endocrinol. Invest.* 2003 Jul; 26(7):616-619.
- 318-Weaver JU, Kopelman PG, McLoughlin L, Forsling ML, Grossman A. Hyperactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in obesity: a study of ACTH, AVP, beta-lipotrophin and cortisol responses to insulin-induced hypoglycaemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1993 Sep; 39(3):345-350.

- 319-Weltman A, Weltman JY, Watson Winfield DD, Frick K, Patrie J, Kok P, Keenan DM, Gaesser GA, Veldhuis JD. Effects of continuous versus intermittent exercise, obesity, and gender on growth hormone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 Déc; 93(12):4711-4720.
- 320-Weltman A, Despres JP, Clasey JL, Weltman JY, Wideman L, Kanaley J, Patrie J, Bergeron J, Thorner MO, Bouchard C, Hartman ML. Impact of abdominal visceral fat, growth hormone, fitness, and insulin on lipids and lipoproteins in older adults. *Metab. Clin. Exp.* 2003 Jan; 52(1):73-80.
- 321-Weltman A, Weltman JY, Veldhuis JD, Hartman ML. Body composition, physical exercise, growth hormone and obesity. *Eat Weight Disord.* 2001 Sep; 6(3 Suppl):28-37.
- 322-Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 2002 Avr 2; 136(7):493-503.
- 323-Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag.* 2005; 1(4):291-299.
- 324-Wilmore JH. Increasing physical activity : alterations in body mass and composition. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996 Mar; 63(3 Suppl):456S-460S.
- 325-Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005 Nov 15; 112(20):3066-3072.
- 326-Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 1999 Mai 24; 159(10):1104-1109.
- 327-Wing RR. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Nov ; 31(11 Suppl):S547-552.
- 328-Wong T, Harber V. Lower excess postexercise oxygen consumption and altered growth hormone and cortisol responses to exercise in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006 Fév; 91(2):678-686.
- 329-Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Blood Press.* 1998 Nov; 7(5-6):262-269.
- 330-Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N. Engl. J. Med.* 1991 Aoû 15; 325(7):461-466.
- 331-Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, Frey-Hewitt B, Garay SC, Williams PT, Superko HR, Fortmann SP, Albers JJ, Vranizan KM. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N. Engl. J. Med.* 1988 Nov 3; 319(18):1173-1179.
- 332-World Health Organization. Definition, classification of diabetes mellitus, its complications. Part 1 : diagnosis, and classification of diabetes mellitus. Geneva (Switzerland): Departments of Noncommunicable Disease Surveillance. 1999.
- 333-Wu C, Kuo H, Chang C, Yu C. What extent of weight loss can benefit the health-related quality of life in motivated obese Chinese? *Asia Pac J Clin Nutr.* 2009; 18(3):423-432.
- 334-Young A. Rehabilitation of patients with pulmonary disease. *Annals of Academy of Medicine of Singapore.* 1983; 12, 410-416.

- 335-Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, Barilli L, Cioni F, Strata A, Reaven GM. Dissociation between urinary albumin excretion and variables associated with insulin resistance in a healthy population. *J. Intern. Med.* 1996 Sep; 240(3):151-156.
- 336-Ziegler O, Filipecki J, Girod I, Guillemin F. Development and validation of a French obesity-specific quality of life questionnaire: Quality of Life, Obesity and Dietetics (QOLOD) rating scale. *Diabetes Metab.* 2005 Jun; 31(3 Pt 1):273-83.
- 337-Zoppini G, Targher G, Zamboni C, Venturi C, Cacciatori V, Moghetti P, Muggeo M. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006 Déc; 16(8):543-549.



Annexe I

1. Carnet alimentaire et recommandations

Carnet alimentaire et recommandations

(A tenir pendant au moins 3 jours de semaine consécutifs)

Remettre à : Mme Aurélie BAILLOT
UFR STAPS
2, allée du château
45062 ORLEANS Cédex 2

Vos coordonnées :

Que faut-il faire pour tenir un carnet alimentaire ?

- Pratiquer un **relevé complet** de toute la nourriture que l'on consomme, sans oublier les **boissons**, les **en-cas** et les **condiments**.
- Noter immédiatement dans un carnet, après chaque repas ou en-cas, ce qui vient d'être consommé (boisson ou aliment solide) afin de ne pas l'oublier.
- Dans la première colonne, indiquez: le type de repas, l'heure et le lieu (domicile, restaurant, cantine, stade,...) de celui-ci.
- Dans la deuxième colonne, notez le nom des aliments (solides et liquides) consommés, sans oublier les **condiments** qui sont ajoutés aux aliments tels que beurre, margarine, huile, crème fraîche, mayonnaise, sauce, vinaigrette, moutarde ou ketchup
- Dans la troisième colonne, décrivez les aliments consommés :
 - origine (industrielle -marque- ou maison),
 - type (écrémé, ½ écrémé, fromage blanc à 10%, 20% de MG),
 - caractéristique (pour le fromage:gruyère, bleu,..., pour les céréales : Muesli, All Bran,...)
 - type de préparation des aliments : grillés, sautés, frits, cuits au four (avec ou sans matière grasse) ou à la vapeur (ou bouilli)
- Ne pas oublier de noter également tous les suppléments alimentaires consommés tels que vitamines ou minéraux, boissons énergétiques pour sportifs ou protéinées, aliments de régime ou laxatifs.
- Dans la quatrième colonne, notez la quantité (ou le volume pour les liquides) des aliments consommés :
 - **Pour les liquides** : un bol ou une grande tasse (250 ml), une petite tasse à café (50 ml), une cuillère à soupe (cs), une cuillère à café (cc), un grand verre (200 ml), un petit verre (120 ml), une louche (125g) ou une assiette à soupe (250 g) ;
 - **Pour les solides** : une tranche (tr) fine, moyenne ou grosse pour la viande et la charcuterie, en cm pour le pain (mais aussi ¼ ou 1/3 ou ½ baguette), en portion (1=30g) pour le fromage ;
 - **Pour le sucre** : nombre de morceaux (et le n°: 3 ou 4, ...) ou le nombre de cuillerées (à soupe ou à café) quand il est en poudre ;
 - **Pour le beurre ou la margarine** : une grosse, moyenne (=1 cc) ou petite noix ;
 - **Pour les rations**: nbre de cs (pour purée, pâtes ou légumes) ou nbre d'assiettes (1 de riz ou pâtes =250g);
 - **Pour le sel, le poivre et les épices**, estimez leur quantité par : + (peu), ++ (moyen) et +++ (beaucoup).

Exemple

NOM <i>Durand</i>	Sexe	Taille (cm)	Poids (kg)	Date de naissance
Prénom : <i>Marc</i>	M	175	75	30.12.57
Activité sportive : 45 mn footing (12 km/h) + 15 mn fractionné (5*3 mn à 15 km/h)				
Repas/en-cas Horaire, lieu	Aliment ou boisson	Description (composition et/ou marque)	Quantité consommée	
Petit Déjeuner Heure : 7h15 (domicile)	- thé + sucre - céréales + sucre + lait - Jus d'orange	blanc Muesli sans sucre blanc ½ écrémé 100% Pur jus	1 gde t 1 cc 1 bol 1 cc 3 cs 1 gd v	
En-Cas Heure : 10h00 (bureau)	- eau - barre chocolatée	Evian Mars	1 gd v 1	
Déjeuner Heure : 12h30 (restaurant)	- apéritif - eau - olives vertes - vin rouge - carottes - vinaigrette - haricots verts - pommes de terre - poulet - pain - pomme - café - sucre	Ricard robinet nature 12° cruces (râpées) classique sautés vapeur rôti blanc (baguette) cru noir blanc	1 dose 1 pt v 5 2 pt v 4 cs 2 cc ½ assiette 1 moyenne 1 cuisse 3 tr de 3 cm 1 1 pt t 1	
En-Cas Heure : 16h	- thé sucré - biscuits secs	distributeur Petits beurre (LU)	1 gde t 3 (soit 25g)	
Dîner Heure : 20h (domicile)	- potage de légumes - pâtes - sauce tomate au basilic - fromage râpé - yaourt	maison (pommes , de terre, carottes, poireaux) coquillettes Heinz gruyère entier aux fruits	1 assiette 1 assiette 3 cs 1 cs 1	
En-Cas Heure : 22h (domicile)	- cidre	doux	1 pt v	

Jour 1 :

Date :

NOM	Sexe	Taille (cm)	Poids (kg)	Date de naissance
Prénom				
<i>Activité physique :</i>				
Repas/en-cas (Horaire, lieu)	Aliment ou boisson	Description (composition et/ou marque)	Quantité consommée	
Petit Déjeuner Heure				
En-Cas Heure				
Déjeuner Heure				
En-Cas Heure				
Dîner Heure				
En-Cas Heure				

Jour 2 :

Date :

NOM Sexe Taille (cm) Poids (kg) Date de naissance

Prénom

Activité physique :

Repas/en-cas (Horaire, lieu)	Aliment ou boisson	Description (composition et/ou marque)	Quantité consommée
Petit Déjeuner Heure			
En-Cas Heure			
Déjeuner Heure			
En-Cas Heure			
Dîner Heure			
En-Cas Heure			

Jour 3 :

Date :

NOM Sexe Taille (cm) Poids (kg) Date de naissance
Prénom

Activité physique :

Repas/en-cas (Horaire, lieu)	Aliment ou boisson	Description (composition et/ou marque)	Quantité consommée
Petit Déjeuner Heure			
En-Cas Heure			
Déjeuner Heure			
En-Cas Heure			
Dîner Heure			
En-Cas Heure			

Annexe II

Publications

1. Serum and saliva adrenocortical hormones in obese diabetic men during submaximal exercise

*Sous presse dans la revue scientifique
Hormone and Metabolic Research (IF: 2,7)*

2. Effect of physical training on saliva adrenocortical hormones in obese diabetic men

*Soumis en août 2010 dans la revue scientifique
European Journal of Clinical Investigation (IF: 2,8)*

Effect of physical training on saliva adrenocortical hormones in obese diabetic men

A. Baillot¹, N. Vibarel-Rebot^{1, 2}, L. Jollin¹, R. Thomasson¹, V. Amiot^{1, 3}, P. Emy⁴, K. Collomp^{1, 2, 5}.

¹Laboratoire AMAPP, EA 4248, Université d'Orléans; ²CIAMS-RIME, Université Paris XI; ³Service de Médecine du Sport, CHR Orléans; ⁴Service d'Endocrinologie, CHR Orléans; ⁵ Département des Analyses, AFLD, Chatenay-Malabry.

