

CAROLINE RICHARD

**ÉTUDE DES EFFETS DE LA DIÈTE  
MÉDITERRANÉENNE ET DE LA PERTE DE POIDS  
CHEZ DES HOMMES SOUFFRANT DU SYNDROME  
MÉTABOLIQUE**

Mémoire présenté  
à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval  
dans le cadre du programme de maîtrise en nutrition  
pour l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

DEPARTEMENT DES SCIENCES DES ALIMENTS ET DE NUTRITION  
FACULTÉ DES SCIENCES DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION  
UNIVERSITÉ LAVAL  
QUÉBEC

2009

## RÉSUMÉ

Le syndrome métabolique (SMet) est un ensemble de perturbations métaboliques et physiologiques qui prédispose au développement des maladies cardiovasculaires (MCV) et du diabète de type 2. L'adhésion à une diète méditerranéenne (DietMed) a été associée à une diminution du poids corporel et à l'amélioration de plusieurs facteurs de risque des MCV. Jusqu'à présent, l'impact de la DietMed seule, c'est-à-dire sans perte de poids, sur les facteurs de risque associés au SMet demeure encore inconnu. Ce mémoire présente les résultats d'une étude dont l'objectif était d'évaluer l'effet de la DietMed, avec et sans perte de poids, sur les facteurs de risque associés au SMet. Les résultats de cette étude démontrent pour la première fois que la DietMed est efficace pour réduire les facteurs de risque des MCV indépendamment de la perte de poids et ce, chez des hommes à haut risque de MCV.

## AVANT-PROPOS

Lors de mes études graduées de maîtrise, j'ai participé à la réalisation d'une étude d'intervention clinique sur l'alimentation méditerranéenne et la perte de poids chez un groupe d'hommes adultes souffrant du syndrome métabolique. Mes tâches principales ont consisté à participer au recrutement des participants, à la gestion et la prise en charge de ces derniers au cours des phases contrôlées de l'étude clinique et à réaliser l'intervention nutritionnelle de perte de poids auprès des participants. À la fin de l'étude clinique, j'ai analysé les données du projet et rédigé un article scientifique qui a été soumis pour publication dans la revue *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*.

L'étude réalisée dans le cadre de ma maîtrise a été rendue possible grâce à la collaboration, la participation et le soutien de plusieurs personnes. Dans un premier temps, je tiens à remercier mon directeur de recherche, le Dr Benoît Lamarche, professeur titulaire au Département des sciences des aliments et de nutrition de l'Université Laval, de m'avoir accepté dans son équipe de recherche extraordinaire et de m'avoir permis de travailler dans un milieu aussi enrichissant qu'est l'Institut des nutraceutiques et des aliments fonctionnels (INAF). Il m'a permis d'évoluer tant d'un point de vue professionnel qu'humain au cours de ces deux années en m'offrant une expertise, une écoute et des conseils précieux. Il a également été une source de motivation et de persévérance de par sa curiosité insatiable et son émerveillement face à la recherche. Il est tout simplement contagieux et nous transmet son goût de la vie et du défi.

J'adresse également mes remerciements au Dr Patrick Couture, professeur au Département de médecine de l'Université Laval, pour avoir accepté d'être mon co-directeur et pour avoir supervisé les aspects médicaux du projet de recherche. J'ai apprécié la pertinence de ses commentaires et son point de vue clinique et ce, autant lors de nos rencontres de groupe hebdomadaires que lors de la rédaction de l'article. Je désire aussi remercier le Dre Sophie Desroches qui a contribué à la réflexion et à la préparation de la demande de subvention qui est à l'origine de ce projet de recherche d'envergure.

Je voudrais aussi remercier plusieurs collègues sans qui ce projet n'aurait pas été possible. Je tiens particulièrement à remercier Amélie Charest avec qui j'ai réalisé l'intervention clinique en entier. Elle m'a accompagnée à chaque étape du projet en m'apportant son soutien, du réconfort et un savoir pratique. Sa bonne humeur, sa patience et sa compréhension en font une personne extraordinaire avec qui il est plaisant de travailler.

Enfin, j'aimerais remercier toutes les personnes qui ont travaillé à la réalisation de ce projet de recherche. D'une part, je voudrais remercier Sandra Gagnon et Marie-Pierre Devost qui ont été responsables de la préparation des repas au cours des phases contrôlées de l'étude. Merci à Georges Cousineau, Johanne Marin, Karen Blocher et Julia Miller qui ont effectué les analyses de laboratoire de même qu'à Danielle Aubin, Claire Julien et Michèle Fournier, les infirmières de l'unité clinique de l'INAF, pour avoir pris soin des participants durant les prélèvements et les cinétiques. Je remercie toutes les stagiaires et les étudiantes qui ont participé à la saisie des données, la compilation des journaux alimentaires et à la confection des repas. Finalement, je tiens à remercier tous les participants de l'étude qui se sont investis dans un projet de recherche exigeant en donnant beaucoup de leur temps.

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	II
AVANT-PROPOS.....	III
TABLE DES MATIÈRES.....	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VIII
LISTE DES FIGURES .....	IX
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	X
CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE .....	1
CHAPITRE II : PROBLÉMATIQUE.....	3
1 LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET LE SYNDROME MÉTABOLIQUE .....	3
1.1 Définition du syndrome métabolique .....	3
1.1.1 Organisation mondiale de la Santé .....	4
1.1.2 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III .....	4
1.1.3 International Diabetes Federation .....	5
1.2 Prévalence du syndrome métabolique .....	5
1.3 Le syndrome métabolique et les facteurs de risque traditionnels des maladies cardiovasculaires .....	7
1.3.1 L'hypercholestérolémie .....	8
1.3.1 Le diabète et l'intolérance au glucose .....	9
1.3.2 L'obésité.....	9
1.3.3 L'hypertriglycémie .....	10
1.3.4 Le HDL cholestérol.....	10
1.3.5 L'hypertension artérielle .....	11
1.4 Le syndrome métabolique et les facteurs de risque non traditionnels des maladies cardiovasculaires .....	11
1.4.1 La susceptibilité à la thrombose .....	14
1.4.2 L'apolipoprotéine B, les particules LDL petites et denses et les LDL oxydées.....	14
1.4.3 Les marqueurs inflammatoires .....	15
1.4.4 Les molécules d'adhésion cellulaire.....	15

1.4.5	<i>Les adipokines</i> .....	15
1.4.6	<i>La résistance à l'insuline</i> .....	16
1.5	Traitements non pharmacologiques du syndrome métabolique .....	16
1.5.1	<i>Perte de poids</i> .....	16
1.5.2	<i>Activité physique</i> .....	17
1.5.3	<i>Alimentation</i> .....	18
2	LA DIÈTE MÉDITERRANÉENNE .....	22
2.1	Définition de l'alimentation méditerranéenne traditionnelle.....	22
2.2	Une note historique .....	23
2.3	Diète méditerranéenne et mortalité.....	24
2.4	Diète méditerranéenne et prévention secondaire des maladies cardiovasculaires	25
2.5	Diète méditerranéenne et facteurs de risque traditionnels des maladies cardiovasculaires .....	27
2.6	Diète méditerranéenne et facteurs de risque non-traditionnels des maladies cardiovasculaires .....	28
2.6.1	<i>La diète méditerranéenne et la taille des particules LDL</i> .....	28
2.6.2	<i>La diète méditerranéenne et l'inflammation</i> .....	29
2.6.3	<i>La diète méditerranéenne et l'oxydation</i> .....	30
2.6.4	<i>La diète méditerranéenne et la fonction endothéliale</i> .....	32
2.7	La diète méditerranéenne et la gestion du poids corporel .....	33
3	OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES .....	35
 <b>CHAPITRE III : EFFET DE LA DIÈTE MÉDITERRANÉENNE, AVEC ET SANS PERTE DE POIDS SUR LES FACTEURS DE RISQUE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES CHEZ DES HOMMES SOUFFRANT DU SYNDROME MÉTABOLIQUE .....</b>		
	RÉSUMÉ .....	37
	ABSTRACT.....	38
	INTRODUCTION .....	39
	METHODS .....	40
	Population .....	40
	Diets and study design .....	40
	Control and MedDiet in the absence of weight loss .....	40
	Caloric restriction and weight loss .....	41
	MedDiet combined with weight loss .....	41
	Compliance .....	42
	Risk factor assessment.....	42
	Statistical analyses .....	42
	RESULTS .....	43
	Characteristics of subjects and compliance .....	43

Anthropometric measures and cardiovascular risk factors .....	43
DISCUSSION .....	45
MedDiet in the absence of weight loss .....	45
MedDiet and weight loss .....	46
REFERENCE LIST .....	49
FIGURE LEGEND .....	56
APPENDIX.....	59
<b>CHAPITRE IV : CONCLUSION .....</b>	<b>61</b>
<b>RÉFÉRENCES DES CHAPITRES I, II ET IV .....</b>	<b>66</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 :</b>	Les facteurs de risque traditionnels des maladies cardiovasculaires.....	8
<b>Tableau 2 :</b>	Facteurs de risque non traditionnels des maladies cardiovasculaires associés au syndrome métabolique.....	12

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b>	Pyramide de la diète méditerranéenne traditionnelle.....	21
-------------------	--	----

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAL :	Acide alpha-linolénique
AVC :	Accidents vasculaires cérébraux
AGL :	Acides gras libres
AGMI :	Acide gras monoinsaturé
AGS :	Acide gras saturé
Apo :	Apolipoprotéine
ATPIII :	<i>Adult Treatment Panel III</i>
C :	Cholestérol
CRP :	Protéine C-réactive ( <i>C-reactive protein</i> )
DietMed :	Diète méditerranéenne
ESR :	Taux de sédimentation érythrocytaire
HDL :	Lipoprotéine de haute densité ( <i>High-density lipoprotein</i> )
HOMA :	Marqueur de la sensibilité à l'insuline (insulinémie × glycémie/22,5)
IC :	Intervalle de confiance
ICAM :	Molécule d'adhésion intercellulaire ( <i>Intercellular adhesion molecule</i> )
IDF :	<i>International Diabetes Federation</i>
IL-6 :	Interleukine-6
IL-7 :	Interleukine-7
IL-18 :	Interleukine-18
IMC :	Indice de masse corporel
INAF :	Institut des nutraceutiques et des aliments fonctionnels
8-iso-PGF <sub>2α</sub> :	Prostaglandine-iso-8 F <sub>2α</sub>
LDL :	Lipoprotéine de faible densité ( <i>Low-density lipoprotein</i> )
LDL-ox :	Lipoprotéine de faible densité oxydée
MCV :	Maladies cardiovasculaires
NCEP :	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NO :	Oxyde nitrique

OMS :	Organisation mondiale de la santé
OR :	<i>Odds ratio</i>
PAI-1 :	<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>
SMet :	Syndrome métabolique
TG :	Triglycéride
TNF- $\alpha$ :	Facteur nécrosant de tumeur- $\alpha$ ( <i>Tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i> )
UIC:	Unité d'investigation clinique
VCAM :	Molécule d'adhésion des cellules vasculaires ( <i>Vascular cell adhesion molecule</i> )
VLDL :	Lipoprotéine de très faible densité ( <i>Very low density lipoprotein</i> )
vWF :	Facteur de von Willebrand
WHR :	Ratio circonférence de la taille/circonférence de la hanche ( <i>Waist hip ratio</i> )

# CHAPITRE I :

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

En 2002, il a été démontré que 25% de la population américaine adulte souffrait du syndrome métabolique (SMet) [1]. Cette situation est alarmante puisque les individus souffrant du SMet ont une augmentation du risque de mortalité par maladie cardiovasculaire (MCV) de 75% comparé à ceux qui n'ont pas le SMet [2]. Parmi les critères permettant de diagnostiquer le SMet, plusieurs chercheurs considèrent l'obésité, particulièrement l'obésité abdominale, comme un des facteurs étiologiques majeurs [3]. Le contrôle de l'obésité chez les patients souffrant du SMet est donc crucial, puisqu'il s'attaque aux principaux mécanismes physiopathologiques responsables du développement de la maladie et des facteurs de risque qui y sont associés [4-6].

Des études ont démontré qu'une perte de poids de l'ordre de 5% améliore de façon considérable tous les aspects du SMet [7, 8]. Bien que, la perte de poids représente actuellement une des premières interventions pour le traitement des patients souffrant du SMet, il semble que la qualité du régime alimentaire soit également un facteur important [4, 6, 9, 10]. En effet, il a été démontré que l'adhésion à une diète méditerranéenne (DietMed) était associée à une diminution des risques de maladies coronariennes et de la mortalité en générale [11]. De plus, la DietMed a été associée à une amélioration de la fonction endothéliale et à une diminution des marqueurs inflammatoires chez des gens atteints du SMet [12]. À noter que dans la plupart des études, l'adhésion à la DietMed est souvent associée à une perte de poids concomitante en raison de sa faible densité énergétique. Cette diète est riche en fruits, végétaux, légumes, noix et graines, produits céréaliers à grains entiers et huile d'olive. La DietMed a même été qualifiée d'optimale pour la prévention et le traitement du SMet [13-15]. Bien que la perte de poids demeure un facteur important dans le traitement du SMet, Esposito *et al.* [12] ont suggéré que la DietMed pouvait apporter des bénéfices additionnels sur les facteurs de risque cardiovasculaire, même en l'absence d'une

perte de poids. Les conclusions de ces auteurs demeurent toutefois spéculatives puisque leur étude n'avait pas été planifiée en vue d'évaluer l'effet combiné d'une perte de poids et de la DietMed sur les caractéristiques du SMet.

Jusqu'à présent, on ne connaît pas l'impact de la DietMed seule, c'est-à-dire sans perte de poids, sur les facteurs de risque associés au SMet. De plus, on ne connaît pas l'impact réel d'une perte de poids sur les effets bénéfiques qu'entraîne la DietMed sur les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (MCV) associés au SMet.

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer l'effet de la diète méditerranéenne, avec et sans perte de poids, sur les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires chez des hommes souffrant du syndrome métabolique. Basée sur une intervention nutritionnelle contrôlée, cette étude a été réalisée à l'unité d'investigation clinique (UIC) de l'Institut des nutraceutiques et des aliments fonctionnels (INAF) de l'Université Laval.

Ce mémoire est divisé en plusieurs chapitres. Le deuxième présente la problématique de l'étude, incluant une courte revue de la littérature qui décrit le SMet et les facteurs de risque traditionnels et non traditionnels des MCV qui y sont associés, de même que les effets de la DietMed sur les facteurs de risque associés au SMet. Ce chapitre se termine par la présentation des hypothèses à la base de ce travail. Le chapitre 3 présente un article scientifique, rédigé en langue anglaise, lequel a été soumis pour publication à la revue « *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease* ». Cet article décrit la méthodologie à la base de ce travail de recherche, de même que les résultats obtenus et leur discussion. Enfin, le chapitre 4 est une conclusion générale qui résume les principaux résultats obtenus dans le cadre de ce projet et qui souligne leur impact sur l'avancement des connaissances dans ce domaine de recherche tout en présentant quelques perspectives pour des travaux futurs qui permettraient de mieux cerner les effets de la DietMed sur le SMet.

## CHAPITRE II :

# PROBLÉMATIQUE

### 1 LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET LE SYNDROME MÉTABOLIQUE

#### 1.1 Définition du syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est maintenant reconnu comme un ensemble de perturbations métaboliques qui prédisposent au développement des maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2. Toutefois, le concept de SMet, aussi nommé le syndrome d'insulino-résistance [16] ou syndrome X [17], a attiré l'attention des scientifiques depuis déjà quelques décennies. Bien que le SMet ait probablement été décrit pour la première fois par Kylin *et al.* en 1923 comme un ensemble de facteurs de risque incluant l'hypertension, l'hyperglycémie et la goutte (3), le SMet a vraiment fait surface en 1988 lors de la « *Banting Lecture of the American Diabetes Association* » lorsque Gerald Reaven a décrit une maladie pluri-métabolique, laquelle avait comme pierre angulaire une mauvaise régulation du glucose et de l'insuline, accompagnée par une hypertension et une dyslipidémie typique caractérisée par une hypertriglycéridémie et une faible concentration de HDL-C (*High Density Lipoprotein-Cholesterol*) [17].