Short running title: Physical activity, cortisol, DHEA and obesity

ABSTRACT:

Aims: The purpose of the study was to assess the effects of aerobic exercise training on adrenocortical hormones [i.e., cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA)], physical capacity and quality of life in obese diabetic men.

Materials and methods : Eight abdominally obese type 2 diabetic men (BMI = 35.5 ± 1.6 kg/m², waist circumference = 119.4 ± 3.3 cm) participated in 8 weeks of aerobic exercise training: twice a week for 45 minutes at 75% of maximal heart rate and once a week for 45 minutes of intermittent exercise. Before and after training, physical capacity was assessed by the 6-minute walking test, quality of life was assessed by questionnaire, and cortisol and DHEA concentrations were analyzed from saliva samples.

Results: Aerobic training induced a significant decrease in saliva cortisol ($p < 0.05$), a significant increase in the 6-minute walking distance ($p < 0.05$) and the psychosocial impact dimension of quality of life ($p < 0.05$), and no significant change in the other parameters.

Conclusion: These data suggest that 8 weeks of aerobic exercise training increased physical capacity and modified pituitary-adrenal function in men with type 2 diabetes and abdominal obesity, without generating anthropometric modifications.

Keywords: Obesity, training, cortisol, DHEA, physical capacity, quality of life

INTRODUCTION

The prevalence of obesity and type 2 diabetes continues to rise in the world. However, the role of hormone concentrations as causes or consequences of obesity is not clear from the literature. Despite the many contradictory results, it nevertheless appears that obese diabetic individuals, in particular those with abdominal obesity, present a deterioration in endocrine function, which may amplify disease morbidity. Disturbances in the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis have been found in abdominally obese diabetic patients, and alterations in cortisol metabolism may play a pathogenic role in metabolic disturbances [1]. Indeed, an excess of cortisol is characterized by hypertension, abdominal obesity and glucose intolerance [2]. Abdominally obese diabetic patients also suffer from other adrenocortical hormone alterations, including diminished dehydroepiandrosterone (DHEA), a weak androgen [3].

Regular physical activity is one of the therapeutic recommendations for this population. Many studies have concluded that exercise training with or without weight loss can improve several of the metabolic disturbances found in the obese diabetic population [4-8]. However, to our knowledge, the repercussions of exercise training on adrenocortical hormone alterations have never been specifically studied in the abdominally obese diabetic population. Some studies have investigated the repercussions of exercise training on cortisol concentration in the general obese or overweight population, however, although without specifying the fat mass distribution (peripheral or abdominal) [9-11]. Since cortisol alterations are associated with abdominal obesity and metabolic impairment rather than peripheral obesity [1], it therefore appeared logical to extend this approach specifically to individuals with abdominal obesity. Moreover, two of these studies combined diet with exercise training and thus were unable to conclude as to whether exercise alone was an effective strategy for cortisol modification. Concerning the alteration in DHEA, only one study of type 2 diabetic men without systematic obesity concluded that exercise training increased this hormone [12]. Research is thus needed to determine the specific benefits of exercise training on cortisol and DHEA concentration in the abdominally obese diabetic population.

In parallel, quality of life (QoL) appears to be disturbed in the obese diabetic population [13, 14]. Although the benefits of aerobic training have been well documented for individuals with obesity or diabetes, further study is needed in populations with a high number of metabolic risk factors. To our knowledge, only three studies have investigated QoL in this type of population [15-17]. Using a generic QoL questionnaire (Short Form 36), they found an increase in QoL after Tai Chi and Qigong training for Liu et al. [15], after resistance exercise training for Levinger et al. [16], and after lifestyle intervention for Oh et al. [17]. However, no study has yet determined the effects of aerobic exercise training on QoL in this population.

We therefore assessed the effects of aerobic training on physical capacity with the validated 6-minute walking test (6MWT) [18,19] and on adrenocortical hormones with saliva samples, which correctly reflect blood concentration [20] in this population. In parallel, the effects of training on QoL were evaluated with a specific questionnaire for the obese [21].

MATERIALS AND METHODS

Subjects: Eight obese diabetic men, aged 59.5 ± 1.7 years old, completed the entire study. All presented abdominal obesity (waist circumference= 119.4 ± 3.3 cm, BMI= 35.5 ± 1.6 kg/m²) and type 2 diabetes treated with oral antidiabetic agents and slow insulin (mean duration of diabetes: 18.7 ± 6.9 years, HbA_{1C} = $7.63 \pm 0.41\%$); all were taking hypertension and dyslipidemia medication. Before inclusion in the study, the subjects underwent a medical examination and a symptom-limited cardiopulmonary treadmill exercise test conducted by their cardiologists in order to verify their heart health and determine their maximal heart rate. All had normal physical examinations and no limitation for physical activities. None were taking medication known to affect body mass or adrenocortical secretion. The interviews revealed that all subjects had stable weight (<3% variation over the month before the study), were sedentary (no participation in regular moderate or intensive exercise for at least 3 months before the study), and were not following a diet. Each subject provided written informed consent to participate in the study, which was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and the local ethical standards.

Experimental design: After enrollment, the subjects were asked to come to the hospital for evaluation once in the week before and once in the week after the aerobic exercise program. During these two visits, a saliva sample was first collected at 8:30 a.m., 2 hours after wake-up after an overnight fast, and this was followed by blood sampling. Second, anthropometric variables were measured. The subjects then filled out the questionnaire. Last, 45 minutes after ingesting a standardized lunch, they performed the 6MWT at 13:30 a.m.

Exercise training sessions: The 8-week training program consisted of supervised aerobic activity (walking and ergocycling) 3 days/week at two intensities. Exercise intensity was individually based on maximal heart rate, previously determined during the symptom-limited cardiopulmonary treadmill test. Twice a week, continuous exercise sessions were conducted at 75% of maximal heart rate for 45 minutes. Once a week, intermittent exercise sessions were conducted, consisting of 10 minutes of warm-up and recovery at 65% of maximal heart rate and five 2-minute exercise bouts at 85% of maximal heart rate separated by 3-minute exercise bouts at 60% of maximal heart rate; these sessions also lasted 45 minutes. Subjects participated in group or individual sessions, depending on their availabilities.

Anthropometric measurements: Height, body mass and waist circumference were measured to the nearest 0.1 kg or 0.1 cm, with men wearing only underwear. Waist circumference was taken between the iliac crest and the lateral costal margin at the end of expiration, while the investigator was facing the subject. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by squared height (m²).

Usual diet evaluation: Before the start of the study, subjects were instructed on completing a 3-day food diary (including one weekend day). The intakes of five foods were recorded before the study and every 15 days until the end of training. These data were analyzed with Bilnut® software to obtain total energy intake and the percentage of energy intake, CHO, fat and proteins. Subjects were asked to maintain their usual diet during the study.

Physical activity level evaluation: Physical activity level was evaluated with the International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF)[22], which has been used in the obese population [23]. The questionnaire took approximately 15 minutes to complete, and the investigator was present to assist the subjects.

Following the IPAQ guidelines (www.ipaq.ke.se), physical activity data obtained with the IPAQ-SF were computed for metabolic equivalent (MET/minutes/week) and used to determine three categories: low, moderate and high level of physical activity. Moreover, a question about time spent sitting gave an additional indicator of time spent in sedentary activity but was not included as part of any summary score of physical activity.

Physical capacity measurement: The 6MWT, which has been validated in the obese population [18, 19], evaluated physical capacity. As advised in the ATS statement 2002 [24], the test was administered on an indoor 30-m course and subjects were instructed to walk as far as they could in 6 minutes. With a slight modification in the ATS guidelines, subjects were informed of the time elapsed and were given standard encouragement, "You're doing a good job" at 3 and 5 minutes and not every 30 seconds. After 6 minutes, the distance covered was measured to the nearest meter. Electronic pulse monitors (S710 polar[®]) were used to record heart rate at standing rest and throughout the test. Mean heart rate during the 6MWT was calculated from the heart rate recorded during the last 3 minutes. To allow for potential learning effects, subjects unfamiliar with the 6MWT completed two tests, each separated by 30 minutes of rest. The 6MWT was performed at the same time of day before and after exercise training.

Saliva collection and analysis: Saliva (1 ml) was collected using Salitubes (DRG Diagnostic[®], Germany). The Salitubes were promptly stored within the hour at -20°C until analysis. Each sample had to be frozen, thawed, and centrifuged at least once to separate the mucins. Saliva cortisol and DHEA concentration were measured by ELISA (kits from DRG Diagnostic[®], Germany). The detection limits of the assays were 0.0012 ng/ml and 2.2 pg/ml for saliva cortisol and DHEA, respectively. Assays were made in duplicate and coefficients of variation for all parameters were always <10%.

Blood collection and analysis: Venous blood samples were collected in 3-ml EDTA tubes after saliva sampling and stored at 4°C until analysis. Glycosylated hemoglobin (HbA_{1C}) was analyzed by high-performance liquid chromatography (G7 Tosoh Bioscience[®] Belgium).

Quality of life evaluation: QoL was evaluated using the Quality of Life, Obesity and Dietetics questionnaire (QOIOD), which is an obesity-specific questionnaire, validated in French by Ziegler et al. [21]. This self-report consisted of 36 items grouped into five dimensions. QoL scores for each dimension were calculated by adding together responses and were then transformed into percentages. Hence, the higher the score, the better the QoL.