Depuis, plusieurs comités dont l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le « *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* » (NCEP ATP III) et l'« *International Diabetes Federation* » (IDF) ont émis des critères permettant de faciliter le diagnostic du SMet. Bien que les principaux paramètres sur lesquels reposent le diagnostic du SMet soient similaires d'une définition à l'autre, ils diffèrent considérablement en ce qui a trait aux valeurs cibles de chacun des paramètres et du nombre d'anomalies métaboliques requises pour confirmer le diagnostic. La prochaine section vise donc à donner un aperçu des différentes définitions du SMet.

### **1.1.1 Organisation mondiale de la Santé**

Une définition clinique du SMet a été proposée pour la première fois par l'OMS en 1999 [18]. Cette définition était essentiellement basée sur la présence d'un des indicateurs de la résistance à l'insuline évaluée à l'aide des études de clamp hyperinsulinémique euglycémique, ou encore, par le diagnostic d'une intolérance au glucose ou d'un diabète de type 2. Le diagnostic du SMet était établi lorsqu'il y avait présence du critère de la résistance à l'insuline, combiné à deux des quatre autres facteurs de risque suivants : une obésité, définie comme un ratio de la circonférence de la taille sur la hanche (WHR) élevé ( $> 0,85$  cm et  $> 0,90$  cm chez les femmes et les hommes respectivement) ou un indice de masse corporel (IMC)  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>; une dyslipidémie caractérisée par une hypertriglycémie (triglycérides plasmatiques  $\geq 1,7$  mmol/L) et/ou une faible concentration de HDL-C ( $< 0,9$  mmol/L chez les hommes et  $< 1,0$  mmol/L chez les femmes); une hypertension ( $\geq 140/90$  mmHg); et une microalbuminurie (taux d'excrétion urinaire d'albumine  $\geq 20$  µg/min ou un ratio albumine:créatinine  $\geq 30$ mg/g) [18]. Puisque cette définition est surtout basée sur la présence du critère de la résistance à l'insuline, elle cible probablement davantage les individus à très haut risque de développer un diabète ou déjà diabétiques.

### **1.1.2 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III**

En 2001, le troisième rapport du NCEP ATP III proposait une nouvelle définition du SMet. Il a aussi été suggéré que le SMet soit reconnu comme la deuxième cible de traitement dans la réduction du risque de MCV après la diminution des concentrations de LDL-C (*Low-density lipoprotein-Cholesterol*) [3]. La définition du SMet du NCEP ATP III est basée sur la présence d'au moins trois des cinq facteurs de risque suivants : une obésité abdominale (circonférence de la taille  $> 102$  cm chez les hommes et  $> 88$  cm chez les femmes); une hypertriglycémie (triglycérides plasmatiques  $\geq 1,7$  mmol/L); une faible concentration plasmatique de HDL-C ( $< 1,03$  mmol/L chez les hommes et  $< 1,29$  mmol/L chez les femmes); une hypertension ( $\geq 130/\geq 85$  mmHg); et une hyperglycémie modérée ( $\geq 6,1$  mmol/L) [3]. Donc, contrairement à la définition de l'OMS [18] du SMet, la définition du NCEP ATP III ne requière pas nécessairement le critère de la résistance à l'insuline. En effet, la définition du NCEP ATP III cible davantage les gens à haut risque de MCV que de

diabète de type 2. En 2003, l'Association américaine du diabète a révisé à la baisse les valeurs cibles de glycémie à jeun à  $\leq 5,6$  mmol/L au lieu de 6,1 mmol/L [19]. Par la suite, il a été suggéré de modifier la définition du NCEP ATP III avec les nouvelles valeurs cibles de glycémie [20]. À noter que la plupart des études utilisent la définition du NCEP ATP III pour identifier les gens souffrant du SMet.

### ***1.1.3 International Diabetes Federation***

En 2005, l'IDF a proposé une nouvelle définition du SMet dans le but d'établir une définition mondiale qui englobait les autres définitions existantes [21]. En effet, il y avait des doutes concernant la définition du SMet proposée par le NCEP ATP III quant à l'applicabilité du critère du tour de taille à l'ensemble des différentes ethnies et ce, particulièrement pour la population asiatique [22]. Contrairement à l'OMS qui considérait le critère de la résistance à l'insuline comme obligatoire, le diagnostic du SMet selon la définition de l'IDF est établi lorsqu'il y a présence simultanée du critère de l'obésité abdominale, évalué par le tour de taille, et d'au moins deux autres facteurs de risque (tension artérielle, glycémie...). Une autre particularité de la définition du SMet de l'IDF est qu'elle propose différentes valeurs cibles de la circonférence de la taille selon les différentes ethnies considérées. De plus, elle a conservé les mêmes critères diagnostics que ceux du NCEP ATP III concernant la tension artérielle et les lipides sanguins. Le traitement des lipides plasmatiques et de l'hypertension, aussi bien que le diagnostic d'un diabète, sont également considérés comme des critères diagnostics du SMet [21]. D'autre part, afin de se conformer aux nouvelles recommandations de l'Association américaine du diabète, le critère diagnostic de l'intolérance au glucose a été fixé à  $\geq 5,6$  mmol/L [19]. Certains affirment que la définition mondiale du SMet proposée par l'IDF est unique en son genre puisqu'elle met l'accent sur l'importance de l'obésité abdominale qui est un facteur de risque des MCV, mais aussi du diabète de type 2 [23, 24].

## **1.2 Prévalence du syndrome métabolique**

La prévalence du syndrome métabolique dans la population américaine, basée sur la définition du NCEP ATP III, a été estimée pour la première fois en 2002 chez les participants du « *National Health and Nutrition Examination Survey III* » (NHANES III),

laquelle a été réalisée de 1988 à 1994 [1]. Dans cet échantillon représentatif de la population américaine, la prévalence du SMet, ajustée pour l'âge, était similaire entre les hommes (24,0%) et les femmes (23,4%) d'origine caucasienne, alors que la prévalence du SMet chez les femmes afro-américaines et les femmes américaines d'origine mexicaine était respectivement 57% et 26% plus élevée que chez les hommes de la même origine. De plus, la prévalence du SMet augmentait en fonction des groupes d'âge, allant de 6,7% chez les adultes américain âgés entre 20 et 29 ans à 43,5% chez les Américains âgés entre 60 et 69 ans [1]. Deux ans plus tard, une mise à jour a été effectuée en comparant les données de l'étude NHANES III 1988-1994 aux données de l'étude NHANES 1999-2000. Il a alors été démontré que la prévalence du SMet augmentait dans la population américaine [25]. En utilisant la définition initiale du SMet proposée par le NCEP ATP III, les auteurs ont déterminé que la prévalence du SMet, ajustée pour l'âge, avait augmenté de 12,1% entre ces deux enquêtes. La prévalence du SMet, toujours ajustée pour l'âge, avait augmenté de 23,5% chez les femmes, comparativement à seulement 2,2% chez les hommes [25].

La prévalence du SMet au Canada a été déterminée à l'aide des données collectées entre 1986 et 1992 à partir de l'enquête canadienne sur la santé cardio-vasculaire, laquelle comprenait un échantillon important de Canadiens âgés entre 20 et 74 ans et provenant de 5 provinces (Ontario, Manitoba, Alberta, Québec et Saskatchewan) [26]. La prévalence du SMet définie selon les critères diagnostics initiaux du NCEP ATP III a été estimée à 17,0% chez les hommes et 13,2% chez les femmes. De façon générale, les résultats montrent une augmentation de la prévalence du SMet en fonction de l'âge, ce qui concorde avec les données américaines. Les auteurs ont suggéré que la prévalence plus faible du SMet dans la population canadienne, en comparaison avec la population américaine [1], pouvait être reliée en partie à une prévalence plus faible de l'obésité abdominale, ainsi que des valeurs de glycémie moins élevées et/ou de la présence moindre de diabète [26]. Une autre étude réalisée de 1996 à 2000, chez 1276 hommes et femmes provenant de plusieurs ethnies différentes au Canada, a démontré que la prévalence du SMet basée sur la définition initiale du NCEP ATP III était de 25,8% pour l'ensemble du groupe [27]. Les données suggèrent une augmentation de la prévalence du SMet au Canada à travers les années, laquelle serait probablement attribuable à l'augmentation de la prévalence d'obésité [28] et du

vieillesse de la population canadienne [29]. En regard de ces différentes études, le SMet affecterait près d'un adulte sur quatre et ce, autant au États-Unis qu'au Canada.

### **1.3 Le syndrome métabolique et les facteurs de risque traditionnels des maladies cardiovasculaires**

Plusieurs facteurs de risque traditionnels des MCV sont bien documentés, notamment le sexe, l'âge, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, la baisse du HDL-C, l'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète, les antécédents familiaux, la sédentarité, l'obésité, l'alimentation, l'origine ethnique, le stress et la consommation excessive d'alcool. Parmi ces facteurs, certains sont dits modifiables, soit par une intervention médicale ou une modification des habitudes de vie, alors que d'autres sont non modifiables. Le tableau 1 résume les principaux facteurs de risque modifiables et non modifiables des MCV.

**Tableau 1 :** Les facteurs de risque traditionnels des maladies cardiovasculaires

<b>Modifiables</b>	<b>Non modifiables</b>
Hypercholestérolémie	Sexe masculin
Hypertriglycéridémie	Âge
Baisse du HDL-C	Origine ethnique
Hypertension artérielle	Antécédents familiaux
Tabagisme	
Obésité	
Diabète	
Sédentarité	
Consommation excessive d'alcool	
Stress	
L'alimentation	

### ***1.3.1 L'hypercholestérolémie***

L'hypercholestérolémie est un des principaux facteurs de risque des MCV et le mieux documenté dans la littérature. Des concentrations élevées de LDL-C favorisent le développement de l'athérosclérose et des MCV. Les résultats d'études cliniques de longue durée, telles que l'étude de Framingham [30] et l'étude « *Multiple Risk Factor Intervention Trial* » (MRFIT) [31] ont clairement démontré qu'il y avait une association positive directe entre les concentrations de LDL-C (ou de cholestérol total) et l'apparition d'une MCV chez les hommes et les femmes. De plus, cette association était observée à travers un large étendu de concentrations de LDL-C; plus la concentration de LDL-C est élevée, plus grand est le risque de MCV [31]. Enfin, plusieurs études ont démontré que de réduire les concentrations de LDL-C à l'aide d'agent pharmacologique comme les statines réduit le risque d'événements coronariens et du risque de mortalité par MCV [32].

### **1.3.1 Le diabète et l'intolérance au glucose**

Le diabète est un des principaux facteurs de risque de l'athérosclérose [33, 34]. Le diabète est associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire. Cette association a été démontrée dans plusieurs études telles l'étude de Framingham, l'étude des infirmières « *Nurses'Health Study* » et l'étude MRFIT [35-40]. Le diabète augmente également le risque d'infarctus du myocarde de 2 et 4 fois chez les hommes et les femmes, respectivement. De plus, il augmente le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) de 2 à 4 fois et celui des maladies vasculaires périphériques de 4 à 9 fois, particulièrement chez la femme. Les MCV sont reconnues comme la principale cause de décès chez les diabétiques [41, 42]. Les états pré-diabétiques, comme l'intolérance au glucose et les problèmes d'homéostasie du glucose, sont déjà associés à une augmentation du risque de MCV [43, 44]. Par conséquent, le contrôle de la glycémie chez les diabétiques doit être optimal, laquelle devrait s'approcher de celle des gens normaux afin de réduire leur risque de MCV [45]. D'ailleurs, les valeurs cibles de glycémie ont récemment été abaissées à  $\leq 5,6$  mmol/L [19].

### **1.3.2 L'obésité**

L'obésité et le surplus de poids sont associés aux dyslipidémies, à l'hypertension artérielle et au diabète de type 2, ce qui augmente le risque de MCV [46, 47]. Certaines études suggèrent même que l'obésité serait un facteur de risque des MCV indépendant des autres facteurs de risque associés à l'obésité et qui sont déjà reconnus pour augmenter le risque de MCV [48, 49]. D'autres études ont démontré que les sujets ayant un WHR élevé avaient une incidence plus élevée de MCV [50, 51] et de diabète de type 2 [52, 53] et ce, indépendamment du poids. En effet, les sujets présentant une obésité abdominale étaient souvent caractérisés par un ensemble de perturbations métaboliques, incluant une dyslipidémie typique, une résistance à l'insuline [54, 55] et une susceptibilité accrue à la thrombose [56, 57]. Actuellement, les chercheurs s'intéressent à la circonférence de la taille puisqu'elle est un bon indicateur de l'excès de graisse viscérale [57-59], laquelle a été associée aux désordres métaboliques et aux événements coronariens [60, 61].

### ***1.3.3 L'hypertriglycéridémie***

L'hypertriglycéridémie est maintenant reconnue comme un facteur de risque des MCV [62, 63]. Il a été rapporté qu'une hypertriglycéridémie même modérée pouvait augmenter de façon significative le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC [64, 65]. Bien que l'augmentation du risque de MCV attribuable à l'hypertriglycéridémie est plus évident en présence d'une hypercholestérolémie [66], le rôle de l'hypertriglycéridémie dans la dyslipidémie athérogène a été clairement démontré [67]. Le risque associé à l'hypertriglycéridémie est plus faible que celui associé à l'hypercholestérolémie, mais les VLDL (*very low density lipoprotein*) semblent jouer un rôle direct dans les dommages vasculaires. De plus, un excès de VLDL en circulation joue un rôle crucial dans la réduction du HDL-C [68], de même que dans la formation des particules LDL petites et denses [69] qui sont très susceptibles à l'oxydation et qui seraient impliquées dans les stades précoces du processus d'athérosclérose [70]. D'ailleurs, l'hypertriglycéridémie avec des concentrations normales d'apolipoprotéine (Apo) B100 serait moins dommageable du point de vue cardiovasculaire que l'hypertriglycéridémie avec des concentrations élevées d'Apo B100 [71-73]. En effet, l'hypertriglycéridémie avec Apo B100 élevée est associée à une augmentation du nombre de particules de LDL petites et denses en circulation qui sont plus athérogènes que les grosses particules LDL.

### ***1.3.4 Le HDL cholestérol***

Une faible concentration de HDL-C est un facteur de risque majeur des MCV. L'étude de Framingham et plusieurs autres études longitudinales ont démontré que de faibles concentrations de HDL-C contribuaient fortement au risque de MCV [74-76]. Une faible concentration de HDL-C est une autre caractéristique de la dyslipidémie athérogène, typiquement retrouvée chez les gens ayant une obésité abdominale ou souffrant du diabète de type 2 et/ou du SMet [77, 78]. Les particules HDL ne sont pas seulement impliquées dans l'efflux de cholestérol des tissus périphériques au foie [79], mais elles ont également une action anti-inflammatoire et anti-oxydante sur l'endothélium [80].

### ***1.3.5 L'hypertension artérielle***

L'étude de Framingham ainsi que plusieurs autres études ont démontré une augmentation continue du risque d'infarctus du myocarde et d'AVC avec l'augmentation de la pression artérielle [81-85]. Il a même été démontré qu'une légère augmentation de la pression artérielle, c'est-à-dire une tension systolique entre 130 et 139 mmHg et une tension diastolique entre 85 et 89 mmHg, augmentait le risque de MCV [86]. C'est d'ailleurs une des raisons pour lesquelles les valeurs cibles de tension artérielle ont récemment été réduites [87]. Enfin, soulignons que l'hypertension est un des facteurs qui endommage le plus l'endothélium, menant ainsi à la dysfonction endothéliale.

Le SMet est donc caractérisé par plusieurs facteurs de risque traditionnels des MCV qui sont impliqués autant dans le développement des MCV que du diabète de type 2, incluant des désordres du métabolisme des lipoprotéines, de l'homéostasie du glucose et de l'insuline, et de la pression artérielle. Toutefois, les définitions du SMet n'incluent pas l'hypercholestérolémie, un puissant facteur de risque des MCV. Comme mentionné précédemment, le SMet est un ensemble de perturbations métaboliques qui prédispose au développement des MCV, touchant près de 25% de la population américaine. Enfin, le risque de MCV est de 2 à 5 fois plus élevé chez les gens souffrant de ce syndrome.

### **1.4 Le syndrome métabolique et les facteurs de risque non traditionnels des maladies cardiovasculaires**

Depuis plusieurs années, les chercheurs ont démontré que les gens souffrant du SMet se caractérisent par un large éventail de perturbations métaboliques supplémentaires, qui ne sont pas incluses dans les critères diagnostics traditionnels, et qui augmentent davantage le risque de MCV [88]. Ces caractéristiques incluent une élévation des concentrations de PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), de fibrinogène, des facteurs de coagulation telles le facteur VII et VIII, du facteur de vonWillebrand (vWF), de l'apolipoprotéine B (Apo B), des particules LDL petites et denses et des particules LDL oxydées (LDL-ox), de l'urate, des leucocytes, de la protéine C-réactive (CRP), du taux de sédimentation érythrocytaire (ESR), de l'acide sialique, de la ferritine, des molécules d'adhésion endothéliale, de l'homocystéine, de la leptine, de l'insuline plasmatique et à l'inverse, d'une diminution des

concentrations de l'Apo AI et de l'adiponectine [73, 88-104]. Le tableau 2 résume les principales perturbations métaboliques généralement retrouvées chez les gens souffrant du SMet. Enfin, dans la prochaine section nous verrons un bref aperçu des principaux facteurs de risque non traditionnels et leur lien avec les MCV.

**Tableau 2 :** Facteurs de risque non traditionnels des maladies cardiovasculaires associés au syndrome métabolique

<b>Facteurs de risque non traditionnels des MCV</b>	<b>Niveau</b>
PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)	↑
Fibrinogène	↑
Facteur VII et VIII	↑
Facteur vonWillebrand	↑
Apolipoprotéine B	↑
Apolipoprotéine AI	↓
Particules LDL petites et denses	↑
LDL-ox	↑
Acides gras libres	↑
Urate	↑
Leucocytes	↑
CRP	↑
ESR	↑
Ferritine	↑
Acide sialique	↑
TNF- $\alpha$	↑
Interleukine-6	↑
Homocystéine	↑
E-sélectine	↑
P-sélectine	↑
ICAM-1	↑
VCAM-1	↑
Leptine	↑
Résistine	↑
Adiponectine	↓

#### ***1.4.1 La susceptibilité à la thrombose***

La formation d'un thrombus est souvent la cause d'un événement coronarien, tel qu'un infarctus du myocarde ou un AVC, ces derniers étant parmi les principales causes de décès au Canada. Une fibrinolyse altérée et un état pro-coagulant sont deux conditions reconnues pour contribuer à la formation d'un thrombus. D'ailleurs, il a été démontré que des concentrations élevées de fibrinogène et de PAI-1, deux marqueurs d'une susceptibilité accrue à la thrombose et d'une réduction du potentiel fibrinolytique, étaient associées à une augmentation du risque de MCV [27, 105-109]. De plus, la mesure de d'autres facteurs de coagulation, tels le facteur VII et VIII, permettrait de prédire les événements coronariens [110, 111].

#### ***1.4.2 L'apolipoprotéine B, les particules LDL petites et denses et les LDL oxydées***

Plusieurs études ont clairement démontré que des concentrations élevées d'Apo B augmentaient les risques de MCV [34, 74, 76, 85, 112-114]. En effet, une augmentation de l'Apo B en circulation est associée à une augmentation du nombre de particules LDL puisqu'il y a une seule molécule d'Apo B par particule LDL. Chez les gens souffrant du SMet, les concentrations de LDL-C sont généralement normales, alors que celles de l'Apo B sont élevées [88]. Cette observation signifie que le nombre de particules LDL est augmenté chez les individus ayant le SMet, mais qu'elles sont plus petites et plus denses. D'ailleurs, dans le SMet avec hypertriglycémie, il y a formation de particules LDL petites et denses. Les mesures du LDL-C et de l'Apo B sont alors discordantes en termes de percentiles. Par exemple, un sujet avec le SMet pourrait avoir un LDL-C plasmatique au 50<sup>ième</sup> percentile pour son âge, avec cependant une mesure d'Apo B totale au 75<sup>ième</sup> percentile. Cette discordance est importante d'un point de vue clinique puisque le traitement doit alors être ajusté sur la base de l'Apo B, laquelle est un meilleur prédicteur des MCV que le LDL-C dans le SMet [115]. De plus, les études ont démontré que les particules LDL petites et denses sont plus susceptibles à l'oxydation [70] et que les particules LDL-ox jouent un rôle crucial dans le processus d'athérosclérose [70, 116]. Par conséquent, les particules LDL petites et denses et les LDL-ox sont des prédicteurs des MCV [117, 118].

### **1.4.3 Les marqueurs inflammatoires**

Plusieurs marqueurs de l'inflammation comme le CRP sont associés au développement de l'athérosclérose ainsi qu'aux événements coronariens [119-121]. En effet, plusieurs études ont démontré que le CRP était un prédicteur d'infarctus du myocarde, de même que de la mortalité par MCV [122]. D'ailleurs, l'étude JUPITER a récemment démontré que de traiter des hommes et des femmes à risque intermédiaire, mais avec des concentrations plasmatiques élevées de CRP réduisait de façon importante et significative le risque de MCV en prévention primaire [123]. D'autres marqueurs de l'inflammation ont été associés à l'athérosclérose et aux MCV, dont entre autres les leucocytes, le ESR et la ferritine [124-128]. De plus, les cytokines inflammatoires, comme le *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine-6 (IL-6), ont été associées aux événements coronariens [129, 130].

### **1.4.4 Les molécules d'adhésion cellulaire**

La première étape dans le développement de l'athérosclérose est l'adhésion des monocytes à l'endothélium et leur migration dans l'intima pour ensuite se différencier en macrophages [131]. Ce processus requière une interaction entre les monocytes et les molécules d'adhésion de l'endothélium comme la E-sélectine, la P-sélectine, les molécules d'adhésion intercellulaires (ICAM) et les molécules d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM) [132]. Des concentrations élevées de ces molécules seraient reliées à une dysfonction endothéliale et au processus de l'athérosclérose. Certaines études longitudinales ont démontré que les concentrations sériques de ces molécules pouvaient prédire l'athérosclérose et les MCV [133-135].

### **1.4.5 Les adipokines**

Le tissu adipeux est maintenant reconnu comme un organe endocrine sécrétant bon nombre d'adipokines telles la leptine, la résistine et l'adiponectine. La leptine et l'adiponectine semblent avoir un impact sur le système vasculaire. En effet, l'adiponectine aurait plusieurs effets anti-inflammatoires [136, 137]. À l'inverse, la leptine favoriserait le processus d'athérosclérose et serait associée à une augmentation du risque de MCV [138-140]. Les études actuelles suggèrent que l'adiponectine a un effet cardio-protecteur et que des

concentrations plus élevées d'adiponectine serait associée à une réduction du risque de MCV [141].

#### ***1.4.6 La résistance à l'insuline***

Les gens souffrant du SMet sont souvent caractérisés par une résistance à l'insuline. D'ailleurs, la résistance à l'insuline est associée au diabète de type 2, à l'obésité, à une dyslipidémie athérogène et à l'hypertension [55, 142-145]. Plusieurs études transversales ont rapporté une association entre la résistance à l'insuline mesurée de différentes façons et les maladies coronariennes et vasculaires périphériques [146-150]. Les études longitudinales suggèrent que la résistance à l'insuline pourrait prédire les MCV chez les sujets diabétiques et non diabétiques [151-153]. Chez les sujets diabétiques, il a été démontré qu'une augmentation d'un écart-type dans la valeur du HOMA, un indice permettant d'évaluer la résistance à l'insuline, augmentait d'environ 50% le risque d'avoir un événement coronarien (OR = 1,54 ; IC 95%, 1,14-2,12;  $p < 0,001$ ) [154].

En résumé, ces perturbations métaboliques témoignent, dans l'ensemble, d'un état chronique d'inflammation, d'une augmentation du stress oxydatif, d'une susceptibilité accrue à la thrombose et d'une dysfonction endothéliale. De plus, ces perturbations représentent d'autres facteurs de risque dits non traditionnels des MCV et plusieurs d'entre elles contribueraient, même de façon causale, au développement de l'athérosclérose et à la l'apparition d'un événement de MCV chez les sujets souffrant du SMet.

### **1.5 Traitements non pharmacologiques du syndrome métabolique**

#### ***1.5.1 Perte de poids***

La perte de poids est actuellement la première intervention recommandée chez les individus présentant de l'obésité abdominale et souffrant du SMet [155, 156]. L'objectif initial est de perdre entre 5 à 10% du poids corporel dans un délai de 6 à 12 mois, ce qui correspond à un déficit calorique de 500 kcal/jour. En fait, plusieurs études ont démontré qu'une perte de poids aussi faible que 5% du poids corporel améliore de façon considérable le profil de risque cardiovasculaire associé à l'obésité abdominale et au SMet [7]. En effet, la perte de poids dans plusieurs études a été associée à une réduction significative des valeurs de

tension artérielle, des concentrations plasmatiques de cholestérol total (C-total), de triglycérides (TG) et d'Apo B, incluant une diminution de la prépondérance des particules LDL petites et denses en circulation et une amélioration du métabolisme lipidique postprandial [7, 157, 158]. Les études de cinétique ont également démontré que la perte de poids diminuait la sécrétion des particules VLDL-Apo B et augmentait le catabolisme des particules LDL-Apo B chez les sujets présentant de l'obésité abdominale et ce, probablement en raison d'une diminution du gras viscéral, d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline, et d'une diminution de la lipogenèse hépatique [159]. Toutefois, l'efficacité de la perte de poids à augmenter les concentrations de HDL-C demeure mitigée puisque les études portant sur le sujet n'ont pas toujours été concluantes. La réduction des concentrations plasmatiques de CRP a été observée de façon constante dans les études de perte de poids utilisant différents régimes hypocaloriques, particulièrement lors d'une perte de poids de plus de 10% du poids corporel [160]. De plus, certaines données suggèrent que l'amplitude de la réponse de certains marqueurs inflammatoires et de plusieurs lipides plasmatiques liés à la perte de poids et à la restriction calorique pourrait dépendre du phénotype du sujet à la base, c'est-à-dire que les sujets obèses métaboliquement détériorés au départ amélioreraient davantage leurs valeurs suite à une perte de poids que ceux qui sont obèses, mais non détériorés [161].

Dans les prochaines sections, nous verrons que l'amélioration de la qualité du régime alimentaire est également un facteur important à considérer dans le traitement des complications du SMet, ce qui pourrait fournir une alternative à la perte de poids. En effet, il est très difficile de perdre du poids même lorsque les gens sont bien encadrés et très motivés. L'autre défi repose sur le maintien de la perte de poids dans le temps afin de conserver les bénéfices sur la santé. D'ailleurs, la plupart des études de perte de poids qui ont utilisé une diète réduite en énergie et l'exercice physique ont observé une perte de poids modérée à six mois, suivie d'un léger regain de poids par la suite bien que certaines personnes arrivent à maintenir le poids perdu [162].

### ***1.5.2 Activité physique***

Selon les recommandations actuelles touchant la pratique d'activité physique, les gens devraient accumuler au moins 30 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée

[163]. Il a aussi été démontré que l'augmentation de l'activité physique et de son intensité apportait davantage de bénéfices sur la santé [164]. Surpasser les recommandations actuelles pourrait donc être particulièrement bénéfique pour les gens souffrant du SMet. D'ailleurs, 60 minutes ou plus d'activité physique aérobie d'intensité modérée réalisée en continue ou de façon intermittente durant la journée, et idéalement à tous les jours, favorisent une perte de poids et aident par la suite à maintenir le poids perdu [165, 166]. Bien que l'activité physique favorise la perte de poids, la perte de poids est supérieure lorsque l'exercice est combiné à des changements alimentaires [166]. D'autre part, il a été démontré que l'activité physique est associée à une amélioration des facteurs de risque des MCV et ce, même sans perte de poids [164]. Enfin, l'activité physique devrait être intégrée dans le cadre d'un mode de vie sain chez tous les individus, mais les gens à haut risque de MCV pourraient en bénéficier davantage.

### ***1.5.3 Alimentation***

Il existe plusieurs régimes alimentaires pouvant améliorer les composantes du SMet. Puisque la perte de poids est reconnue pour améliorer la plupart des aspects du SMet, les diètes menant à une perte de poids significative sont souvent considérées dans le traitement nutritionnel du SMet. Bien que certaines diètes ne soient pas nécessairement conçues pour le traitement du SMet, certaines d'entre elles ont des effets importants sur l'une ou l'autre des composantes du SMet. Étant donné, que le SMet est établi en présence de trois critères sur cinq, deux individus souffrant du SMet ne sont pas forcément caractérisés par les mêmes critères. La section qui suit donne un bref aperçu des principales diètes pouvant avoir un impact sur certains aspects du SMet.

#### ***1.5.3.1 Les diètes faibles en gras***

D'une part, les diètes faibles en gras (< 30% des calories totales provenant des lipides) ont longtemps été recommandées pour le traitement nutritionnel de l'obésité et des facteurs de risque qui y sont associés. En effet, les diètes faibles en gras réduisent les concentrations de cholestérol plasmatique et favorisent une perte de poids de par leur faible densité énergétique [167]. Par contre, les diètes faibles en gras, lorsque consommées en condition isocalorique, ont tendance à augmenter les TG plasmatiques et à diminuer les

concentrations de HDL-C tout en augmentant le nombre de particules LDL petites et denses en circulation [168]. Une légère perte de poids semble toutefois atténuer ces effets indésirables [168]. De plus, en favorisant un apport en glucides complexes, riche en fibres alimentaires, et en optant pour des lipides insaturés en remplacement des gras saturés et *trans*, il est possible d'améliorer le bilan lipidique.

### *1.5.3.2 Les diètes faibles en glucides*

Les diètes faibles en glucides sont de plus en plus populaires aux États-Unis depuis qu'elles se sont avérées efficaces pour la perte de poids et l'amélioration du profil de risque cardiovasculaire [169]. De façon générale, les diètes faibles en glucides ont été associées à une plus grande perte de poids que les diètes faibles en gras, du moins à court terme [170]. Par contre, à long terme, les régimes faibles en glucides ne semblent pas plus efficaces que les régimes faibles en gras pour la perte de poids [171-173]. Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'une étude récente de perte de poids a démontré que peu importe la composition macro-nutritionnelle des diètes, c'est-à-dire qu'elles soient faibles en gras ou en glucides ou riches en protéines, elles étaient toutes équivalentes en terme de perte de poids et de maintien du poids à long terme et ce, en autant que les gens réduisent leur apport énergétique et qu'ils respectent ce qui était prescrit dans la diète (observance) [173]. Bien que les diètes faibles en glucides soient reconnues pour induire une perte de poids et améliorer le profil de risque cardiometabolique, la sécurité de ce régime alimentaire reste à être démontrée. En effet, une diète avec moins de 15% des calories sous forme de glucides est extrême et surtout très restrictive. L'adhésion à une telle diète pourrait entraîner des problèmes de comportements alimentaires (ex : désinhibition) et ce, particulièrement chez les gens obèses qui sont déjà plus susceptibles d'avoir des problèmes à ce niveau. De plus, il y a un risque potentiel de déficience en plusieurs nutriments essentiels, tels que certaines vitamines et minéraux et ce, en raison de la faible consommation de fruits, de légumes et de produits céréaliers à grains entiers. Un régime pauvre en glucides et riche en lipides peut également avoir des effets défavorables sur plusieurs marqueurs de l'inflammation (ex : dysfonction endothéliale, CRP) et augmenter parallèlement le risque cardiovasculaire [174, 175]. Mentionnons que l'application à long terme d'une telle diète de même que son

efficacité à réduire le risque de MCV et de diabète, n'ont pas encore été démontrées dans le contexte d'une étude d'envergure chez la population.

#### *1.5.3.3 La diète DASH*

La diète DASH « *The Dietary Approach to Stop Hypertension* » est une diète riche en glucides caractérisée par une consommation élevée de fruits, de légumes, de légumineuses, d'aliments riches en fibres et de produits laitiers à faible teneur en matières grasses. Elle est aussi caractérisée par une consommation modérée de gras total et saturé, de viandes rouges, de cholestérol et de sucres concentrés [176]. Plusieurs études ont démontré que la diète DASH était efficace pour la réduction de la pression artérielle, un puissant facteur de risque des MCV chez les patients souffrant du SMet [177]. La diète DASH peut aussi modifier, de façon favorable, plusieurs autres facteurs de risque des MCV comme les concentrations plasmatiques de TG, de LDL-C et de HDL-C, ainsi que la sensibilité à l'insuline [178]. Toutefois, la diète DASH ne vise pas la perte de poids. Elle met plutôt l'emphase sur l'importance de la qualité des nutriments comme étant un déterminant-clé du profil de risque cardiométabolique et ce, indépendamment des changements de poids corporel [9]. Cette diète pourrait être recommandée pour le traitement du SMet et ce, surtout chez les gens qui présentent le critère de l'hypertension. Donc, la diète DASH semble être un outil nutritionnel intéressant pour l'amélioration du profil de risque cardiométabolique associé au SMet sans avoir à mettre l'emphase sur la perte de poids uniquement.