Statistical analysis: Results are presented as mean values $\pm$ standard error of the mean (SEM). Effects of training were tested with Student's paired t-test. Diet change was analyzed for time using an ANOVA. Data were analyzed with Statview® 5.0 software. The null hypothesis was rejected at $p < 0.05$.

RESULTS

Effects of physical training

Anthropometric measurements (Table 1): No significant variation in weight, BMI or waist circumference was observed after training.

Diet evaluation (Table 1): No significant difference was seen in the five dietary foods that were used to evaluate kilocalorie intake during the study period. Table 1 presents the first and last values.

Level of physical activity (Table 1): Exercise training increased the level of total energy expenditure ($p < 0.01$) and the level of energy expenditure with moderate physical activities ($p < 0.05$) and walking ($p < 0.05$). Therefore, all subjects increased their physical activity level (low to moderate or moderate to high level of physical activities). In contrast, time sitting and energy expenditure with intense physical activity did not significantly change after the training period.

Physical capacity (Figure 1): Walking distance in the 6MWT increased significantly with physical training ($p < 0.05$). No variation in rest or 6MWT heart rate was noted.

QoL (Figure 2): We noted a significant increase in the psychosocial impact dimension after training ($p < 0.03$). However, no significant change in total QoL or the other dimensions was revealed.

Saliva hormonal and HbA_{1C} concentrations (Table 1): The t-test revealed a significant decreased time effect on saliva cortisol ($p < 0.05$), but not on saliva DHEA concentrations. The exercise training program induced no variation in HbA_{1C}.

DISCUSSION AND CONCLUSION

This study showed that in abdominally obese diabetic men, 8 weeks of aerobic training decreased saliva cortisol, increased physical capacity and the psychosocial impact dimension of QoL, and did not change anthropometric measures, HbA_{1C}, total QoL or saliva DHEA.

The results showed no modification in energy intake and a significant increase in the total energy expenditure; however, we observed no modification in weight after aerobic training. This situation is in accordance with the literature, which indicates that physical activity alone often stabilizes weight rather than generating weight loss [25]. We also found no significant difference in waist circumference after the intervention, although some studies have shown reduced waist circumference without weight loss [26-28]. We assume that our intervention was too short to observe this modification compared with the other studies, which lasted at least 13 weeks. We also noted no significant improvement in HbA_{1C}, which was used as a measure of glycemic control. Although physical activity may improve this parameter [5], our results were in accordance with other studies in the diabetic population, which also found no significant change with short aerobic exercise training without weight loss [29, 30].

A moderate but significant increase in the distance ambulated in the 6MWT was found ($p<0.05$) without significant changes in heart rate. Other studies have used this tool to evaluate improvements in physical capacities in obese patients. For example, in accordance with our results, Martin et al. [31] found an increase in distance ambulated during the 6MWT in 48 overweight and obese postmenopausal women with knee osteoarthritis, after a 6-month walking program. As this validated test reflects physical capacities in obese subjects [18], we can conclude that our training program was efficient in increasing the physical capacity of our subjects.

We observed a significant increase in the psychosocial impact dimension of QoL after training, which may signify the start of improvement, although no significant change in total QoL or other dimensions was observed. This result is in contrast with the findings of previous studies, which reported an increase in total QoL after a training period in men having several metabolic risk factors [15, 16]. However, these studies investigated Tai Chi and Qigong exercises [15] and resistance training [16] over

longer durations and evaluated QoL with a generic questionnaire (Short Form-36). These protocols could explain the discordance between the results.

We used saliva samples to study the effect of exercise training on adrenocortical hormone alterations. This is a practical noninvasive method and sampling can be done in a variety of situations without the stress of venopuncture. Moreover, this method is valid since a significant correlation at rest was found between blood and saliva adrenocortical hormones [20]. Curiously, no studies have used this practical procedure to evaluate the effect of exercise training on adrenocortical hormone alterations in abdominally obese diabetics. We observed a decrease in saliva cortisol after 8 weeks of aerobic exercise training without weight loss ($p < 0.05$). This result conflicts with an earlier study in the general obese or overweight population, which reported no effect of exercise training on plasma cortisol with [9, 10] or without [11] weight loss. These conflicting results may be explained by the differences in population. These studies investigated general obesity or overweight without distinguishing between the types of obesity, although baseline cortisol alterations are associated with abdominal obesity and its metabolic disturbances rather than peripheral obesity [1]. However, no modification in saliva DHEA was observed after our intervention. This result is in contrast with the study of Boudou et al. [12] in middle-aged (46.8 ± 7.7 years) type 2 diabetic men. They observed an increase in plasma DHEA after 8 weeks of the same type of training (continuous and interval training), without finding an explanation for this improvement. In view of the present data, it may be suggested that the adrenal adaptation in response to training is different for glucocorticoid and weak-androgen hormones and the cortisol response to training appears earlier.

In conclusion, these data suggest that 8 weeks of exercise training increased physical capacity and modified pituitary-adrenal function in men with type 2 diabetes and abdominal obesity, without generating anthropometric modifications. Although we observed no significant change in waist circumference or glycemic control, we can hypothesize that the decrease in cortisol concentrations was the first step in a series of beneficial modifications induced by aerobic training. Further works with longer training programs are required to validate this hypothesis.

LIST OF REFERENCES

- [1] Björntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition*. 1997 Sep; 13(9):795-803
- [2] Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci*. 1999 May; 96(5):513-523
- [3] Tchernof A, Labrie F. Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies. *Eur J Endocrinol*. 2004 Jul; 151(1):1-14.
- [4] Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao DC, Rankinen T, Bouchard C. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Oct; 35(10):1703-1709
- [5] Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001 Sep 12; 286(10):1218-1227
- [6] Lee S, Kuk JL, Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2005 Sep; 99(3):1220-1225
- [7] Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med*. 2002 Apr 2; 136(7):493-503
- [8] Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Aug; 29(8):881-893
- [9] Kraemer WJ, Volek JS, Clark KL, Gordon SE, Puhl SM, Koziris LP et. al. Influence of exercise training on physiological and performance changes with weight loss in men. *Med Sci Sports Exerc*. 1999 Sep; 31(9):1320-9
- [10] Hinton PS, Rector RS, Thomas TR. Weight-bearing, aerobic exercise increases markers of bone formation during short-term weight loss in overweight and obese men and women. *Metab Clin Exp*. 2006 Dec; 55(12):1616-1618
- [11] Björntorp P, Holm G, Jacobsson B, Schiller-de-Jounge K, Lundberg PA, Sjöström L, Smith U, Sullivan L. Physical training in human hyperplastic obesity. IV. Effects on the hormonal status. *Metab Clin Exp*. 1977 Mar; 26(3):319-328

- [12] Boudou P, De Kerviler E, Vexiau P, Fiet J, Cathelineau G, Gautier J. Effects of a single bout of exercise and exercise training on steroid levels in middle-aged type 2 diabetic men: relationship to abdominal adipose tissue distribution and metabolic status. *Diabetes Metab.* 2000 Dec; 26(6):450-457
- [13] Fontaine KR, Barofsky I, Bartlett SJ, Franckowiak SC, Andersen RE. Weight loss and health-related quality of life: results at 1-year follow-up. *Eat Behav.* 2004 Jan; 5(1):85-88.
- [14] Tauber JP. Quality of life and non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Metab.* 1997 Nov; 23 Suppl 444-48
- [15] Liu X, Miller YD, Burton NW, Brown WJ. Preliminary study of the effects of Tai Chi and Qigong medical exercise on indicators of metabolic syndrome and glycaemic control in adults with raised blood glucose levels. *Br J Sports Med.* 2009 Nov; 43(11):840-844
- [16] Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Selig S. The effect of resistance training on functional capacity and quality of life in individuals with high and low numbers of metabolic risk factors. *Diabetes Care.* 2007 Sep; 30(9):2205-2210
- [17] Oh EG, Bang SY, Hyun SS, Kim SH, Chu SH, Jeon JY, Im JA, Lee MK, Lee JE. Effects of a 6-month lifestyle modification intervention on the cardiometabolic risk factors and health-related qualities of life in women with metabolic syndrome. *Metabolism.* 2009 Dec 30
- [18] Baillot A, Vibarel-Rebot N, Lecoq A, Chadenas D. Six-minute walking test in obese female: Reproducibility, relative intensity and relationship with quality of life. *Science & Sports.* 2009 Feb; 24(1):1-8
- [19] Beriault K, Carpentier AC, Gagnon C, Ménard J, Baillargeon JP, Ardilouze JL, Langlois MF. Reproducibility of the 6-minute walk test in obese adults. *Int J Sports Med.* 2009 Oct; 30(10):725-7
- [20] Lac G, Lac N, Robert A. *Archives internationales de physiologie, de biochimie et de biophysique* 1993; 101:257-62
- [21] Ziegler O, Filipecki J, Girod I, Guillemin F. Development and validation of a French obesity-specific quality of life questionnaire: Quality Of Life, Obesity and Dietetics (QOLOD) rating scale. *Diabetes Metab.* 2005; 31: 273-83

- [22] Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Aug; 35(8):1381-95
- [23] Tehard B, Saris WH, Astrup A, Martinez JA, Taylor MA, Barbe P, Richterova B, Guy-Grand B, Sørensen TI, Oppert JM. Comparison of two physical activity questionnaires in obese subjects: the NUGENOB study. *Med Sci Sports Exerc.* 2005 Sep; 37(9):1535-41
- [24] ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 111-7
- [25] Catenacci VA, Wyatt HR. The role of physical activity in producing and maintaining weight loss. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007 Jul; 3(7):518-529
- [26] Lee S, Kuk JL, Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R. Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without Type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 2005 Sep; 99(3):1220-1225
- [27] Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl A, Kuk JL, Wong SL, Nguyen-Duy T, Lee S, Kilpatrick K, Hudson R. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res.* 2004 May; 12(5):789-798
- [28] Giannopoulou I, Ploutz-Snyder LL, Carhart R, Weinstock RS, Fernhall B, Goulopoulou S, Kanaley JA. Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar; 90(3):1511-1518
- [29] Ligtenberg PC, Hoekstra JB, Bol E, Zonderland ML, Erkelens DW. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci (Lond)* 1997 Aug; 93(2):127-35
- [30] Bordenave S, Metz L, Flavier S, Lambert K, Ghanassia E, Dupuy AM, Michel F, Puech-Cathala AM, Raynaud E, Brun JF, Mercier J. Training-induced improvement in lipid oxidation in type 2 diabetes mellitus is related to alterations in muscle mitochondrial activity. Effect of endurance training in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2008 Apr; 34(2):162-8
- [31] Martin K, Fontaine K.R, Nicklas B.J, Dennis K.E, Goldberg A.P, Hochberg M.C. Weight loss and exercise walking performance reduce pain and improve

physical functioning in overweight postmenopausal women with knee osteoarthritis.
J Clin Rheumatol 2001;7(4): 219-23