#### *1.5.3.4 La diète portfolio*

La diète portfolio est une diète qui comprend quatre constituants alimentaires, soit des phytostérols (1,0 g/1000 kcal), des protéines de soya (25 g/1000 kcal), des fibres solubles (10 g/1000 kcal) et des amandes (23 g/1000 kcal). Plusieurs études ont démontré que la combinaison de ces constituants alimentaires était efficace pour la réduction des concentrations de LDL-C de l'ordre de 30% [179, 180]. La diète portfolio a aussi été associée à une diminution des concentrations plasmatiques d'Apo B, de TG et du ratio C-total/HDL-C, de même qu'à une augmentation de la taille des particules LDL indépendamment des changements de poids corporel. Cette diète est également associée à une réduction des concentrations plasmatiques de CRP [181]. Enfin, il a été observé qu'un

régime faible en gras saturé, basé sur la combinaison de mesures nutritionnelles hypocholestérolémiantes, peut s'avérer très efficace pour abaisser les taux de cholestérol sanguin. La diète portfolio est probablement davantage conçue pour les gens hypercholestérolémiques que ceux souffrant du SMet, puisqu'elle est efficace à réduire le cholestérol sanguin qui n'est pas un critère du SMet. Toutefois, nous ne connaissons pas encore l'efficacité réelle de la diète portfolio chez les sujets souffrants du SMet et qui présentent de l'obésité abdominale. De plus, ce régime peut être difficile à appliquer quotidiennement puisque l'adhésion stricte à ce régime implique d'importantes modifications comportementales.

#### *1.5.3.5 La diète méditerranéenne*

Enfin, les études épidémiologiques ont montré que les facteurs nutritionnels pouvaient affecter la prévalence du SMet. Williams *et al.* [182] ont démontré que les habitudes alimentaires proches de la diète méditerranéenne, c'est-à-dire riche en fruits, en légumes et en gras mono-insaturé, étaient négativement associées aux caractéristiques du SMet. Plus récemment, une diminution de la prévalence du SMet de 38% a été observée chez les sujets de l'étude Framingham qui consommaient une grande quantité de fibres, comparée à ceux qui en consommaient moins [183]. Dans l'étude ATTICA, l'adhésion à une DietMed a été associée à un risque moindre de 20% de souffrir du SMet [184]. Donc, au delà du contrôle du poids et de la restriction calorique, la diète devrait être faible en gras saturé, en gras *trans*, en cholestérol, en sodium et en sucres simples [185]. De plus, elle devrait inclure une grande consommation de fruits, de légumes, de produits céréaliers à grains entiers et de gras mono-insaturé. La consommation de poisson devrait également être encouragée. Ce mode alimentaire est donc très proche de l'alimentation méditerranéenne, laquelle sera discutée plus en détail à la prochaine section.

## **2 LA DIÈTE MÉDITERRANÉENNE**

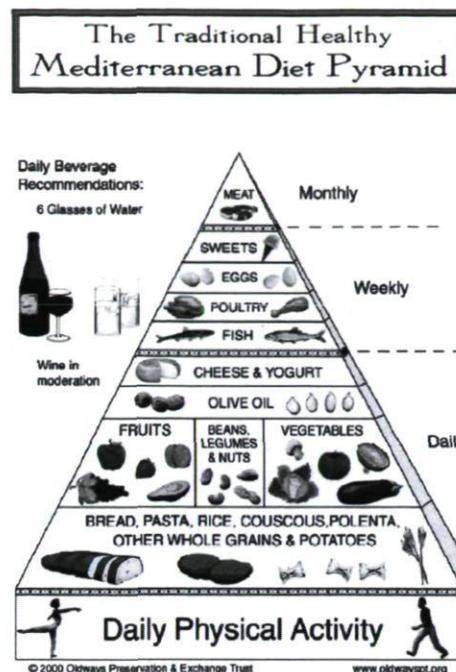
### **2.1 Définition de l'alimentation méditerranéenne traditionnelle**

Il existe de nombreuses versions de la diète méditerranéenne (DietMed) selon les différentes régions de la Méditerranée. L'alimentation méditerranéenne dite traditionnelle est généralement caractérisée par une consommation quotidienne et abondante de végétaux, incluant des fruits et des légumes, du pain et des céréales à grains entiers, des légumineuses, des noix et des graines [186-188]. Les aliments doivent être transformés au minimum et idéalement consommés à l'état frais, selon les saisons, et cultivés localement. De plus, l'huile d'olive est la principale source de lipides de la diète [188, 189], ces derniers représentant entre 25 et 35% des calories totales ingérées selon les régions géographiques de la Méditerranée [189]. Les gras saturés ne devraient d'ailleurs pas constituer plus de 7% des calories totales. Une autre caractéristique de la DietMed est de fournir un ratio acides gras monoinsaturés/acides gras saturés (AGMI/AGS) de 2.7. Les fromages et les yogourts à faible teneur en matières grasses sont consommés sur une base quotidienne, mais en quantité modérée. Les volailles et les poissons sont consommés sur une base hebdomadaire, mais en favorisant les poissons, alors que la consommation des œufs devrait se situer entre 0 et 4 par semaine, incluant ceux utilisés pour la préparation des mets. Les fruits sont typiquement consommés comme dessert, alors que les autres aliments sucrés (souvent le miel) et les gras saturés sont consommés moins de quelques fois par semaine. La viande rouge ne devrait pas être consommée plus de quelques fois par mois et ce, en favorisant les coupes de viande les plus maigres. La pratique quotidienne d'activité physique est une autre caractéristique importante du mode de vie méditerranéen, une facette du mode de vie qui fait rarement partie des études sur la diète. Enfin, la DietMed comprend la consommation d'au moins 6 verres d'eau par jour combinée à une consommation modérée de vin rouge avec les repas qui correspond à 1-2 verres par jour chez les hommes et 1 verre par jour chez les femmes.

La Figure 1 illustre la pyramide de la DietMed traditionnelle [186-188]. La DietMed est généralement considérée comme étant riche en acide oléique, en fibres, en oméga-3 d'origine marine, en vitamine B et en antioxydants [190, 191]. La DietMed est donc un mode d'alimentation complexe et représente un mode de vie très différent de ceux mis en pratique dans d'autres pays.

## 2.2 Une note historique

L'intérêt actuel pour la DietMed est issu d'une première étude épidémiologique réalisée par Ancel Keys de 1958 à 1970, laquelle visait à établir un lien entre le régime alimentaire, le mode de vie et l'incidence des maladies coronariennes. Cette étude, appelée « *The Seven Countries Study* », a été réalisée chez 12,763 sujets masculins d'âge moyen (40 à 59 ans) sélectionnés dans sept pays : États-Unis, Japon, Italie, Grèce, Hollande, Finlande et Yougoslavie [192]. Une des conclusions majeures de cette étude a été de démontrer que les gens habitant en Crète, une région de la Grèce, avaient un taux de mortalité associé aux MCV plus faible, malgré le fait que ces individus consommaient plus de 40% de leurs apports énergétiques sous forme de lipides. Ce taux de mortalité était nettement inférieur à celui obtenu pour les autres pays du Nord de l'Europe et des États-Unis [193]. Cette étude a aussi permis de démontrer pour la première fois l'association entre les apports élevés en acides gras saturés et l'augmentation du risque de décès attribuable au MCV et ce, en montrant que l'apport en acides gras saturés était plus faible en Crète par rapport à la Finlande où la prévalence des MCV était très élevée [193]. Des analyses subséquentes utilisant les données de cette étude ont également démontré que les facteurs de risque traditionnels des MCV, tel que l'hypertension [194], les lipides sanguins [192] et les habitudes de vie (ex : tabagisme) n'étaient pas différents entre le Sud et le Nord de l'Europe. Ces résultats suggéraient donc que les différences observées



**Figure 1 :** Pyramide de la diète méditerranéenne traditionnelle

au niveau des facteurs de risque traditionnels des MCV ne pouvaient pas entièrement expliquer les différences dans les taux de mortalité attribuables aux MCV entre le Sud et le Nord de l'Europe. L'hypothèse suivante a donc été émise, à savoir que la DietMed pouvait modifier de façon favorable d'autres facteurs de risque dit moins traditionnels.

Les résultats de cette première étude indiquaient donc que le régime Méditerranéen, dit Crétois, présentait des avantages pouvant réduire le risque de MCV. Depuis, d'autres études ont été réalisées afin d'évaluer les bénéfices de cette diète sur plusieurs types de maladies dont l'hypercholestérolémie [195, 196], l'hypertension [195-197], les maladies coronariennes [198, 199], le diabète [195, 196, 200], l'obésité [195, 196, 200, 201], certains cancers [149, 202-204] et la maladie d'Alzheimer [205-208]. Néanmoins, soulignons que les études qui ont porté sur la DietMed ne respectaient pas toujours l'ensemble des critères de la DietMed traditionnelle et que très souvent, elles portaient uniquement sur les effets de certaines composantes de la diète. Depuis quelques années, des études se sont donc intéressées à évaluer le taux d'adhésion des individus à l'ensemble de la diète à l'aide de différents indices ou scores [11, 195, 196, 198, 199, 201, 203, 205, 207, 209]. Enfin, précisons que les recherches actuelles visent maintenant à élucider les mécanismes impliqués dans les effets protecteurs de la DietMed sur certaines maladies [200, 210].

### **2.3 Diète méditerranéenne et mortalité**

Les régions de la Méditerranée ont été caractérisées par un taux de décès plus faible et une espérance de vie plus élevée comparés au pays du Nord de l'Europe et aux États-Unis [211-213]. Afin de confirmer cette observation initiale, un bon nombre d'études se sont attardées à évaluer l'association entre l'adhésion à une DietMed traditionnelle et le taux de mortalité dans différentes populations. L'adhésion à la DietMed traditionnelle dans ces études a généralement été documentée en utilisant un score alimentaire basé sur les caractéristiques clés de la DietMed, tel qu'un ratio élevé AGMI/AGS, une consommation élevée de fruits, de légumes, de légumineuses, de noix et de graines, de produits céréaliers à grains entiers, une faible consommation de viande rouge, de produits de la viande, de sucreries, et finalement une consommation modérée d'alcool [214].

Une première étude prospective a été réalisée dans trois villages de la Grèce avec un échantillon comprenant 182 personnes âgées qui ont été suivies pendant 5 ans. Les résultats de cette étude ont démontré qu'une augmentation d'une unité dans le score d'adhésion à la DietMed était associée à une diminution significative de 17% de la mortalité en générale [214]. Des résultats similaires ont aussi été observés dans d'autres populations que celles provenant de la Méditerranée. Par exemple, une étude menée dans une communauté du Nord de l'Europe a rapporté qu'une augmentation d'une unité dans le score d'adhésion à la DietMed était associée à une réduction de 21% de la mortalité [215]. Dans une étude prospective réalisée chez 22,043 adultes d'origine grecque, Trichopoulou *et al.* [11] ont aussi rapporté qu'une plus grande adhésion à la DietMed était associée à une réduction de 25% de la mortalité totale, de 33% des décès attribuables aux MCV et de 24% des décès causés par le cancer.

Plus récemment, Knoops *et al.* [216] ont publié les résultats de l'étude « *Healthy Ageing : a Longitudinal study in Europe (HALE)* », un projet réalisé chez des hommes et des femmes provenant de la France, de l'Italie, de l'Espagne et des Pays-Bas. Pour évaluer l'adhésion à la DietMed, les auteurs ont utilisé une version modifiée du score alimentaire proposé par Trichopoulou *et al.* [214]. Ils ont observé, parmi les individus âgés entre 70 et 90 ans, que l'adhésion à la DietMed réduisait de plus de 20% le risque de mortalité en générale, de mortalité par MCV et de mortalité par cancer [216]. L'ensemble des résultats de ces études suggère donc que l'adhésion à la DietMed mène presque systématiquement à une réduction de la mortalité. D'ailleurs, les résultats de l'étude HALE ont aussi démontré que l'adhésion à la DietMed, combinée à une consommation modérée d'alcool, à une augmentation de l'activité physique et à l'absence de tabagisme, est associée à une réduction de 50% de la mortalité en générale et de la mortalité causée par des cancers et les MCV [216]. Donc, l'alimentation méditerranéenne semble avoir des effets cardio-protecteurs et des bénéfiques sur la santé en générale et ce, même dans des régions éloignées de la Méditerranée.

#### **2.4 Diète méditerranéenne et prévention secondaire des maladies cardiovasculaires**

Plusieurs chercheurs se sont attardés à vérifier l'efficacité de la DietMed dans la prévention secondaire des MCV. En effet, l'étude « *Lyon Diet Heart Study* » a été la première étude

randomisée à simple insu portant sur la prévention secondaire des MCV. Elle a été élaborée pour examiner l'effet d'une DietMed riche en acides alpha linoléiques (AAL) sur l'apparition d'un deuxième événement coronarien [217-219]. Cette étude a été menée chez 605 sujets ayant eu un infarctus du myocarde. L'intervention nutritionnelle était basée sur six caractéristiques clés de la DietMed, dont l'augmentation de la consommation de pain, de fruits, de légumes et de légumineuses, la diminution de la consommation de viande rouge (substituée par le poulet), et le remplacement du beurre et de la crème par de la margarine riche en AAL. Les résultats de cette étude ont montré que la DietMed diminuait la mortalité post-infarctus de 70%, comparativement au groupe témoin consommant la diète prudente habituelle [217-219]. De plus, l'étude de Lyon a clairement démontré que l'adhésion à la DietMed pouvait être maintenue sur une période de plus de 5 ans avec une assez bonne observance de la part de sujets.

Les propriétés cardio-protectrices de la DietMed ont également été mises en évidence dans l'étude « *GISSI Prevention* » [220]. Dans cette étude, les sujets recevaient un supplément de vitamine E (300 mg/j) et d'oméga-3 (1 g/j) à tous les jours de même que des conseils alimentaires pour augmenter la consommation d'huile d'olive, de poissons, de fruits et de légumes cuits ou crus. Un total de 11,323 hommes et femmes ayant eu un infarctus du myocarde ont participé à l'étude. La consommation de ces cinq aliments était associée à une réduction significative du risque de décès de l'ordre de 50% et ce, après ajustement pour la prise de suppléments. Un score a aussi été calculé pour évaluer l'adhésion à la DietMed. Lorsque comparé aux sujets ayant obtenu le score le moins élevé, ceux ayant le score d'adhésion le plus élevé avaient un risque relatif de décès moindre d'environ 50% sur une période de suivi de 6,5 ans [220].

Finalement, une étude cas-témoin réalisée en Espagne dans le but de quantifier la réduction du risque d'infarctus du myocarde, suite à la consommation d'une DietMed évaluée à l'aide d'un score d'adhésion, a démontré qu'une plus grande adhésion à la DietMed était associée à un risque relatif plus faible de 50% d'avoir un infarctus du myocarde [221].

En conclusion, les résultats de ces études cliniques et épidémiologiques montrent que la DietMed a un effet bénéfique sur la santé et ce, autant pour la prévention primaire que secondaire des MCV.

## 2.5 Diète méditerranéenne et facteurs de risque traditionnels des maladies cardiovasculaires

Bien que la plupart des études cliniques et épidémiologiques aient rapporté que l'adhésion à la DietMed était associée à une diminution du risque d'infarctus du myocarde et de la mortalité en générale [217-219, 222], il semble que les effets de la DietMed sur les facteurs de risque traditionnels des MCV ne soient pas uniformes dans les études d'intervention.