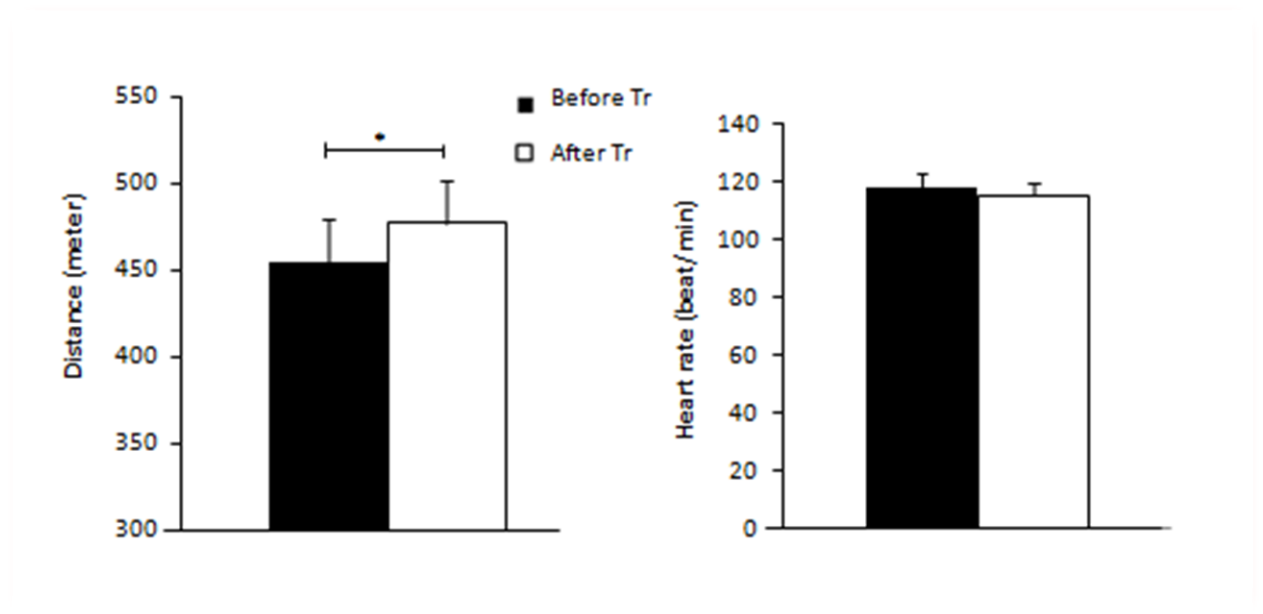
LEGENDS AND TABLE

Table 1: Effects of 8 weeks aerobic physical Training (Tr) on body mass, Body Mass Index (BMI), waist circumference, Physical Activity (PA), sitting time, energy intakes, HbA_{1C}, saliva cortisol and saliva dehydroepiandrosterone (DHEA) (mean±SEM) in 8 diabetic obese men.

	Before Tr	After Tr
Body mass (kg)	105.9 (± 4.7)	105.9 (± 4.6)
BMI (kg/m²)	35.5 (± 1.6)	35.5 (± 1.5)
Waist circumference (cm)	119.4 (± 3.3)	118.2 (± 2.9)
Total PA (MET/min/wk)	1024.7 (± 270.8)	3332,9 (± 745.4)*
Intense PA (MET/min/wk)	30 (± 30)	572 (± 271.3)
Moderate PA (MET/min/wk)	392.5 (± 141.8)	867.5 (± 246.8)*
Walking (MET/min/wk)	602.2 (± 158.9)	1893.4 (± 543.3)*
Siting time (min/day)	405 (± 33.5)	360 (± 45.3)
Energy intakes (kcal/day)	1936 (85.6)	2012 (88.7)
HbA_{1C} (%)	7.63 (± 0.41)	7.5 (± 0.4)
Saliva cortisol (ng/ml)	6.5 (± 1.38)	3.77 (± 0.68)*
Saliva DHEA (pg/ml)	36,7 (± 12,8)	43,7 (± 12)

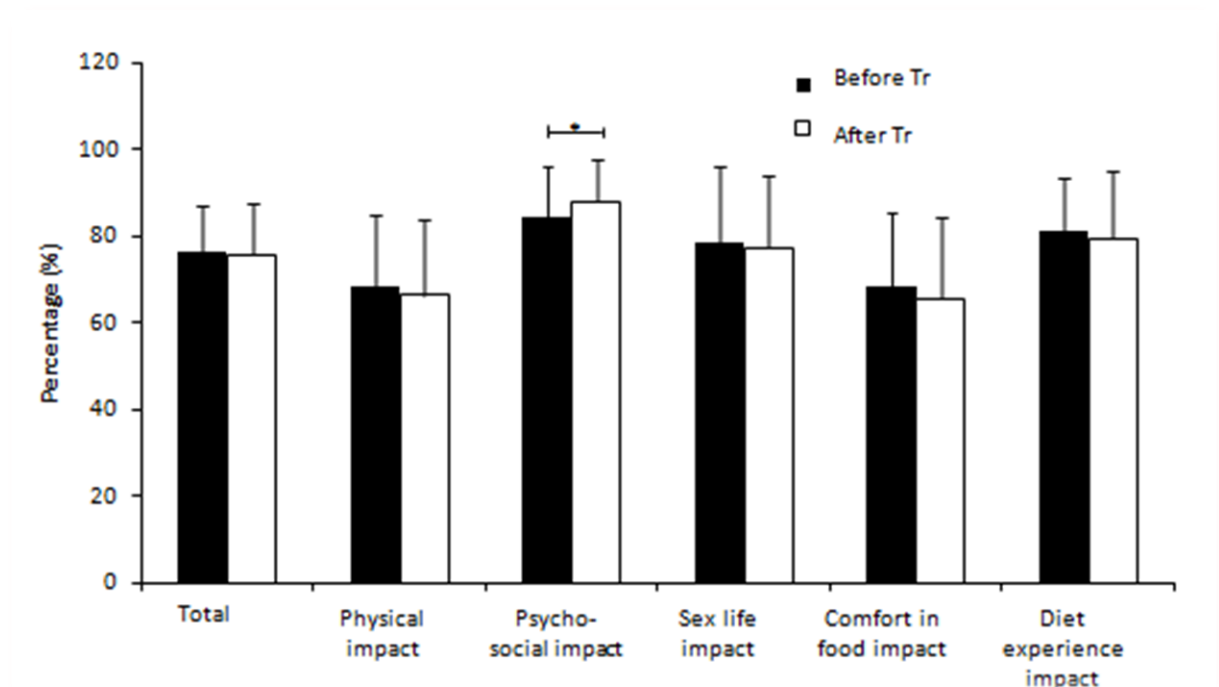
* = p<0.05, significantly different from baseline.

Figure 1: Effects of 8 weeks of aerobic exercise training (Tr) on distance ambulated and heart rate (mean $\pm$ SEM) during the 6-minute walking test (6MWT) in 8 obese diabetic men.



* = $p < 0.05$, significantly different from baseline.

Figure 2: Effects of 8 weeks of aerobic exercise training (Tr) on the of quality of life (mean $\pm$ SEM) in 8 obese diabetic men.



* = $p < 0.05$, significantly different from baseline.

Annexe III

Participations à d'autres travaux de recherche

**Le test de marche de six minutes chez les femmes obèses :
reproductibilité, intensité relative et relation avec la qualité de
vie.**

Science & Sports, Fév. 2009, vol. 24, n° 1, p 1-8 (IF (2009): 0,2)

**Saliva DHEA and cortisol responses following short-term
corticosteroid intake.**

European journal of clinical investigation, 2010, vol. 40, n°2, p. 183-186
(IF (2009) : 2,6)

**Correlation between plasma and saliva adrenocortical hormones
in response to submaximal exercise.**

Sous presse dans la revue scientifique Journal of Physiological Sciences.
(IF (2009): 1,1)

**SALIVA DHEA AND CORTISOL RESPONSES
FOLLOWING SHORT-TERM SUPPRESSION WITH
CORTICOSTEROIDS**

*L. JOLLIN¹, R. THOMASSON¹, B. LE PANSE¹, A. BAILLOT¹, N. VIBAREL-REBOT¹,
AM. LECOQ^{1,2}, V. AMIOT², J. DE CEAURRIZ³, K. COLLOMP^{1,3}*

¹Laboratoire AMAPP, EA 4248, Université d'Orléans ; ²Service de Physiopathologie de l'exercice, CHR Orléans ; ³Département des Analyses, Agence Française de Lutte contre le Dopage, Chatenay-Malabry ; France.

ABBREVIATED TITLE: *SALIVA STEROIDS AFTER PREDNISONE TREATMENT*

European journal of clinical investigation, 2010, vol. 40, n°2, p. 183-186.

Abstract

Context: Given the high correlation between the serum and saliva hormone values demonstrated at rest, saliva provides a convenient non-invasive way to determine dehydroepiandrosterone (DHEA) and cortisol concentrations. However, to our knowledge, the repercussions of short-term corticosteroid treatment have never been investigated in saliva.

Objective: The aim of the present study was therefore to examine how steroid hormone concentrations in saliva are influenced by short-term corticosteroid therapy.