Panagiotakos *et al.* [223] ont décrit, dans l'une de leurs publications, l'association entre les concentrations des lipides plasmatiques et les habitudes alimentaires évaluées chez 1128 hommes et 1154 femmes habitant en Grèce. Un score alimentaire basé sur la pyramide de la DietMed a été utilisé pour évaluer l'adhésion à la DietMed. Les résultats de cette étude ont suggéré que les sujets qui adhéraient le plus fortement à la DietMed et ceux qui avaient une alimentation de type « *Western* » avaient des concentrations de lipides plasmatiques comparables [223]. De plus, les résultats de l'étude de Lyon n'ont pas démontré que l'adhésion à la DietMed avait un impact sur les facteurs de risque traditionnels bien qu'elle ait été associée à une réduction de la mortalité post-infarctus. En effet, l'adhésion à la DietMed dans cette étude n'était pas associée à une amélioration de la pression artérielle, des concentrations plasmatiques de cholestérol total, de HDL-C et de glucose à jeun [217]. Donc, les effets bénéfiques de la DietMed sur les MCV semblent être indépendants de la variation dans les facteurs de risque traditionnels [217-219].

Une autre étude a été menée dans la région métropolitaine de Québec chez 77 femmes en santé dans le but d'évaluer l'effet de la DietMed sur le profil de risque cardiométabolique [224]. Cette étude a été réalisée dans un contexte de « vraie vie », où les femmes devaient être en charge de la préparation des repas ainsi que de l'achat des aliments pour faire partie de l'étude. Les résultats de cette étude ont démontré que l'adhésion à la DietMed sur une période de 12 mois entraînait une réduction significative des concentrations d'Apo B, de l'IMC et de la circonférence de la taille. Toutefois, la DietMed n'a pas eu d'impact sur les concentrations de LDL-C, de HDL-C et de TG, de même que sur le ratio C-total/HDL-C [224]. À noter que dans cette étude, les sujets étaient en excellente santé et donc, avaient moins de chances d'améliorer leurs paramètres.

Esposito *et al.* [12] ont évalué l'impact de la DietMed sur le profil de risque cardiovasculaire chez des sujets caractérisés comme ayant le SMet selon les critères du NCEP ATP III [3]. L'intervention a été réalisée sur une période de deux ans, durant laquelle les participants devaient suivre les conseils alimentaires visant à augmenter leur apport quotidien de fruits, de légumes, de produits céréaliers à grains entiers et d'huile d'olive. Après deux ans d'intervention, la DietMed a réduit de façon significative le poids corporel (-5,1%), la circonférence de la taille (-2,2%), la glycémie à jeun (-7,1%), le C-total plasmatique (-5,5%), les concentrations de TG (-10,7%) et la tension artérielle (-3,0%) tout en augmentant les concentrations de HDL-C (9,8%) [12]. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude de Jula *et al.* [225] dont l'objectif était d'évaluer l'effet individuel et combiné de la DietMed et des statines sur le profil de risque cardiovasculaire. Dans le groupe d'intervention ayant consommé la DietMed sans statines, les résultats ont montré une baisse significative des concentrations de C-total (-7,6%), de LDL-C (-10,8%), de HDL-C (-4,9%) et d'Apo B (-5,7%). La DietMed a aussi permis de diminuer les niveaux plasmatiques d'insuline et le HOMA de 14,0% et 15,1%, respectivement [225].

Finalement, les résultats obtenus jusqu'à présent sur l'effet de la DietMed sur les facteurs de risque traditionnels des MCV sont pour la plupart incohérents. En dépit du fait que la DietMed pourrait modifier de façon bénéfique certains facteurs de risque traditionnels des MCV, il semble que ces améliorations ne soient pas en mesure d'expliquer entièrement l'effet bénéfique de cette diète sur la réduction du risque de mortalité par MCV. Par conséquent, l'effet bénéfique de la DietMed sur le profil de risque de MCV pourrait probablement s'expliquer par l'amélioration de d'autres facteurs de risque non traditionnels des MCV.

## **2.6 Diète méditerranéenne et facteurs de risque non-traditionnels des maladies cardiovasculaires**

### ***2.6.1 La diète méditerranéenne et la taille des particules LDL***

Il semble que les particules LDL petites et denses soient plus athérogènes que les grosses particules LDL, augmentant ainsi le risque d'infarctus du myocarde [117]. Toutefois, rares sont les études qui se sont intéressées à évaluer l'impact de la DietMed sur le phénotype de

la taille des particules LDL. Archer *et al.* [226] ont démontré dans leur étude nutritionnelle contrôlée, qu'une diète riche en AGMI ne modifiait pas de façon significative les caractéristiques de migration par électrophorèse des particules LDL. La diète riche en AGMI était composée d'huile d'olive et de glucides complexes, principalement consommés sous forme de légumes et de produits à grains entiers. De plus, Ambring *et al.* [227] ont montré qu'une DietMed riche en oméga-3 et en ester de stérol ne modifiait pas de façon significative la taille des particules LDL chez un groupe d'hommes et de femmes.

D'autre part, l'étude menée auprès des femmes de la région de Québec a rapporté que l'adhésion à la DietMed en réponse à une intervention nutritionnelle dans un contexte de « vraie vie », était associée à une amélioration des caractéristiques de migration par électrophorèse des particules LDL chez les femmes qui avaient des particules LDL petites et denses au début de l'étude [228]. En effet, l'adhésion à la DietMed chez les femmes ayant ce type de particules au départ était associée à une augmentation significative du pic du diamètre majeur des particules LDL et de la proportion des grosses particules LDL en circulation [228]. Enfin, d'autres études seraient nécessaires pour avoir une meilleure compréhension de l'impact de la DietMed sur le phénotype de la taille des particules LDL.

### **2.6.2 La diète méditerranéenne et l'inflammation**

Les marqueurs inflammatoires comme la protéine C-réactive (CRP) et l'interleukine-6 (IL-6) sont maintenant reconnus comme étant des prédicteurs importants des MCV [119, 229]. Certains chercheurs se sont attardés à vérifier l'effet de la DietMed sur les marqueurs inflammatoires. Esposito *et al.* [12] ont évalué l'efficacité de la DietMed sur la fonction endothéliale et les marqueurs inflammatoires chez des sujets souffrant du SMet. Après deux ans d'intervention, les sujets dans le groupe de la DietMed avaient des concentrations plasmatiques de CRP, d'IL-6, d'IL-7 et d'IL-18 significativement diminuées comparativement au groupe témoin ayant consommé la diète prudente. De plus, ces changements étaient indépendants, selon les auteurs, de la perte de poids significative obtenue dans le groupe de la DietMed (-4,0 kg). Les auteurs ont expliqué leurs résultats par le contenu élevé de la DietMed en antioxydants, en fibres et en oméga-3, lesquels sont tous des nutriments reconnus comme étant anti-inflammatoires [12].

Une étude transversale réalisée par Chrysohoou *et al.* [184] a permis de démontrer que l'adhésion à la DietMed était associée à des concentrations plasmatiques plus faibles de cytokines pro-inflammatoires. En effet, les sujets inclus dans le tercile du score d'adhésion le plus élevé à la DietMed avaient des concentrations plus faibles de CRP (-20%), d'IL-6 (-17%) et d'homocystéine (-15%) comparés aux sujets dans le tercile d'adhésion le plus faible. Des corrélations négatives ont aussi été observées entre le score d'adhésion à la DietMed et ces marqueurs inflammatoires et ce, indépendamment de l'âge, du sexe, du statut de tabagisme, de l'activité physique, de l'éducation, de la présence d'hypertension, de diabète, d'hypercholestérolémie, d'historique familiale de MCV et de l'IMC. À noter que la consommation de fruits et de légumes et d'une quantité modérée d'alcool était associée, de façon individuelle pour chacun de ces aliments, à la réduction des marqueurs inflammatoires [184]. De plus, Serrano-Martinez *et al.* [230] ont démontré que chez des sujets souffrant d'angine instable, une association inverse était observée entre le score d'adhésion à la DietMed et la concentration de TNF- $\alpha$ . Les auteurs ont attribué ces effets bénéfiques à l'augmentation de la consommation d'huile d'olive [230]. D'ailleurs, la consommation d'huile d'olive expliquait 39% de la variabilité des concentrations de TNF- $\alpha$ . De façon générale, l'adhésion à la DietMed semble donc être associée à une diminution de l'inflammation, ce qui pourrait expliquer en partie l'effet bénéfique de cette diète sur la santé cardiovasculaire.

### **2.6.3 La diète méditerranéenne et l'oxydation**

L'oxydation des particules de LDL jouerait un rôle important dans le développement de l'athérosclérose [231]. Plusieurs marqueurs du stress oxydatif comme les particules LDL oxydées (LDL-ox), le malonaldehyde urinaire et la prostaglandine-iso-8 F<sub>2 $\alpha$</sub>  (8-iso-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) ont été étudiés dans le contexte de la DietMed. L'étude des femmes de Québec a démontré, après une intervention de 12 semaines, que la DietMed était associée à une réduction significative de 11% des concentrations de particules LDL-ox en circulation [232]. De plus, les particules LDL-ox étaient négativement corrélées avec le score d'adhésion à la DietMed. Les concentrations de particules LDL-ox en circulation étaient négativement associées à la consommation de fruits et de légumes, lesquelles sont riches en antioxydants de la catégorie des flavonoïdes [232]. Panagiotakos *et al.* [223] ont également montré que

les individus qui adhéraient fortement aux principes de la DietMed avaient des concentrations plus faibles de particules LDL-ox que les gens consommant une diète de type « *Western* ». En effet, une augmentation de 10 unités dans le score d'adhésion à la DietMed était associée à une diminution de 22 mg/dL des particules LDL-ox.

Jula *et al.* [225] ont évalué l'effet individuel et combiné de la DietMed et des statines sur la susceptibilité à l'oxydation des particules LDL chez 120 hommes hypercholestérolémiques. Dans cette étude, les sujets ont été randomisés à une des deux diètes, soit la diète habituelle (n=60) ou la DietMed (n=60). Les sujets ont ensuite été randomisés selon un plan expérimental en chassé-croisé avec le groupe placebo (12 semaines) ou le groupe statine (12 semaines). Dans le groupe placebo consommant la DietMed, une augmentation significative de la capacité antioxydante des particules LDL a été observée, laquelle était probablement reliée à la réduction de la concentration plasmatique du LDL-C. Une réduction de la concentration des particules LDL-ox en circulation a aussi été observée [225].

D'autres études n'ont pas été en mesure de démontrer les propriétés antioxydantes de la DietMed. Hagfors *et al.* [233] ont démontré que la DietMed ne réduisait pas les concentrations de malonaldehyde urinaire comparée à une diète témoin et ce, en dépit d'une augmentation de la consommation d'antioxydants chez des sujets souffrant d'arthrite rhumatoïde. Dans une autre étude, Ambring *et al.* [227] ont évalué l'impact d'une DietMed supplémentée avec 2 g d'ester de stérol par jour sur les taux urinaires de 8-iso-PGF<sub>2α</sub> chez 22 sujets en santé. Après 4 semaines d'intervention, la DietMed n'a pas été associée à diminution des taux urinaires de 8-iso-PGF<sub>2α</sub> comparativement à une diète suédoise, bien que la consommation d'antioxydants était plus élevée dans la DietMed. Les auteurs ont suggéré que la courte durée de l'intervention pouvait expliquer le manque d'effet de la DietMed sur les taux urinaires de 8-iso-PGF<sub>2α</sub> [227].

Donc, l'ensemble de ces résultats suggèrent que la DietMed pourrait, de façon générale, mener à une réduction des concentrations de certains marqueurs spécifiques du stress oxydatif, comme les concentrations des particules LDL-ox. Toutefois, les autres marqueurs

du stress oxydatif, tels que le malonaldehyde urinaire et le 8-iso-PGF<sub>2α</sub>, ne semblent pas être modifiés par la DietMed.

#### **2.6.4 La diète méditerranéenne et la fonction endothéliale**

Une dysfonction dans la vasodilatation de l'endothélium, aussi nommée dysfonction endothéliale, est une des étapes initiales dans le développement des lésions athéromateuses menant à l'athérosclérose [234]. Il est maintenant reconnu que la présence de LDL-ox réduit la relaxation de l'endothélium, probablement en raison d'une diminution de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) [234, 235]. Un état pro-inflammatoire favoriserait également la dysfonction endothéliale en diminuant la disponibilité du NO [236].

Serrano-Martinez *et al.* [230] ont montré que les molécules d'adhésion des cellules vasculaires, lesquelles jouent un rôle important dans le recrutement des monocytes à la membrane des cellules endothéliales, étaient corrélées négativement avec le score d'adhésion à la DietMed et ce, chez des patients souffrant d'angine instable. Dans cette étude, le score d'adhésion à la DietMed expliquait 20% de la variance dans les concentrations de VCAM-1. De plus, Esposito *et al.* [12] ont rapporté que la DietMed améliorait la fonction endothéliale comparée à une diète prudente chez des sujets souffrant du SMet. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'amélioration de la fonction endothéliale était peut être attribuable à la réduction significative des marqueurs inflammatoires (CRP, IL-6, IL-7 et IL-18) suite à la consommation de la DietMed [12]. Une étude récente réalisée chez 90 sujets ayant de l'obésité abdominale a aussi démontré que la DietMed améliorait de façon significative la fonction endothéliale [237].

Les résultats sur la fonction endothéliale sont toutefois contradictoires. Par exemple, une étude en chassé-croisé qui a comparé une diète suédoise et une DietMed supplémentée avec 2 g d'ester de stérol par jour a démontré que la DietMed n'avait pas d'effet sur la fonction endothéliale et ce, même si elle était associée à une réduction significative des concentrations plasmatiques de TG, du C-total, du LDL-C et de l'Apo B [227]. Ce manque d'effet pourrait s'expliquer par le fait que les sujets étaient en santé au début de l'étude, ce qui n'était pas le cas dans l'étude d'Esposito *et al.* [12] où les sujets étaient caractérisés par le SMet. Donc, ces résultats suggèrent que la DietMed pourrait améliorer la fonction

endothéliale chez les individus qui ont un profil de risque cardiovasculaire détérioré au départ ou qui présentent de l'obésité abdominale.

## **2.7 La diète méditerranéenne et la gestion du poids corporel**

Les chercheurs considèrent maintenant l'obésité, particulièrement l'obésité abdominale, comme un facteur étiologique majeur au développement du SMet [3]. Le contrôle de l'obésité chez les patients souffrant du SMet est donc crucial, puisqu'il s'attaque aux principaux mécanismes pathophysiologiques qui sont responsables du développement de la maladie et des facteurs de risque qui y sont associés [4-6]. Certaines études se sont donc attardées à vérifier l'association entre la DietMed et l'obésité.

D'une part, une association inverse entre l'IMC et la DietMed a été observé chez 6319 sujets habitant en Espagne [238]. En effet, une adhésion plus élevée à la DietMed était associée à un risque moindre d'être obèse. Par contre, cette association n'était plus significative après l'ajustement pour les différentes variables confondantes (âge, sexe, IMC, activité physique, statut de tabagisme, la consommation d'alcool et l'apport en énergie). Une autre étude prospective, réalisée chez des hommes et des femmes provenant du nord de l'Espagne, a observé une relation inverse entre l'obésité et l'adhésion à la DietMed sur une période de suivi de 2 ans [239]. Cette association était significative autant chez les hommes que chez les femmes, même après un ajustement pour les différentes variables confondantes telles que l'âge, le statut de tabagisme, la prise d'alcool et le niveau d'éducation. Dans une étude canadienne réalisée en Ontario chez 759 adultes, un score d'adhésion à la DietMed, comprenant 60 catégories d'aliments, était inversement associé à l'IMC [240].

D'autre part, Trichopoulou *et al.* [241] n'ont pas observé d'association entre l'adhésion à la DietMed et l'IMC dans l'étude « *European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Study* » (EPIC), menée chez une cohorte de 23,597 hommes et femmes provenant de la Grèce. Toutefois, pour la cohorte espagnole de l'étude EPIC, comprenant 17,238 femmes et 10,589 hommes non obèses suivis pendant 3,3 ans, il a été démontré qu'une adhésion plus élevée à la DietMed était associée à une diminution significative du risque de devenir obèse [201]. De plus, une autre étude a montré qu'une consommation élevée

d'huile d'olive (46 g/jour) n'était pas associée à un gain de poids plus élevé comparé à une faible consommation d'huile d'olive (6 g/jour) [242]. Dans une étude transversale impliquant 1514 hommes et 1528 femmes habitant en Grèce, une corrélation négative a été observée entre l'adhésion à la DietMed et le WHR ( $r = -0.31, p < 0.001$ ) et l'IMC ( $r = -0.4, p < 0.001$ ) [243]. Dans cette même étude, les sujets inclus dans le tercile d'adhésion à la DietMed le plus élevé avait un risque moindre de 51% d'être obèse (OR = 0,49 ; IC 95%, 0,42-0,56) et de 59% d'avoir de l'obésité abdominale (OR = 0,41 ; IC 95%, 0,35-0,47) et ce, après ajustement pour l'âge, le sexe, l'activité physique et d'autres variables métaboliques.