Design and participants: We studied saliva DHEA and cortisol concentrations before (Be), during (J1_J7) and following (J8_J16) the administration of systemic therapeutic doses of prednisone (50 mg daily for 1 week) in 11 healthy recreationally trained women.

Results: Mean saliva DHEA and cortisol concentrations decreased immediately after the start of prednisone treatment ($P < 0.05$). Three days after concluding the therapy, both saliva DHEA and cortisol had returned to pretreatment levels.

Conclusion: These data are consistent with prior studies on blood samples and suggest that non-invasive saliva samples may offer a practical approach to assessing pituitary-adrenal function during corticosteroid therapy.

Key terms: prednisone - saliva samples - hypothalamus-pituitary-adrenal axis - recovery

Introduction

Short-term high-dose corticosteroids are widely prescribed, particularly for their anti-inflammatory and immunosuppressive effects and for the control of acute asthma episodes. Several studies clearly established that short-term administration of glucocorticoids, i.e., 5_14 days, may produce abnormalities in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) function with reduction in basal and stimulated serum cortisol levels (1-6). These works were extended to define the pattern of and time required for return to the pretreatment hormone values after this therapy. However, serum dehydroepiandrosterone concentrations were generally not investigated.

Saliva provides a convenient non-invasive way to determine hormone concentrations and saliva cortisol was found to reflect the unbound biologically active fraction of serum cortisol. The correlation between saliva and serum "free" cortisol was excellent in dynamic tests for the assessment of the HPA axis in both healthy subjects and patients with adrenal insufficiency (7-10), as well as in randomly collected samples at different phases of the circadian cycle (11,12). In parallel, some studies demonstrated a high correlation between

circulating and saliva values of dehydroepiandrosterone (DHEA) (13–15). However, to our knowledge, no study has examined how saliva steroid hormone concentrations are influenced by short-term corticosteroid therapy.

We therefore performed the present study to characterize the effects of short-term (1 week), high-dose, therapeutic prednisone administration (50 mg/day) on saliva cortisol and DHEA responses in healthy volunteers during and after the treatment.

Materials and Methods

Eleven healthy, recreational, female athletes [age: 20.6 ± 0.3 years; weight: 60.0 ± 1.8 kg; VO_2 max: 42.8 ± 1.4 ml.kg⁻¹.min⁻¹] agreed to participate in the study after being informed of the nature of the experiments. Ethics committee approval and written informed consent were obtained. Subjects were required to have been taking a low-dose oral contraceptive pill continuously over the prior 12 months. They were asked to maintain similar exercise patterns and normal food intake throughout the duration of the experiment, which was always performed during the second part of the menstrual cycle.

Experimental protocol

Prednisone (trade name: Cortancyl 5 mg, tablet, Sanofi-Aventis Laboratory, Paris) was packaged in capsules. For 1 week (J1_J7), subjects took 50 mg of prednisone (i.e., 5 capsules per day with 2 tablets per capsule) daily at home, between 7 and 8 am.

Saliva sample collections

Saliva samples were collected between 7 and 8 am, after an overnight fast, using Salitubes (DRG Diagnostic, Germany):

- a) 2 days before treatment (Be) to obtain basal steroid concentrations;
- b) each day of the treatment (J1_J7) just before daily capsule ingestion;
- c) for 9 days after concluding the prednisone treatment (J8_J16).

After collection, the saliva-collecting tubes were stored within the hour at -20°C until they were assayed for cortisol and dehydroepiandrosterone. Each sample had to be frozen, thawed, and centrifuged at least once to separate the mucins.

Hormone analyses

Saliva cortisol and DHEA concentrations were measured by ELISA, using DRG Instruments GmbH commercial kits (Marburg, Germany). The analytical sensitivity for cortisol and DHEA was 0.012 ng/ml and 2.2 pg/ml, respectively. Coefficients of variation (inter- and intra-assay) were always <10%. Saliva ranges reported for young women are 1.2 – 14.7 ng/ml for cortisol and 82 – 496 pg/ml for DHEA.

Statistical analysis

Data are presented as mean values $\pm$ standard error of the mean (SE).

Differences in DHEA and cortisol were statistically analyzed by ANOVA. When a significant F ratio was observed, a Newman-Keuls multiple comparison test was performed to determine the location of the differences. The null hypothesis was rejected at $P < 0.05$.

Results

No adverse events were observed during the study. The mean prednisone dose was 0.84 ± 0.03 mg/kg body weight¹.

The effects of short-term high-dose prednisone therapy on fasting saliva cortisol and DHEA are shown in Figure 1 and Figure 2, respectively. The mean fasting cortisol level in the pretreatment period was $4.11 - 4.51$ ng/ml (SE: $0.32 - 0.43$). Within 24 hours of the initiation of treatment (J2), fasting cortisol fell to 1.38 ± 0.42 ng/ml ($P < 0.01$ compared with pretreatment), continued to fall until J4 (0.29 ± 0.05 ng/ml), and remained at this level throughout the course of therapy. Two days after the last dose of prednisone (J9), saliva cortisol was still significantly reduced compared with pretreatment value ($P < 0.01$) but had increased to 1.32 ± 0.27 ng/ml and returned to pretreatment level 3 days (J10) after the end of prednisone therapy.

The kinetics for mean fasting DHEA level were similar, even though the decrease with prednisone treatment appeared more progressive (J2, $P < 0.05$). The mean basal value was $259.6 - 279.9$ pg/ml (SE: $31.7 - 47.1$) and decreased gradually to 76.0 ± 13.6 pg/ml (J6, $P < 0.01$). Two days after the last dose of prednisone (J9), DHEA significantly increased (159.6 ± 33.8 pg/ml) and returned to pretreatment value (254.5 ± 38.3 pg/ml) 1 day later (J10).

Discussion

The main result of the study is that saliva concentrations of cortisol and DHEA returned to basal values only 3 days after a 1-week high-dose prednisone treatment in healthy women.

Prolonged suppression of HPA function has been demonstrated in patients after chronic glucocorticoid therapy. However, the data on the suppression and subsequent recovery of HPA function after brief periods of steroid treatment, i.e. 5-14 days, are more limited, and adrenal function recovery has rarely been explored continuously after the end of treatment (1-6). In ten normal men, Steck et al. (1) compared cortisol responses to insulin-induced hypoglycemia and synthetic ACTH before 5 days of treatment with 25 mg of prednisone twice daily with the responses 2 and 5 days after treatment. They reported a significant decrease in peak cortisol response after both tests 2 days after prednisone therapy, with a return to pretreatment test values 5 days after the end of treatment. They concluded that the adrenal component of the HPA response to stress is limited for up to 5 days. Carella et al. (2) evaluated HPA function in ten normal adults before and after a short burst of prednisone, i.e., 40 mg/3 times daily for 3 days, then tapering over the next 4 days. HPA function was

evaluated with and without stimulation 1, 2 and 3 weeks after discontinuation of prednisone. The authors concluded that HPA function was normal 1 week after discontinuation of a short burst of prednisone. Watson et al. (3) performed CRH (corticotrophin-releasing hormone) tests in adult volunteers before and 24 to 48 hr after discontinuing a 2-week course of prednisolone (oral doses averaging 25 mg at 12-hr intervals) and demonstrated that 48 hr after the end of treatment, the recovery of ACTH secretion was complete but the cortisol response to CRH was still depressed. Last, Brigell et al. (4) tested the responses to CRH before and after administration of 25 mg of prednisolone twice daily for 2 weeks in eight normal male volunteers. The cortisol levels, both basal and in response to CRH, were significantly suppressed 24 hr post-prednisolone and returned to pretreatment levels by 72 hr post-prednisolone.

Similarly, Spiegel et al. (5) evaluated adrenal function in 14 cancer patients receiving chemotherapy that included short-term high-dose courses of prednisone, i.e., 25 mg twice daily for 5 days. The authors performed corticotropin stimulation tests before therapy and on days 1, 2, 4, and 7 after steroid discontinuation and demonstrated that 13 of 14 patients had suppressed adrenal function for at least 24 hr, with almost all patients returning to normal function between days 2 and 4. Zora et al. (6) studied 11 children with asymptomatic asthma before a 5-day course of prednisone (up to 2 mg/kg/day in divided doses, maximum dose = 60 mg/day) and at days 3 and 10 posttreatment. When these levels were compared with pretreatment levels, statistically significant blunting of the peak corticosteroid response to hypoglycemia was observed at day 3 posttreatment. However, corticosteroid responses were normal in all children 10 days after completion of the prednisone course.

Clark et al. (16) pointed out that the suppression of basal unstimulated 8 am plasma cortisol was mirrored by the suppression of the CRH stimulation response, and Silva et al. (17) and Guinot et al. (18) concluded that basal plasma cortisol secretion is a good marker of adrenal function in children and athletes after the discontinuation of glucocorticoid therapy. Given that saliva cortisol concentration is an excellent indicator of the plasma free cortisol concentration, we examined the saliva cortisol concentration during and after short-term prednisone administration and our results confirmed those of the literature. Indeed, the concentration decreased immediately after the start of treatment and returned to pretreatment level 3 days after concluding the therapy.

Our data also extended the observation to dehydroepiandrosterone, and we found nearly the same kinetics as for cortisol, with a full return to pretreatment values 3 days after prednisone

discontinuation. This result appears consistent with the aforementioned study of Watson et al. (3), who reported that plasma DHEA paralleled plasma cortisol. However, in the study of Bringell et al. (4), basal and peak DHEA remained suppressed 72 hr post-prednisolone, in contrast to cortisol. It should be noted, however, that DHEAS was more profoundly suppressed than DHEA and that, when expressed as percent rise, the DHEA response to CRH was not significantly different from control.

In conclusion, our data appeared consistent with prior studies on blood samples and suggest that non-invasive saliva samples may offer a practical approach to assessing pituitary-adrenal function in corticosteroid therapy.

Acknowledgments

This project was carried out with the support of WADA (World Anti-doping Agency). The authors wish to express their gratitude to the subjects for their dedicated performance. In addition we likewise thank the CHR of Orléans, Cathy Carmeni, Nathalie Crépin, Nicole Chevrier, Sylvie Desforges, Dr. Philippe Emy, Sandra Ferary, Patrick Guenon, Johan Le-Drogoff and Patrick Marié for their expert assistance.