Une étude d'intervention nutritionnelle visant la promotion de l'alimentation méditerranéenne a été réalisée à Québec chez 77 femmes [244]. Pendant les 12 semaines d'intervention, les femmes avaient 2 rencontres de groupe sur la nutrition et 7 rencontres individuelles avec une nutritionniste. Dans cette étude, un score alimentaire basé sur les 11 composantes de la pyramide de l'alimentation méditerranéenne traditionnelle a été établi afin d'évaluer l'adhésion à la DietMed. Après l'intervention, le poids corporel et la circonférence de la taille ont légèrement diminué de 0,5 kg et 1,2 cm, respectivement. De plus, l'augmentation du score partiel pour les légumineuses, les noix et les graines (augmentation de la consommation), ainsi que l'augmentation du score partiel pour les sucreries (diminution de la consommation), étaient associées de façon significative aux changements de la circonférence de la taille ( $r = -0,36, p = 0,001$ ;  $r = -0,24, p = 0,05$ , respectivement) [244]. Pour terminer, mentionnons que dans l'étude d'Esposito *et al.* [12], après deux ans d'intervention avec la DietMed, les auteurs ont observé une augmentation significative de l'adhésion à la DietMed et une diminution du poids corporel de 4,0 kg chez des sujets souffrant du SMet.

Dans leur ensemble, les résultats des études d'observation suggèrent que l'adhésion à la DietMed est généralement associée à un risque moindre d'obésité et de surplus de poids. De plus, les études d'intervention portant sur la DietMed montrent que l'augmentation de l'adhésion à la DietMed serait associée à une légère perte de poids.

### 3 OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

De plus en plus d'évidences suggèrent que la DietMed améliore plusieurs facteurs de risque des MCV, incluant une réduction de l'inflammation et une amélioration de la fonction endothéliale. D'ailleurs, l'adhésion à la DietMed a été associée à une diminution de la mortalité en générale de l'ordre de 25%. D'autre part, l'adhésion à la DietMed dans les études a souvent été associée à une perte de poids concomitante, laquelle est aussi reconnue pour améliorer le profil de risque cardiovasculaire. Jusqu'à présent, l'impact de la DietMed seule, c'est-à-dire sans perte de poids, sur les facteurs de risque associés au SMet demeure donc toujours inconnu. Par conséquent, l'objectif de notre étude était d'évaluer l'effet de la diète méditerranéenne, avec et sans perte de poids, sur les facteurs de risque associés au SMet. Pour atteindre cet objectif, deux hypothèses ont été définies :

1. La consommation de la DietMed, même en absence d'une perte de poids, permettra d'améliorer les composantes du SMet.
2. La perte de poids permettra d'amplifier les effets bénéfiques de la DietMed sur les composantes du SMet.

Les résultats de cette étude permettront donc de mieux comprendre l'effet de la DietMed, dans un context nutritionnel contrôlé, sur les caractéristiques dyslipidémiques du syndrome métabolique chez des hommes adultes, avec et sans une perte de poids. Le prochain chapitre présente l'article scientifique portant sur les résultats de notre étude, rédigé en langue anglaise et soumis pour publication à la revue « *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease* ».

**CHAPITRE III :**  
**EFFET DE LA DIÈTE MÉDITERRANÉENNE,**  
**AVEC ET SANS PERTE DE POIDS SUR LES FACTEURS DE**  
**RISQUE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES CHEZ**  
**DES HOMMES SOUFFRANT DU**  
**SYNDROME MÉTABOLIQUE**

*Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on cardiovascular risk factors in men with the metabolic syndrome*

Caroline Richard<sup>1</sup>, Patrick Couture<sup>2</sup>, Sophie Desroches<sup>1</sup>, Amélie Charest<sup>1</sup>,  
Benoît Lamarche<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut des nutraceutiques et des aliments fonctionnels, Université Laval, Québec (Québec), Canada

<sup>2</sup> Centre de recherche sur les maladies lipidiques, CHUQ, Québec (Québec), Canada

Cet article a été soumis à la revue scientifique *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*, le 2 octobre 2009

## RÉSUMÉ

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la DietMed avec et sans perte de poids dans des conditions optimales contrôlées sur le profil cardiométabolique de 26 hommes âgés entre 24 et 62 ans et souffrant du SMet selon les critères du NCEP ATP III. Les hommes ont consommé une diète témoin de type Nord Américaine pendant 5 semaines, suivie de la DietMed pour une même durée et ce, dans des conditions isocaloriques pour maintenir leur poids stable. Ils ont ensuite effectué une phase de perte de poids de 20 semaines, suivie de 5 semaines supplémentaires de consommation de la DietMed en conditions isocaloriques afin de stabiliser le poids. Tous les aliments étaient fournis aux participants durant les phases isocaloriques. La DietMed sans perte de poids a entraîné une diminution du C-total plasmatique, du LDL-C et du ratio C-total/HDL-C de l'ordre de 7,1%, 9,3% et 6,5% respectivement, comparé à la diète témoin ( $p < 0,04$ ). Le poids a diminué de  $10,2\% \pm 2,9$  et le tour de taille de  $8,6 \pm 3,3$  cm ( $p < 0,001$ ) après la phase de perte de poids. La DietMed avec perte de poids a réduit la pression systolique (-4,7%), la pression diastolique (-7,7%), les TG (-18,2%), l'Apo B (-10,7%) et la glycémie à jeun (-4,2%) comparé à la diète témoin ( $p < 0,01$ ). Ces résultats suggèrent donc que la consommation de la DietMed entraîne des changements significatifs dans les concentrations de cholestérol plasmatique, mais que la perte de poids semble nécessaire pour que la DietMed modifie les facteurs de risque cardiométabolique associés au SMet.

**ABSTRACT**

Background and aims: No study has yet examined how weight loss modifies the impact of the Mediterranean diet (MedDiet) on cardiovascular risk factors in men with the metabolic syndrome (MetS). The objective of the study was to assess the efficacy of MedDiet, with and without weight loss, to modify the cardiometabolic risk profile of male patients with MetS. Methods and results: Twenty-six men aged between 24 to 62 years with the MetS consumed a control western-type diet for 5 weeks followed by a 5-week MedDiet, both under weight-maintaining conditions. Participants then underwent a 20-week weight loss period, after which they consumed the MedDiet for five weeks under weight stable conditions. Body weight was reduced by  $10.2\% \pm 2.9\%$  after the weight loss period ( $p < 0.001$ ). All foods were provided to participants during the weight stable phases of the study. The MedDiet in the absence of weight loss decreased total plasma cholesterol (C) (-7.1%), LDL-C (-9.3%) and the total/HDL-C ratio (-6.5%) compared to the control diet (all  $p < 0.04$ ). The MedDiet combined with weight loss led to reductions in systolic blood pressure (-4.7%), diastolic blood pressure (-7.7%), triglycerides (-18.2%), ApoB (-10.7%), fasting glucose (-4.2%) and insulin (-29.9%) compared to the control diet (all  $p < 0.001$ ). Conclusion: The MedDiet in the absence of weight loss leads to significant changes in plasma cholesterol concentrations but weight loss may be required for the MedDiet to modify other cardiometabolic risk factors associated with the MetS in men.

**KEY WORDS:**

Mediterranean diet, metabolic syndrome, weight loss, plasma lipids, lipoproteins.

## INTRODUCTION

The metabolic syndrome (MetS) is defined as a cluster of metabolic and physiological perturbations that include abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, elevated blood pressure, and elevated fasting glucose [1]. In 2002, it has been estimated that nearly 25% of the adult American population had the MetS [2] as defined by the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III). These figures are alarming considering that the MetS has been associated with a 77% greater risk of cardiovascular disease (CVD) [3]. The cardiometabolic risk profile associated with the MetS is thought to be largely attributable to central obesity resulting from a sedentary lifestyle coupled with excess caloric intake [4] and several studies have shown that weight loss of as little as 5% of initial body weight markedly improves most features of the MetS [5, 6]. The Mediterranean diet (MedDiet) has also been proposed as the optimal diet for preventing and treating the MetS [7, 8].

It must be stressed that all previous studies on the MedDiet and the MetS have been conducted in free-living conditions with participants being encouraged to adhere to nutritional recommendations specific to this dietary pattern. Most of these interventions using the MedDiet have led to significant reduction in body weight. The extent to which weight loss has maximized the effect of the MedDiet on the feature of the MetS remains unknown because these studies were not designed to specifically address this key issue. The first aim of this study was to assess for the first time the impact of the MedDiet consumed under controlled feeding conditions in the absence of weight loss on the cardiometabolic risk profile in male patients with the MetS. The second objective was to examine specifically the extent to which body weight reduction maximizes the impact of MedDiet on these CVD risk factors.

## **METHODS**

### **Population**

Men 18 to 65 years of age from the Québec City metropolitan area with the MetS based on the NCEP-ATP III definition were recruited through ads in newspapers and newsletters. Men with a previous history of CVD or type 2 diabetes, with monogenic dyslipidemia, with endocrine disorders, on lipid-lowering or hypertension medication and smokers were excluded. Twenty-nine men signed the informed consent, which had been approved by the Ethics Committee of Laval University.

### **Diets and study design**

The study had a duration of 35 weeks for each participant. Subjects were first assigned to a North American control diet that they consumed for five weeks under isocaloric, weight-maintaining conditions. Participants then consumed the MedDiet for 5 weeks, again under isocaloric, weight-maintaining conditions. All foods were provided to participants during these consecutive 5-week diets. This first phase of the study in controlled feeding conditions allowed us to investigate the impact of the MedDiet *per se* (vs. the control diet) in the absence of weight loss. Participants subsequently underwent a 20-week weight loss period in free-living conditions during which they were given advice on how to create a 500 kcal deficit in their daily energy intake. The last phase of the study, which consisted of a second 5-week MedDiet consumed under feeding, weight stabilizing conditions allowed us to compare the combined impact of the MedDiet and weight loss on features of the MetS to the control diet and the MedDiet in the absence of weight loss.

### **Control and MedDiet in the absence of weight loss**

The control diet was devised to reflect as closely as possible current macronutrient intake averages in North American men [9, 10]. The MedDiet was formulated to be concordant with characteristics of the traditional Mediterranean eating pattern [11]. Seven-day cyclic menus were developed in that purpose (See appendix 1 for detail). The nutritional composition of the control diet and the MedDiet provided to participants is presented in

**Table 1.** A significant proportion of energy from carbohydrates in the control diet was derived from foods containing high amounts of refined sugars. Olive oil was the main source of fat in the MedDiet leading to a MUFA to SFA ratio of 2.7 compared to a ratio of 1.0 in the control diet.

As indicated above, the control diet and the MedDiet were first consumed under carefully controlled feeding conditions devised to maintain body weight constant. Each participant was assigned to a pre-determined level of energy intake estimated using a 3-day food record, and revised according to body weight fluctuations measured daily during this first phase of the study. All meals, foods and beverage including alcohol (wine) were provided to participants, thereby optimizing control for energy and macronutrient intake. On weekdays, subjects came to our Clinical Investigation Unit (CIU), had their body weight measured and consumed their lunch meal (35% daily energy intake) under the supervision of at least one member of the staff. Participants were then provided with their evening meals and next day's breakfast to take home. Weekend meals were prepared, packaged and provided at the CIU at the Friday noon visits. Men were instructed to consume their entire meals and to avoid any other foods. The use of vitamin supplements and natural health products were strictly forbidden and subjects were instructed to maintain their usual physical activity prior to blood sampling periods.

### **Caloric restriction and weight loss**

After the 5-week control diet and the subsequent 5-week MedDiet in isocaloric conditions, participants received instructions on how to reduce their usual energy intake by 500 kcal/day, in order to generate a minimum of 5% reduction in body weight over a period of 20 weeks.

### **MedDiet combined with weight loss**

Participants who had lost at least 5% of their body weight (from values measured after the control diet) were eligible for the last phase of the study. Those who met this eligibility criterion consumed the MedDiet for 5 weeks again under isocaloric, weight stabilizing conditions, with all foods provided to them as in phase one.

## **Compliance**

A checklist was provided to all participants to identify the prescribed foods that had not been consumed when eating outside of the CIU (mostly dinners and breakfasts). This list also provided space to indicate unlisted food items that had been consumed in addition to the formulated diets. Compliance to the energy restriction protocol during the weight loss period was considered adequate when a weight loss of more than 5% was achieved.

## **Risk factor assessment**

*Plasma lipid concentrations:* Fasting blood samples (12 hour fast) were collected from an antecubital vein at the beginning and at the end of each experimental isocaloric diet. Assessment of the basic lipid profile and of lipoprotein-lipid concentrations by ultracentrifugation were performed according to previously described methods [12-15].

*Anthropometry and blood pressure (BP):* Body weight and waist and hip circumferences were measured according to standardized procedures [16] at the beginning and at the end of each experimental isocaloric diet. At the same time, systolic and diastolic blood pressures were taken after a 10-min rest in the sitting position. It was measured on the right arm with the use of a automated blood pressure monitor (BPM 300-BpTRU:Vital Signs Monitor) and was calculated with the mean of 3 readings, separated by a 3-min interval.

## **Statistical analyses**

Data were reported as mean  $\pm$  SD and percentage of changes from the control diet unless stated otherwise. The main analysis compared the values of each outcome measured at the end of the three isocaloric diets, i.e. values after the MedDiet with and without weight loss vs. values after the control diet. Data were analyzed using the PROC MIXED procedure for repeated measures in SAS (v8.2, Cary, NC). The MIXED model approach allowed us to use all the data available including those from subjects excluded for lack of compliance to the weight loss regimen, while maximizing the study statistical power. The Tukey adjustment in the MIXED model was used to account for multiple comparisons of the 3 diets. The extent to which initial values (on the control diet) modified the change in risk factors in response to the MedDiet with and without weight loss was also investigated using

appropriate interaction terms. When interaction terms were found to be significant, subgroups were created using the median value for the selected parameter to better illustrate this interaction. Correlation analyses were used to examine the contribution of various factors to the metabolic changes associated with the MedDiet in the presence and absence of weight loss. Weight, waist girth, triglycerides (TG), fasting glucose and insulin concentrations and HOMA values were abnormally distributed and were therefore logarithmically transformed prior to statistical analysis. Differences at  $p \leq 0.05$  (two-sided) were considered significant.

## RESULTS

### Characteristics of subjects and compliance

Of the 29 men enrolled in the study, two subjects dropped out. One subject moved and the other quit because he felt the study protocol would be too demanding. One subject was excluded because of a lack of compliance to the dietary regimen. Thus, a total of 26 participants completed the first phase of the study, which aimed at investigating the impact of the MedDiet on CVD risk factors in the absence of weight loss. The characteristics of these 26 participants at screening are shown in **Table 2**. Seven participants were excluded from the study protocol after the 20-week weight loss period because they did not meet the predetermined 5% minimal reduction in body weight to be included in the last phase of the study. The overall compliance to the pre-determined diets during the feeding isocaloric phases of the study calculated from the food check-list in completers was  $98.0 \pm 3.74\%$ .

### Anthropometric measures and cardiovascular risk factors

Anthropometric values and plasma lipids concentrations measured after the control diet and after the MedDiet without and with weight loss are presented in **Table 3**. Relative changes from the control diet are presented in **Figure 1**. Despite our efforts to maintain the participants under weight stable conditions before weight loss, there was on the MedDiet a slight but significant body weight reduction compared to the control diet ( $1.2 \pm 0.9$  kg,  $p = 0.026$ ). Changes in risk factors associated with the MedDiet were independent of these small changes in body weight (not shown). For that reason and for practical purpose, we

will refer to this phase of the MedDiet as the MedDiet in the absence of weight loss throughout the paper. Compared to the control diet, the MedDiet in the absence weight loss led to significant reductions in total plasma cholesterol (C) (-7.1%), LDL-C (-9.3%), apolipoprotein (Apo)-B (-8.8%) and Apo-AI (-3.9%) concentrations and in the total-C/HDL-C ratio (-6.5%, all  $p < 0.04$ ). There was no significant change in any of the other cardiometabolic risk factors following the MedDiet in the absence of major weight loss compared with the control diet.