Références

1. **Streck WF, Lockwood DH** 1979 Pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids. *Am J Med* 66: 910-914.
2. **Carella MJ, Srivastava LS, Gossain VV, Rovner DR** 1993 Hypothalamic-pituitary-adrenal function one week after a short burst of steroid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 1188-1191.
3. **Watson AC, Rosenfield RL, Fang VS** 1988 recovery from glucocorticoid inhibition of the responses to corticotrophin-releasing hormone. *Clin Endocrinol* 28: 471-475.
4. **Brigell D, Fang V, Rosenfeld RL** 1992 Recovery of responses to ovine corticotrophin-releasing hormone after withdrawal of a short course of glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 1036-1039.
5. **Spiegel RJ, Vigersky RA, Oliff AI, Echelberger CK, Bruton J, Poplack DG** 1979 Adrenal suppression after short-term corticosteroid therapy. *Lancet* 24: 630-633.
6. **Zora JA, Zimmerman D, Carey TL, O'Connell EJ, Yunginger JW** 1986 Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after short-term, high-dose glucocorticoid therapy in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 77: 9-13.

7. **Peters JR, Walker RF, Riad-Fahmy D, Hall R** 1982 Salivary cortisol assays for assessing pituitary-adrenal reserve. *Clin Endocrinol* 17: 583-592.
8. **Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, Ho KY** 1983 Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann Clin Biochem* 20: 329-335.
9. **Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guilhaume B, Luton JP** 1988 Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 343-348.
10. **Paccotti P, Minetto M, Terzolo M, Ventura M, Ganzit GP, Borriore P, Termine A, Angeli A** 2005 Effects of high-intensity isokinetic exercise on salivary cortisol in athletes with different training schedules : relationship to serum cortisol and lactate. *Int J Sports Med* 26: 747-755.
11. **Aardal E, Holm AC** 1995 Cortisol in saliva-reference ranges and relation to cortisol in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 33: 927-932.
12. **Raff H, Raff JL, Findling JW** 1998 Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2681-2686.
13. **Lac G, Lac N, Robert A** 1993 Salivary assays in saliva : A method to detect plasmatic contaminations. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 101: 257-262.
14. **Granger DA, Swartz FB, Booth A, Curran M, Zakaria D** 1999 Assessing dehydroepiandrosterone in saliva: A simple radioimmunoassay for use in studies of children, adolescents and adults. *Psychoneuroendocrinology* 24: 567-579.
15. **Cadore E, Lhullier F, Brentano M, Silva E, Ambrosini M, Spinelli R, Silva R, Kruel L** 2008 Correlations between serum and salivary hormonal concentrations in response to resistance exercise. *J Sport Sci* 26: 1067-1072.
16. **Clark DJ, Lipworth BJ** 1997 Evaluation of corticotrophin releasing factor stimulation and basal markers of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic patients. *Chest* 112: 1248-1252.
17. **Silva IN, Cunha CF, Finch FL, Colosimo EA** 2006 Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery after corticotherapy by using basal cortisol secretion. *Arq Bras Endocrinol Metab* 50: 118-124.
18. **Guinot M, Duclos M, Idres N, Souberbielle JC, Megret A, Le Bouc Y** 2007 Value of basal serum cortisol to detect corticosteroid-induced adrenal insufficiency in elite athletes. *Eur J Appl Physiol* 99: 205-216.

Figures

Figure 1

Saliva cortisol concentrations before (Be), during (J1_J7) and after (J8_J16) prednisone (Pred) treatment

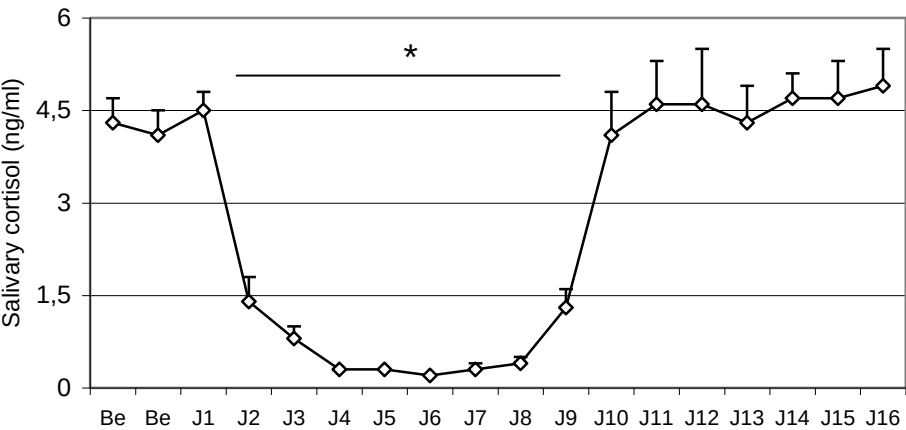
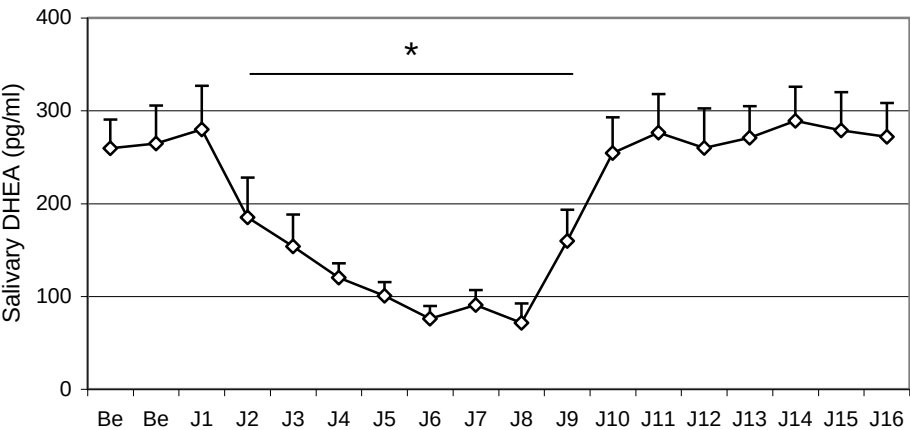


Figure 2

Saliva DHEA concentrations before (Be), during (J1_J7) and after (J8_J16) prednisone (Pred) treatment



*, $P < 0.05$ vs pretreatment values

Correlation between plasma and saliva adrenocortical hormones in response to submaximal exercise

R. Thomasson¹, A. Baillot¹, L. Jollin¹, A-M. Lecoq^{1,2},

V. Amiot², F. Lasne³, K. Collomp^{1,3}

¹Laboratoire AMAPP, EA 4248, Université d'Orléans; ²Service de Médecine du Sport, CHR Orléans;

³Département des Analyses, Agence Française de Lutte contre le Dopage, Chatenay-Malabry; France.

Sous presse dans The journal of physiological sciences

ABSTRACT

This study examined the relationships between plasma and saliva adrenocortical hormones in response to long-duration submaximal exercise. In nine healthy, physically active, female volunteers, blood and saliva samples were taken at rest and every 30 minutes during a 120-min cycling trial at 50-55% VO_2 max, for cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) analysis. Correlation analysis revealed a moderate but significant relationship between plasma and saliva cortisol ($r = 0.35$, $P < 0.02$) and plasma and saliva DHEA ($r = 0.47$, $P < 0.001$) during the submaximal exercise. When expressed in % of resting values, the correlations between the plasma and saliva concentrations were higher for both hormones during the exercise (cortisol: $r = 0.72$; DHEA: $r = 0.68$, $P < 0.001$). The results thus suggest that, even under prolonged exercise conditions, non-invasive saliva samples may offer a practical approach to assessing pituitary-adrenal function, especially when compared with individual basal values.

Key words: blood - cortisol - DHEA - healthy women – physical stress - saliva.

INTRODUCTION

Saliva provides a convenient non-invasive way to determine adrenocortical [i.e., cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA)] hormone concentrations for the assessment of hypothalamic-adrenal-pituitary axis (HPA) activity in patients with adrenal insufficiency or posttraumatic stress disorder and in healthy subjects [1-7]. Given the positive correlations between blood and saliva values at rest, the influence of physical exercise on HPA has been determined using saliva cortisol and DHEA measurements in a number of studies on the field [8-11]. However, few studies [12-16] have sought to determine whether the relationship between blood and saliva cortisol concentrations is maintained during exercise and only one [12] tested the correlation between blood and saliva DHEA in response to exercise. Moreover, to our knowledge, no study has focused on long-duration exercise.

This study therefore evaluated the relationships between blood and saliva cortisol and DHEA concentrations during a 120-min cycling trial at 50-55% VO_2 max in healthy, physically active women.

MATERIALS AND METHODS

Nine healthy, physically active, female volunteers (age: 20.3 ± 0.4 yr; weight: 58.7 ± 1.9 kg) agreed to participate in the study after being informed of the nature of the experiments. Ethical committee approval and written informed consent were obtained. The women had been cycling and/or running two-three times per week for at least three years and were screened with a medical history and physical examination. They were required to have been taking a low-dose oral contraceptive (OC) pill continuously over the past 12 months. They were also asked to abstain from intensive exercise and any caffeine and alcohol for 24 hours before each trial, which was always conducted during the second part of the menstrual cycle.

In the month before the experiment, an incremental test for maximum oxygen uptake (VO_2 max) was conducted following standard laboratory procedure on a Monark cycle ergometer (model 918E, Monark-Crescent AB, Varberg, Sweden) in order to select a power output eliciting 50-55% of VO_2 max. Mean VO_2 max was 41.1 ± 1.6 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. Trials were held at the same time of day (10-11 am) for each subject in order to prevent diurnal variations in hormonal responses. Subjects were asked to come to the laboratory at 9:00-10:00 am, one hour after ingesting a small meal, which was identical for each trial. Dietary consistency (about 500 kcal) was confirmed through self-reported diet records and questioning before each trial. After insertion of a catheter into a superficial forearm vein (9:30-10:30 am), subjects then rested (30 min) and, between 10 and 11 am, after resting blood and saliva samples were taken, they exercised at 50-55% VO_2 max for two hours. Blood and saliva samples were taken every 30 minutes during exercise and water was given *ad libitum* during exercise.

One milliliter of unstimulated saliva was collected immediately after blood collection, using Salitubes (DRG Diagnostic, Germany). The Salitubes were promptly stored within the hour at -20°C until analysis. Each sample had to be frozen, thawed, and centrifuged at least once to separate the mucins. Blood samples (3 ml) were placed in a chilled tube containing EDTA, promptly centrifuged at 3000 rpm for 10 min at 4°C , and stored at -72°C until assays. Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) were used for the plasma and saliva analyses: DHEA and cortisol (kits from DRG Diagnostic, Germany: DHEA (plasma): EIA-3415; DHEA (saliva): SLV-3012;

cortisol (plasma): EIA-1887; cortisol (saliva): SLV-4635). Assays were made in duplicate and coefficients of variation for all parameters were always < 10%.

Data are presented as mean values $\pm$ standard error of the mean (SE). Differences in the measured hormonal variables were statistically analyzed for time using an ANOVA. Correlations between plasma and saliva values were calculated using Pearson's product-moment correlation test. The null hypothesis was rejected at $P < 0.05$.

RESULTS

No significant change in either basal plasma or saliva cortisol and DHEA concentrations was observed during the trial, although a tendency toward an increase in plasma DHEA was noted ($P = 0.064$) (**Figure 1**).

The plasma and saliva cortisol concentrations were significantly correlated during submaximal exercise ($r = 0.35$, $P < 0.02$). When expressed in % of resting values, this correlation appeared to be higher ($r = 0.72$, $P < 0.001$) (**Figure 2**). Plasma DHEA was significantly correlated with saliva DHEA during the submaximal exercise ($r = 0.47$, $P < 0.001$). Similar to cortisol, plasma and saliva DHEA showed a stronger correlation ($r = 0.68$, $P < 0.001$) when expressed in % of resting values. (**Figure 2**)

DISCUSSION

The findings of the present study point to a moderate but significant relationship between plasma and saliva cortisol and DHEA concentrations during submaximal exercise. When expressed in % of resting values, these correlations appeared to be much higher.

We found no significant change in the basal cortisol and DHEA concentrations in either plasma or saliva in response to submaximal exercise, although plasma DHEA concentration tended to increase. The literature reports conflicting results, but overall most studies have suggested that both exercise intensity and duration play an important role in exercise concentrations. A transient decrease in blood cortisol content during low workloads was described in an earlier publication [16], whereas a rapid change in cortisol concentration coincided in most cases with the onset of lactic acid accumulation [16-17]. However, other studies did not report an increase in blood cortisol after exercise at workloads over 70% of VO_2 max and these results can be interpreted as an unusually rapid rate of cortisol removal [18]. Tremblay et al. [19]

demonstrated that exercise duration also plays a significant role in exercise cortisol concentrations. The authors tested the plasma cortisol and DHEA sulfate responses in endurance-trained males during three treadmill runs of 40, 80, and 120 min at 55% of VO_2 max. Plasma cortisol only increased in response to the 120-min run whereas DHEA sulfate increased in a dose-response manner, with the greatest increases observed during the 120-min run. To our knowledge, only one study [20] compared the effects of several exercise intensities ($44.5 \pm 5.5\%$, $62.3 \pm 3.8\%$, and $76.0 \pm 6.0\%$ of VO_2 max) on saliva cortisol response in healthy, recreationally active subjects during a one-hour submaximal trial. Saliva DHEA was not investigated, but the authors reported that saliva cortisol was significantly increased only at 76% VO_2 max at the end of exercise. They concluded that only high intensity and long duration resulted in significant elevations of saliva cortisol. In view of the results obtained in the present study, it can therefore be hypothesized that a longer duration at this relatively low intensity would have been necessary to stimulate a significant increase in plasma and saliva levels of cortisol and DHEA in our physically active subjects. Moreover, the decrease in cortisol and DHEA over the course of the day due to the nycthemeral rhythm may have counteracted a small increase due to exercise.

Although many studies have reported a significant correlation between plasma and saliva cortisol concentrations at rest, few exercise data have been published, especially regarding long-duration exercise. Del Coral et al. [13] and O'Connor and Corrigan [14] observed a significant relationship between serum and saliva cortisol during a 30-min exercise at 70% of VO_2 max in both adults and children, with respective correlations of $r = 0.60-0.90$ ($P < 0.01$) and $r = 0.46-0.90$ ($P < 0.05$). Port [16] conducted incremental exercise tests (4 min at each workload with 50-W increments) and reported a high correlation ($r = 0.86$, $P < 0.001$) for submaximal work, but not at maximal effort, suggesting that exercise intensity may influence these correlations. Moreover, the high variability in cortisol responses to exercise likely complicates the connection between serum and saliva. In a study with an isokinetic protocol, Paccotti et al. [15] evaluated serum and saliva cortisol responses in physically trained and untrained participants. They observed no significant correlation between the two values. The relationship between serum and saliva was markedly non-linear, but after logarithmic transformation of the raw data, a significant positive correlation

was apparent ($r = 0.62$, $P < 0.001$). Last, Cadore et al. [12] showed a significant relationship between serum and saliva cortisol before ($r = 0.52$, $P = 0.05$) and after ($r = 0.62$, $P = 0.001$) a session of resistance exercise (75% of 1-RM) in healthy men. His team was the only one to also investigate exercise serum and saliva DHEA concentrations and they noted a high correlation before ($r = 0.68$, $P < 0.001$) and after ($r = 0.70$, $P < 0.001$) the resistance exercise. To our knowledge, no study has yet investigated the relationship between blood and saliva DHEA during submaximal exercise. In agreement with the previously mentioned works, we obtained a significant but more moderate correlation between plasma and saliva samples for both cortisol ($r = 0.35$, $P < 0.02$) and DHEA ($r = 0.47$, $P < 0.001$), which can be explained by our exercise protocol. However, when expressed in % of resting values, the correlations between these two parameters during exercise appeared much higher, i.e., $r = 0.72$ ($P < 0.001$) for cortisol and $r = 0.68$ ($P < 0.001$) for DHEA. In order to take account of the large inter-individual differences, each subject should serve as his or her own control to assess pituitary-adrenal stimulation during submaximal exercise.

In summary, we found that the plasma and saliva values of cortisol and DHEA were correlated in physically active women. It thus appears that saliva adrenocortical concentrations can be used as a reference for their respective blood concentrations in response to submaximal exercise, especially when compared with individual basal values.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to express their gratitude to the subjects for their dedicated performance. In addition, we likewise thank the CHR of Orléans, Marie-Noëlle Beaudhuy, Cathy Carmeni, Nicole Chevrier, Nathalie Crépin, Dr. Philippe Emy, Sandra Ferary, Patrick Guenon, Johan Le-Drogoff and Patrick Marié for their expert assistance.

DECLARATION OF INTEREST

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

1. Granger DA, Schwartz FB, Booth A, Curran M, Zakaria D (1999) Assessing dehydroepiandrosterone in saliva: A simple radioimmunoassay for use in studies of children, adolescents and adults. *Psychoneuroendocrinology* 24: 567-579.
2. Jessops DS, Turner-Cobb JM (2008) Measurement and meaning of salivary cortisol: a focus on health and disease in children. *Stress* 11: 1-14.
3. Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Helhammer DH (1999) Impact of gender, menstrual phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosomatic Medicine* 61, 154-162.
4. Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guilhaume B, Luton JP (1988) Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 66: 343-348.
5. Netherton C, Goodyer I, Tamplin A, Herbert J (2004) Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology* 29: 125-140.
6. Osterberg K, Karlson B, Hansen AM (2009) Cognitive performance in patients with burnout, in relation to diurnal salivary cortisol. *Stress* 12: 70-81
7. Pervanidou P, Kolaitis G, Charitaki S, Margeli A, Ferentinos S, Bakoula C, Lazaropoulou C, Papassotiriou I, Tsiantis J, Chrousos GP (2007) Elevated morning serum interleukin (IL)-6 or evening salivary cortisol concentrations predict posttraumatic stress disorder in children and adolescents six months after a motor vehicle accident. *Psychoneuroendocrinology* 32: 991-999.
8. Calbet JA, Navarro M, Barbany JR, Manso JG, Bonnin MR, Valero J (1993) Salivary steroid changes and physical performance in highly trained cyclists. *Int J Sports Med* 14: 111-117.
9. Cook NJ, Read GF, Walker RF, Harris B, Riad-Fahmy D (1986) Changes in adrenal and testicular activity monitored by salivary sampling in males throughout marathon runs. *Eur J Appl Physiol* 55: 634-638.
10. Cormack SJ, Newton RU, McGuigan MR (2008) Neuromuscular and endocrine responses of elite players to an Australian rules football match. *Int J Sports Physiol Perform*. 3: 359-374.
11. Filaire E, Lac G (2000) Dehydroepiandrosterone (DHEA) rather than testosterone shows saliva androgen responses to exercise in elite handball players. *Int J Sports Med* 21: 17-20.
12. Cadore E, Lhullier F, Brentano M, Silva E, Ambrosini M, Spinelli R, Silva R, Kruel L (2008) Correlations between serum and salivary hormonal concentrations in response to resistance exercise. *J Sport Sci* 26: 1067-1072.
13. Del Corral P, Mahon AD, Duncan GE, Howe CA, Craig BW (1994) The effect of exercise on serum and salivary cortisol in male children. *Med Sci Sports Exerc* 26: 1297-1301.
14. O'Connor PJ, Corrigan DL (1987) Influence of short-term cycling on salivary cortisol levels. *Med Sci Sports Exerc* 19: 224-228.