The 19 participants who complied with the 5% minimal body weight reduction criterion showed a  $10.2\% \pm 2.9\%$  reduction in body weight and an  $8.6 \pm 3.3$  cm reduction in waist circumference after the weight loss and stabilization on the MedDiet for 5 weeks ( $p < 0.001$  for both). The MedDiet combined with this substantial weight loss led to significant reductions in systolic blood pressure (-4.7%), diastolic blood pressure (-7.7%), plasma TG (-18.2%) and fasting glucose (-4.2%) concentrations compared to the control diet (all  $p < 0.001$ ). The MedDiet combined with weight loss also significantly decreased plasma insulin concentrations (-29.9%) and HOMA values (-33.6%, both  $p < 0.001$ ) compared to the control diet. All of these changes following the MedDiet combined with weight loss were significantly greater than those seen with the MedDiet in the absence of weight loss. Finally, the MedDiet with or without weight loss had no impact on plasma HDL-C compared with the control diet.

The mean 10-yr risk of CVD calculated using the Framingham risk score was  $7.3\% \pm 5.1\%$  after the control diet in these men with the MetS. The 10-yr risk of CVD was significantly reduced to  $6.2\% \pm 4.5\%$  after the MedDiet without weight loss ( $p = 0.004$ ) compared to the control diet. The MedDiet combined with weight loss had no further impact on the 10-yr risk of CVD ( $6.3\% \pm 4.3\%$ ).

There was in general no correlation between the change in body weight or waist circumference from the control diet to the MedDiet with weight loss and concurrent changes in cardiometabolic risk factors. When comparing values on the MedDiet only (before vs. after weight loss), there was also no correlation between changes in body weight or waist circumference and changes in risk factors.

There were significant interactions between baseline values and changes in specific risk factors induced by the MedDiet with and without weight loss (**Figure 2**). Participants with arbitrarily elevated plasma TG on the control diet (above the median, 1.55 mmol/L) showed reductions in plasma TG concentrations on the MedDiet even in the absence of weight loss while participants with low plasma TG at baseline did not. The TG response to the MedDiet combined with weight loss was comparable in both groups. Similar interactions were observed for many other risk factors.

## DISCUSSION

To our knowledge, the present study is the first nutritional intervention in which participants have consumed a pre-determined MedDiet under controlled feeding and weight maintaining condition to evaluate the efficacy of the MedDiet in the absence of weight loss. We also believe this is the first time that a study specifically isolates the impact of weight loss from that of the MedDiet on the cardiometabolic risk profile of high risk individuals.

### **MedDiet in the absence of weight loss**

The MedDiet in the absence of weight loss was associated with significant reductions in cholesterol indices, which were paralleled by significant reduction in the calculated 10-yr risk of CVD. These changes in cholesterol indices (7-9% reduction) were similar in magnitude to those observed in a randomized crossover trial that assessed the separate and combined effects of a modified Mediterranean-type diet rich in omega-3 fatty acids (adherence to recommendations) and simvastatin therapy on serum levels of lipids [17]. These results indicate that consumption of the MedDiet is efficacious at modifying LDL-related risk factors, even in the absence of weight loss. The 5-week intervention on the MedDiet in the present study is likely to reflect long term effects as this duration has been shown to be sufficient to induce significant changes in most metabolic risk factors [18, 19].

The impact of the MedDiet on features of the MetS in the absence of clinically meaningful change in body weight has been less consistent in the literature. Plasma HDL-C concentrations have been shown to be reduced by adherence to a modified MedDiet [17] while Babio *et al* have also shown that the odds ratio of having low HDL-C and

hypertriglyceridemia were 47% and 54% lower in participants belonging to the highest quartile of adherence to the MedDiet than those in the lowest quartile [20]. These results are not consistent with our own observations, according to which feeding the MedDiet with or without weight loss is actually inefficient at modifying HDL-C levels. However, the lack of change in plasma HDL-C does not necessarily imply that there was no change in HDL functionality with the MedDiet. In our study, plasma insulin concentrations and HOMA values were reduced by approximately 12-15% with the MedDiet in the absence of weight loss but these changes were not significant due to large inter-individual differences in the response to the diet. However, the magnitude of these changes was similar to those induced by the MedDiet in previous studies [17]. In the present study, consumption of the MedDiet in the absence of weight loss had no impact on blood pressure and the prevalence of the MetS in men was unchanged when the MedDiet is not accompanied by weight loss (not shown).

On the other hand, consumption of the MedDiet even in the absence of weight loss led to important cardiometabolic benefits among men with the MetS who had a the more deteriorated metabolic profile at baseline (Figure 2). According to this, consumption of the MedDiet without concomitant weight loss represents an effective dietary approach for the cardiometabolic risk management particularly among patients with a more deteriorated risk profile.

### **MedDiet and weight loss**

The present study was also specifically designed to investigate the impact of the MedDiet in combination with important body weight and waist circumference reductions. Consuming the MedDiet along with a clinically meaningful reduction in body weight (10%) significantly improved all aspects of the MetS, apart for HDL-C. These improvements are consistent with those reported from weight loss studies [5]. The prevalence of the MetS in the present study was also reduced by more than half when consumption of the MedDiet was accompanied with weight loss (not shown). These results are consistent with those obtain by Esposito *et al*, who have shown that the adherence to a

MedDiet was associated with a 48% net reduction in the prevalence of the MetS after 2 years [21].

Interestingly, the magnitude of the reductions in risk factors such as plasma TG concentrations with weight loss while on the MedDiet was greater than the predicted value based on data from a previously published meta-analysis [22]. Our data also showed that there was no correlation between changes in body weight or waist circumference while on the MedDiet and changes in most of the variables associated with the MetS, suggesting that the magnitude of the body weight reduction in addition to the effect of the MedDiet does not predict the magnitude of the concurrent metabolic changes. Shai *et al* [23] reported observations that were relatively similar in a 2-year trial with a restricted-calorie MedDiet. In their study, despite the achievement of a maximal weight loss at 6 month and partial weight rebound thereafter, significant improvements in levels of cardiometabolic risk factors such as HDL-C and LDL-C were observed during the 7 to 24-month weight maintenance period [23]. The study by Esposito *et al* [21] also suggested that a significant proportion of the long term cardiometabolic benefit attributable to consumption of the MedDiet was independent of body weight fluctuation.

In summary, our controlled feeding study indicates that the MedDiet in the absence of weight loss leads to significant reduction only in plasma and LDL-cholesterol concentrations and consequently on the 10-yr risk of CVD. Although weight loss appears to be required for the MedDiet to modify the cardiometabolic risk factors associated with the MetS, the magnitude of weight loss did not predict the degree of improvement of these factors. Participants with the most deteriorated risk profile also benefited significantly from the MedDiet even in the absence of weight loss. From a clinical perspective, this suggests that with the MedDiet, only a small reduction in body weight is required to induce beneficial changes in features of the MetS. Thus, the adoption of the MedDiet may be recommended for effective management of the MetS and its related risk of CVD.

**Acknowledgements**

We are thankful to Provigo-Loblaws which provided the foods through their support of the Chair in Nutrition and Cardiovascular Health. We also thank the nurses and the staff of the metabolic kitchen from the Institute of Nutraceuticals and Functional Foods of Laval University. We also express our gratitude to the participants, without whom the study would not have been possible.

BL, PC and SD have designed and obtained funding for this study. PC was responsible for the screening and medical supervision of the study participants. AC coordinated the clinical study with the collaboration of CR. CR performed statistical analyses, analyzed the data and wrote the manuscript, which was reviewed critically by all authors. The study was supported by the Canadian Institutes for Health Research (CIHR MOP-68866). BL is a Canada Research Chair in Nutrition and Cardiovascular Health.

**Identification of potential conflict of interests**

Authors report no conflict of interest in relation with this study.

**REFERENCE LIST**

- [1] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
- [2] Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2002;287:356-9.
- [3] Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812-9.
- [4] Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:2486-97.
- [5] Case CC, Jones PH, Nelson K, O'Brian Smith E, Ballantyne CM. Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:407-14.
- [6] Lofgren IE, Herron KL, West KL, Zern TL, Brownbill RA, Ilich JZ, et al. Weight loss favorably modifies anthropometrics and reverses the metabolic syndrome in premenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2005;24:486-93.
- [7] Meydani M. A Mediterranean-style diet and metabolic syndrome. *Nutr Rev* 2005;63:312-4.
- [8] Panagiotakos DB, Polychronopoulos E. The role of Mediterranean diet in the epidemiology of metabolic syndrome; converting epidemiology to clinical practice. *Lipids Health Dis* 2005;4:7.
- [9] Gray-Donald K, Jacobs-Starkey L, Johnson-Down L. Food habits of Canadians: reduction in fat intake over a generation. *Can J Public Health* 2000;91:381-5.
- [10] Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85-151.

- [11] The Mediterranean Diet: Constituents and Health Promotion. Boca Raton, FL: CRC Press, 2001.
- [12] Albers JJ, Warnick GR, Wiebe D, King P, Steiner P, Smith L, et al. Multi-laboratory comparison of three heparin-Mn<sup>2+</sup> precipitation procedures for estimating cholesterol in high-density lipoprotein. *Clin Chem* 1978;24:853-6.
- [13] Burstein M, Samaille J. [On a rapid determination of the cholesterol bound to the serum alpha- and beta-lipoproteins.]. *Clin Chim Acta* 1960;5:609.
- [14] Couillard C, Despres JP, Lamarche B, Bergeron J, Gagnon J, Leon AS, et al. 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.
- [15] Moorjani S, Dupont A, Labrie F, Lupien PJ, Brun D, Gagne C, et al. Increase in plasma high-density lipoprotein concentration following complete androgen blockage in men with prostatic carcinoma. *Metabolism* 1987;36:244-50.
- [16] T L, A R, R M. The Airlie (VA) consensus conference. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988.39-80.
- [17] Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Ronnema T. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: a randomized controlled trial. *Jama* 2002;287:598-605.
- [18] Beaulieu-Rondeau E, Gascon A, Bergeron J, Jacques H. Plasma lipids and lipoproteins in hypercholesterolemic men fed a lipid-lowering diet containing lean beef, lean fish, or poultry. *Am J Clin Nutr* 2003;77:587-93.
- [19] Binkoski AE, Kris-Etherton PM, Wilson TA, Mountain ML, Nicolosi RJ. Balance of unsaturated fatty acids is important to a cholesterol-lowering diet: comparison of mid-oleic sunflower oil and olive oil on cardiovascular disease risk factors. *J Am Diet Assoc* 2005;105:1080-6.
- [20] Babio N, Bullo M, Basora J, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Ballart J, Marquez-Sandoval F, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009.

- [21] Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama* 2004;292:1440-6.
- [22] Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320-8.
- [23] Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.

Table 1

Mean nutritional composition of the control diet and the Mediterranean diet in the absence of weight loss and after weight loss<sup>a</sup>

Nutrients	MedDiet <sup>b</sup>	
	No weight loss	With weight loss
<b>Energy</b>	3169.6 ± 443.4	2865.4 ± 390.2
<b>Lipids (%)</b>	32.0	32.0
SFA (%)	6.7	6.7
MUFA (%)	18.1	18.1
PUFA (%)	4.7	4.7
TFA (%)	0.3	0.3
<b>Carbohydrates (%)</b>	50.0	50.0
<b>Proteins (%)</b>	17.0	17.0
<b>Alcohol (%)</b>	5.0	5.0
<b>Lipids (g/d)</b>	112.7 ± 15.8	101.9 ± 13.9
SFA (g/d)	23.7 ± 3.3	21.4 ± 2.9
MUFA (g/d)	63.8 ± 8.9	57.7 ± 7.9
PUFA (g/d)	16.7 ± 2.3	15.1 ± 2.06
TFA (g/d)	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.1
<b>Cholesterol (mg/d)</b>	367.3 ± 51.4	332.0 ± 45.2
<b>Carbohydrates (g/d)</b>	396.4 ± 55.5	358.4 ± 48.8
<b>Total fibers (g/d)</b>	53.6 ± 7.5	48.4 ± 6.6
<b>Soluble Dietary Fiber (g/d)</b>	15.4 ± 2.2	13.9 ± 1.9
<b>Proteins (g/d)</b>	134.7 ± 18.8	121.8 ± 16.6
<b>Alcohol (g/d)</b>	22.7 ± 3.2	20.5 ± 2.8
<b>Sodium (mg/d)</b>	3852.6 ± 538.9	3482.9 ± 474.2

<sup>a</sup> SFA, saturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids; TFA, trans fatty acids;

<sup>b</sup> Values are presented as mean ± SD

**Table 2.****Physical characteristics and plasma lipid profile of the 26 subjects at screening**

<b>Variable</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SD<sup>a</sup></b>
<b>Age (yrs)</b>	49.4 $\pm$ 11.6
<b>Weight (kg)</b>	98.3 $\pm$ 17.6
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32.4 $\pm$ 5.1
<b>Waist circumference (cm)</b>	110.9 $\pm$ 11.1
<b>Systolic BP (mm Hg)</b>	123.8 $\pm$ 10.1
<b>Diastolic BP (mm Hg)</b>	82.1 $\pm$ 6.6
<b>Total-C (mmol/l)</b>	5.30 $\pm$ 1.22
<b>LDL-C (mmol/l)</b>	3.34 $\pm$ 1.05
<b>HDL-C (mmol/l)</b>	1.04 $\pm$ 0.29
<b>Triacylglycerol (mmol/l)</b>	2.00 $\pm$ 0.82
<b>Fasting glucose (mmol/l)</b>	5.66 $\pm$ 0.49
<b>MetS (%)</b>	100

<sup>a</sup> SD, standard deviation; BP, blood pressure; C, cholesterol; MetS, metabolic syndrome

Table 3

Body-composition variables and plasma lipids concentrations at the end of each experimental diet<sup>a</sup>

Variable	Control diet <sup>b</sup>		MedDiet <sup>b</sup>		P <sup>c</sup>
	(n=26)	No weight loss (n =26)	With weight loss (n =19)		
Weight (kg) <sup>c</sup>	98.4 ± 18.3	97.2 ± 18.3 <sup>c</sup>	89.4 ± 18.2 <sup>c,d</sup>		<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>c</sup>	32.4 ± 5.3	32.0 ± 5.3 <sup>c</sup>	29.9 ± 5.2 <sup>c,d</sup>		<0.001
Waist girth (cm) <sup>c</sup>	111.5 ± 12.0	110.9 ± 11.7	104.3 ± 13.4 <sup>c,d</sup>		<0.001
Hip circumference (cm) <sup>c</sup>	109.8 ± 9.4	108.6 ± 9.7	104.9 ± 9.2 <sup>c,d</sup>		<0.001
WHR	1.01 ± 0.05	1.02 ± 0.05	0.99 ± 0.06 <sup>c,d</sup>		0.001
Systolic BP (mm Hg)	118.4 ± 9.3	115.9 ± 10.1	112.8 ± 9.1 <sup>c,d</sup>		<0.001
Diastolic BP (mm Hg)	78.8 ± 9.2	76.8 ± 8.2	72.7 ± 7.2 <sup>c,d</sup>		<0.001
Total-C (mmol/L)	5.00 ± 1.10	4.64 ± 1.05 <sup>c</sup>	4.58 ± 0.97 <sup>c</sup>		<0.001
LDL-C (mmol/L)	3.66 ± 1.01	3.32 ± 0.94 <sup>c</sup>	3.29 ± 0.83 <sup>c</sup>		<0.001
HDL-C (mmol/L)	0.91 ± 0.20	0.91 ± 0.19	0.93 ± 0.22		0.07
Ratio C/HDL-C (mmol/L)	5.58 ± 0.98	5.21 ± 1.12 <sup>c</sup>	5.05 ± 1.04 <sup>c,d</sup>		<0.001
Triacylglycerol (mmol/l) <sup>c</sup>	1.69 ± 0.57	1.67 ± 0.54	1.38 ± 0.49 <sup>c,d</sup>		0.001
Apo-AI (g/L)	1.24 ± 0.17	1.20 ± 0.16 <sup>c</sup>	1.20 ± 0.16		0.04
Apo-B (g/L)	1.06 ± 0.24	0.96 ± 0.23 <sup>c</sup>	0.94 ± 0.20 <sup>c,d</sup>		<0.001
Fasting glucose (mmol/L) <sup>c</sup>	6.08 ± 0.41	6.03 ± 0.42	5.83 ± 0.40 <sup>c,d</sup>		<0.001
Fasting insulin (pmol/L) <sup>c</sup>	152.2 ± 83.0	131.5 ± 59.3	106.6 ± 50.2 <sup>c,d</sup>		<0.001
HOMA <sup>c</sup>	41.2 ± 22.4	35.1 ± 15.7	27.4 ± 12.2 <sup>c,d</sup>		<0.001

<sup>a</sup> Apo, apolipoprotein; BMI, body mass index; BP, blood pressure; C, cholesterol; HOMA = (insulin x glucose)/22.5; WHR, waist hip ratio.