15. Paccotti P, Minetto M, Terzolo M, Ventura M, Ganzit GP, Borriore P, Termine A, Angeli A (2005) Effects of high-intensity isokinetic exercise on salivary cortisol in athletes with different training schedules: relationship to serum cortisol and lactate. *Int J Sports Med* 26: 747-755.
16. Port K (1991). Serum and saliva cortisol responses and blood lactate accumulation during incremental exercise testing. *Int J Sports Med* 12: 490-494.
17. Hill EE, Zack E, Battaglini C, Viru M, Viru A, Hackney AC (2008) Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest* 31: 587-591.
18. Cashmore GC, Davies CT, Few JP (1977) Relationship between increases in plasma cortisol concentrations and rate of cortisol secretion during exercise in man. *J Endocrinol* 72: 109-110.
19. Tremblay MS, Copeland JL, Van Helder W (2005) Influence of exercise duration on post-exercise steroid hormone responses in trained males. *Eur J Appl Physiol* 94: 505-513.
20. Jacks DE, Sowash J, Anning J, McGloughlin T, Andres F (2002) Effect of exercise at three exercise intensities on salivary cortisol. *J Strength Cond Res* 16: 286-289.

FIGURE LEGEND

Figure 1: Plasma and saliva (ng/ml) cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) concentrations (means $\pm$ SE) during a 120-min submaximal exercise at 50-55% VO_2 max

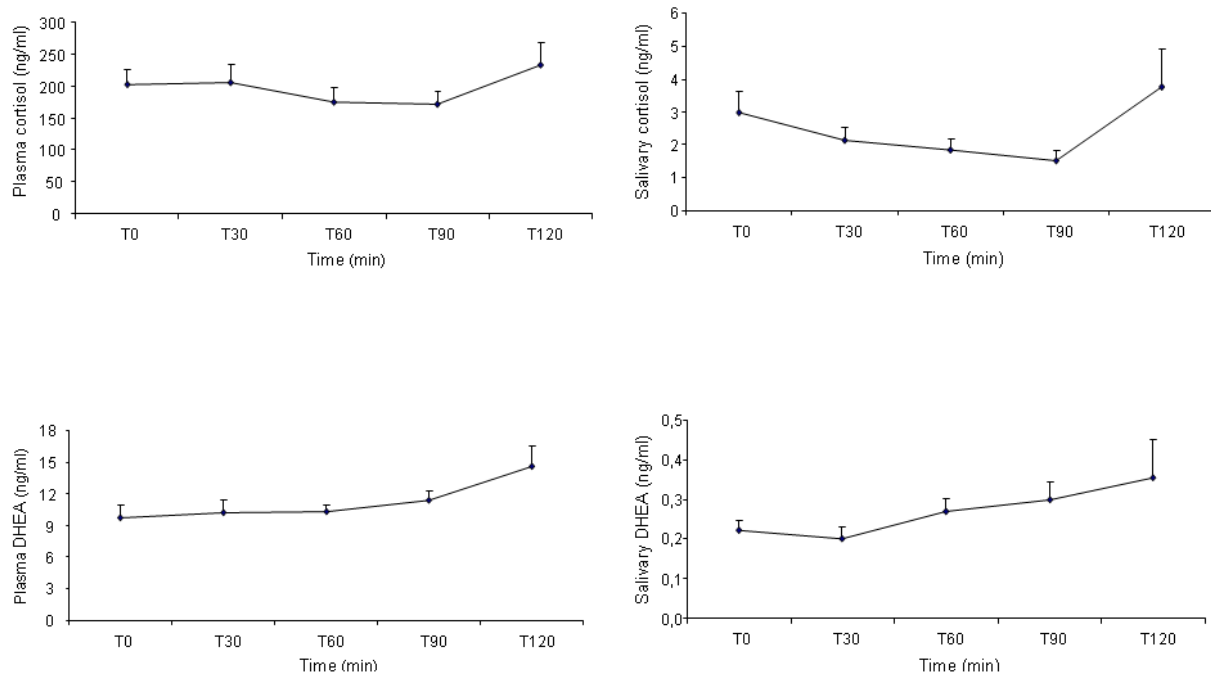
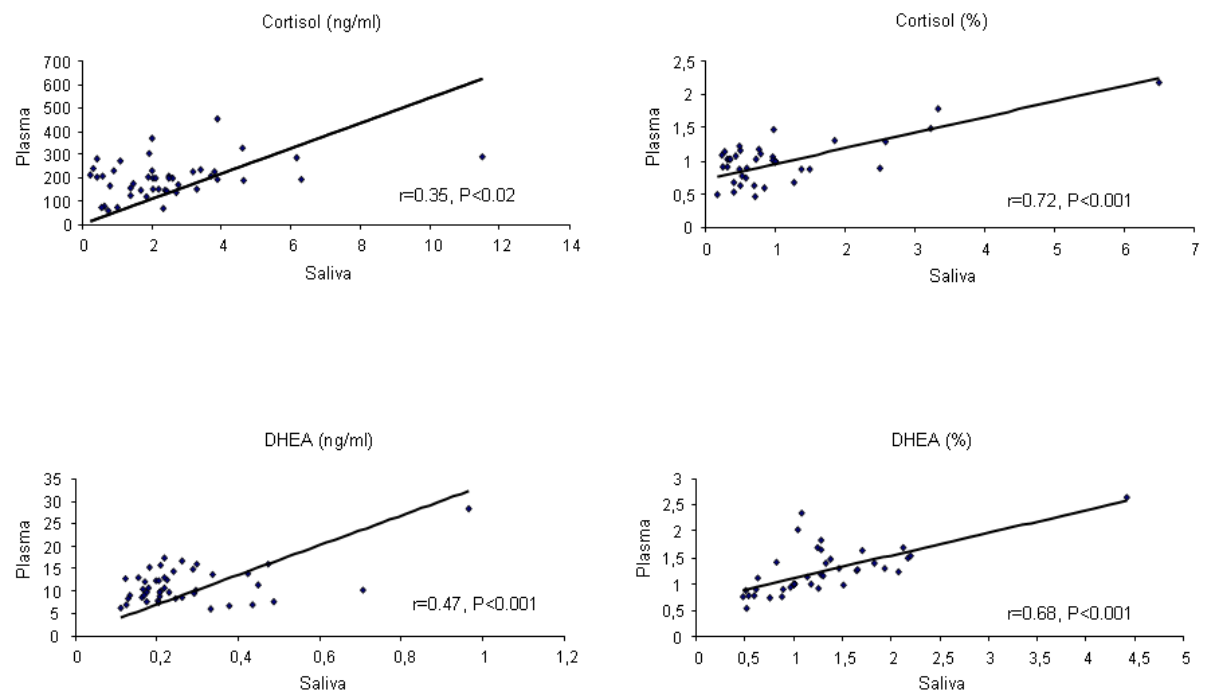


Figure 2: Relationship between plasma and saliva cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) during a 120-min submaximal exercise at 50-55% VO_2 max expressed in concentrations (ng/ml) and in % of resting values



Resumé

Aurélie BAILLOT

Réentraînement à l'effort chez des sujets atteints du syndrome métabolique : impact sur les réponses hormonales et la qualité de vie

Le syndrome métabolique (Smet) désigne une combinaison d'anomalies métaboliques (obésité, insulino-résistance, dyslipidémie et hypertension) reliées entre elles, dont l'origine n'est pas encore définie. D'après la littérature, les personnes atteintes du Smet présentent des altérations hormonales et de la qualité de vie, mais ce concept étant relativement récent, peu d'études se sont intéressées aux effets de l'activité physique régulière sur ces paramètres. Notre travail se divise en deux parties. **Dans un premier temps**, nous avons étudié la corrélation entre les concentrations hormonales surrénaliennes plasmatiques et salivaires au repos et à l'exercice chez les hommes atteints du Smet. Il apparaît que la corrélation obtenue au repos n'est pas altérée de manière significative à l'exercice. **Dans un second temps**, nous avons étudié les effets d'une activité physique régulière contrôlée de 8 semaines sur les réponses hypophysaires, surrénaliennes et androgéniques, ainsi que sur les capacités physiques et la qualité de vie chez des hommes atteints du Smet. Nos résultats montrent qu'un entraînement aérobique de courte durée ne provoque pas de changement anthropométrique mais induit une diminution significative du cortisol salivaire au repos sans modifier les autres concentrations hormonales. Par ailleurs, les capacités physiques et la dimension psycho-sociale de la qualité de vie sont significativement améliorées. Ces données confirment l'effet bénéfique de l'activité physique régulière sur les capacités physiques et la qualité de vie, tout en laissant supposer que le cortisol salivaire serait un marqueur précoce signifiant l'amélioration des capacités physiques chez les sujets atteints du Smet. D'autres études, incluant des cohortes plus larges et des durées de réentraînement à l'effort plus importantes, seraient nécessaires pour compléter ce travail.

Mots clés : obésité, hormones, exercice

Exercise Training in men with metabolic syndrome : the effects on hormones and quality of life

The metabolic syndrome (Mets) is a cluster of metabolically related abnormalities (abdominal obesity insulin resistance, dyslipidemia and hypertension), with no obvious defined cause. In the literature, individuals with Mets seem to have hormonal and quality of life alterations, but this concept is relatively recent and few studies have investigated the effects of regular physical activity on these parameters. Our work divides into two parts. **First**, we studied the correlation between plasmatic and saliva adrenocortical hormonal at rest and during exercise in men with Mets. It appears that the correlation obtained at rest is maintained during exercise. **Secondly**, we studied the effects of 8 weeks of controlled regular physical activity on the pituitary, adrenocortical and androgenic hormones, physical capacity and quality of life in men with Mets. Our results show that aerobic exercise training does not induce anthropometric modifications but decreases significantly basal saliva cortisol without any other hormonal change. In parallel, physical capacity and psychosocial impact dimension of quality of life are significantly improved. These data confirm the beneficial effect of regular physical activity on physical capacity and quality of life. It is tempting to suggest that saliva cortisol could be an early marker reflecting improvement of physical capacities in individuals with Mets. Further works with larger cohort and longer training programs are required to complete this work.

Keywords: obesity, hormones, exercise