<sup>b</sup> Values are presented as mean  $\pm$  SD. Analyses presented here are based on the PROC MIXED procedure in SAS. The PROC MIXED is based on a likelihood-based estimation method and allows for inclusion in the analysis of participants with missing data.

<sup>c</sup> Significantly different from the control diet,  $p < 0.05$ .

<sup>d</sup> Significantly different from the Mediterranean diet in the absence of weight loss,  $p < 0.05$ .

<sup>e</sup> Analysis was performed on log-transformed values.

<sup>f</sup>  $P$  value from the main effect of diet in the Mixed model.

**FIGURE LEGEND**

**Figure 1:** Percentage change from the values measured after the control diet. <sup>a</sup> Statistically significant change on the MedDiet without weight loss compared to the control diet ( $p < 0.05$ ). <sup>b</sup> Statistically significant change on the MedDiet with weight loss compared to the control diet ( $p < 0.05$ ). BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; C, cholesterol; TG, triglycerides; HOMA = (insulin x glucose)/22.5.

**Figure 2:** Interactions between baseline values for specific cardiovascular factors and their respective response to the MedDiet in the presence and absence of weight loss. The median value for each risk factor measured after the control diet was used to arbitrarily categorize individuals with high or low levels at baseline. Median baseline values for diastolic blood pressure (DBP) = 80.3 mmHg, triglycerides (TG) = 1.55 mmol/L, fasting insulin = 131pmol/L and HOMA = 35.2. The  $P$  value for the interaction was obtained from the corresponding interactions terms in the Mixed model, using each variable as a continuous variable. HOMA = (fasting insulin x fasting glucose)/22.5.

Figure 1

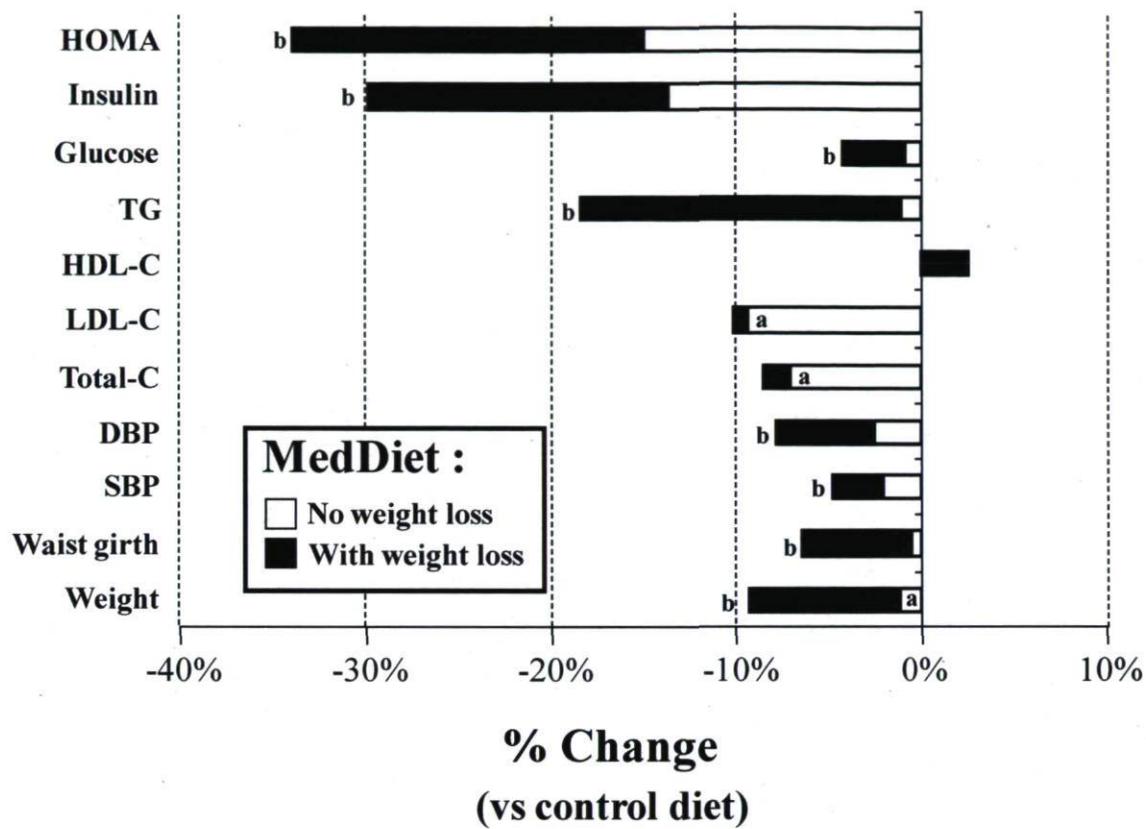
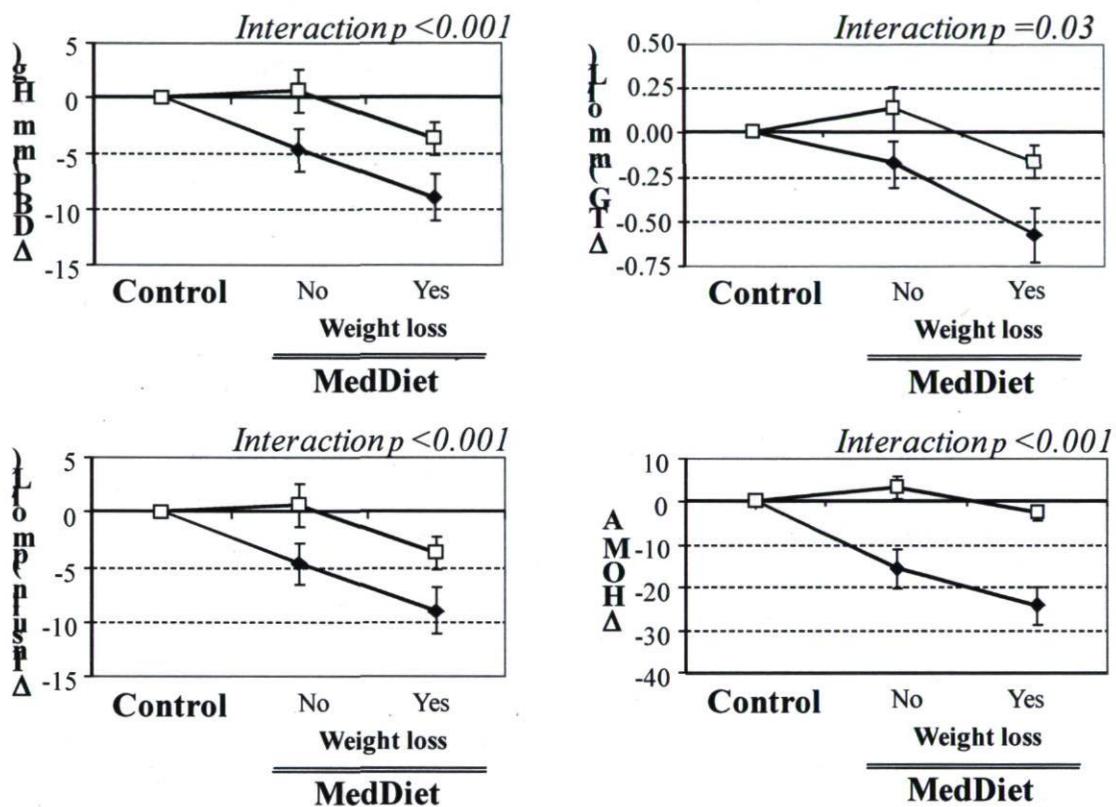


Figure 2

Baseline levels : —□— Low —◆— High



## APPENDIX

## Seven-day cyclic menu of the control diet

Meals	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday	Sunday
<b>Breakfast</b>	Bagel	Muffin (blueberry)	Cereal (oats)	Bagel +butter	Grilled cheese sandwich	English Muffin with eggs	Toast + butter
	Peanut butter		Almonds	Peanut butter			Cretons
	Milk	Yogurt (vanilla)	Milk	Yogurt (vanilla)			Yogurt (fruits)
	Fruit salad			Orange juice	Orange juice	Orange juice	Orange juice
<b>Lunch</b>	Meatloaf with tomato sauce	Chili con carne	Ham sandwich	Tuna pasta	Chinese chicken rice	Bolognese spaghetti	Shepherd's pie
	Carrots & rutabaga	White rice	Vegetable juice			Garlic bread	ketchup
	Smashed potatoes	Bread					
	Chômeur pudding	Apple & raisin cake	Chocolat chip cookies	Fruit cake	Date square	Yogurt (vanilla)	Blueberry pudding
<b>Dinner</b>	Chicken pie	Grilled chicken	Beef saute	Mexican pie	Pizza	BBQ Chicken	Mushrooms chicken
	Coleslaw	Peppers		Tomato + cucumber salad	Cesar salad	Green peas + carrots	Rice
		Garlic pasta milk	White rice			Potatoes	Broccoli
	Raspberry cake	Pear crumble	Almond & orange cake	Cheesecake	Brownie	Bread + margarine	Sugar pie
<b>Red wine with each dinner of the week</b>							

**Seven-day cyclic menu of the MedDiet**

Meals	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday	Sunday
<b>Breakfast</b>	MÜSLIX Cereal	Whole grain bread	Bran muffin	MÜSLIX Cereal	Muffin (bran & raisins)	Bread (whole grains)	Bread (whole grains)
	Plain Yogurt	Cottage cheese	Plain Yogurt	Plain Yogurt	Plain Yogurt	Cottage cheese	Omelet
	Cantaloupe	Oranges	Strawberries & mango	Dates	Raspberries & blueberries	Melon	Grapefruit
<b>Lunch</b>	Almonds	Almonds	Pistachios	Almonds		Marmalade + margarine	Jalsberg cheese
	Shrimp rice	Moussaka	Lemon chicken	Cod with grilled tomatoes	Frittata	Soup (white kidney beans)	Mushroom & Almond chicken
	Greek Salad	Green salad + vinaigrette	Leek soup	Asparagus & oranges salad	Couscous salad	Quinoa salad	Artichoke salad
		Wheat Baguette	Peppers, zucchini and brown rice	Vegetables Couscous	Vegetable soup and bread	Bread (whole grains)	Green beans and brown rice
	Red grapes	Dried Fruits	Fruit Salad	Almond cake	Green grapes	Fruit Salad	Honeydew melon
<b>Dinner</b>	Chicken cacciatore and broccoli	Trout and green beans	Greek Tilapia grilled peppers	Pasta Primavera	Tuna pasta	Chicken with vegetables	Chick pea & vegetable couscous
	Butternut squash soup	Vegetable salad	Spinach salad	White kidney bean salad	Broccoli & cauliflower salad	Cheese & nut salad	Tomato & pepper soup
	Potatoes	Mushroom Risotto	Bulgur				
	Fruit Salad	Melon	Green grapes	Oranges	Dates	Cantaloupe	Baklava
<b>Red wine with each dinner of the week</b>							

## CHAPITRE IV :

### CONCLUSION

L'étude d'intervention clinique réalisée dans le cadre de ce projet avait pour objectif d'évaluer l'effet de la diète méditerranéenne (DietMed), avec et sans perte de poids, sur les facteurs de risque associés au syndrome métabolique (SMet). Dans cette étude, vingt-six hommes adultes ont consommé pendant cinq semaines une diète témoin de type nord-américaine suivi de la DietMed pour une même durée et ce, dans des conditions isocaloriques pour maintenir leur poids stable. Ils ont ensuite effectué une phase de perte de poids de 20 semaines, suivi de cinq semaines supplémentaires de consommation de la DietMed en conditions isocaloriques afin de stabiliser leur poids. La première hypothèse de cette étude précisait que la consommation de la DietMed, même en absence d'une perte de poids, permettrait d'améliorer les composantes du SMet. La deuxième hypothèse suggérait que la perte de poids amplifierait les effets bénéfiques de la DietMed sur les composantes du SMet.

Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude ont permis de confirmer nos hypothèses, mais en partie seulement. En effet, la DietMed, sans perte de poids, a entraîné une amélioration significative de certains facteurs de risque traditionnels des MCV dont les concentrations plasmatiques de C-total, de LDL-C, de l'Apo B, de même que le ratio C-total/HDL-C, ce qui était associé à une réduction du risque de MCV selon l'équation de Framingham. Ces changements étaient similaires en amplitude à ceux observés dans une étude randomisée en chassé-croisé, laquelle a évalué l'effet individuel et combiné d'une DietMed riche en oméga-3 et d'une statine sur les lipides sanguins [225]. Toutefois, l'ensemble des composantes du SMet n'a pas été amélioré par la DietMed sans perte de poids et la perte de poids semblait nécessaire pour que la DietMed améliore les principaux facteurs de risque traditionnels associés au SMet comme la tension artérielle, les TG, l'insulinémie et la glycémie à jeun. Par ailleurs, des analyses subséquentes ont démontré

que les individus métaboliquement plus détériorés au départ bénéficiaient davantage des effets de la DietMed et ce, sans perte de poids. Des interactions significatives ont été observées pour plusieurs facteurs de risque associés au SMet, notamment pour la tension systolique et diastolique, les TG, la glycémie à jeun, l'insulinémie à jeun et la valeur du HOMA. Par exemple, chez les individus qui ont des valeurs élevées de TG au départ, la DietMed sans perte de poids réduit de façon significative ce facteur de risque. Une autre étude a rapporté des résultats comparables en démontrant que des sujets obèses métaboliquement détériorés améliorent davantage leur concentration de lipides plasmatiques que les obèses non détériorés et ce, en réponse à une perte de poids et une restriction calorique [161]. Par contre, certaines de nos analyses ont démontré que l'amplitude de la perte de poids ne prédisait pas l'amélioration des composantes du SMet avec la perte de poids sur la DietMed. Ces résultats indiquent donc que ce ne sont pas les individus qui ont perdu le plus de poids ou de circonférence de la taille qui ont amélioré le plus leur profil de risque cardiovasculaire. Par conséquent, il est possible de conclure que la DietMed combinée à une légère perte de poids améliore la plupart des aspects du SMet.

Soulignons que dans la plupart des études l'adhésion à la DietMed est souvent associée à une perte de poids [12]. Toutefois, notre étude est la première à démontrer l'efficacité de la DietMed dans des conditions contrôlées en absence de perte de poids. De plus, elle est la première à démontrer le niveau d'amplification de la perte de poids sur les effets bénéfiques de la DietMed associés au profil de risque cardiometabolique chez des hommes à haut risque de MCV. À la lumière de ces nouvelles connaissances, nous pouvons donc affirmer que la DietMed est efficace pour réduire les facteurs de risque des MCV et ce, indépendamment de l'amplitude de la perte de poids chez des hommes à haut risque de MCV. En effet, notre étude a démontré que ce ne sont pas les individus qui perdaient le plus de poids qui s'amélioraient le plus. De plus, bien que la DietMed sans perte de poids améliore seulement les concentrations de C-total et de LDL-C chez tous les individus, elle influence positivement les autres facteurs de risque traditionnels des MCV chez les individus métaboliquement détériorés et ce, même en absence de perte de poids.

Dans notre étude, l'équation de Framingham a démontré que la DietMed sans perte de poids entraînait une réduction significative du risque de MCV sur 10 ans, alors que la

DietMed combinée à une perte de poids ne permettait pas d'améliorer davantage le risque de MCV sur la même période. Rappelons que l'équation de Framingham tient compte de l'âge, du sexe, du statut de tabagisme, du C-total, du HDL-C et de la tension systolique, mais non du poids. Par conséquent, puisque notre étude a démontré que la DietMed sans perte de poids améliorait les concentrations de cholestérol plasmatique, il est normal que la DietMed réduise le risque de MCV évalué par cette équation. Il est aussi normal que le risque de MCV sur 10 ans soit demeuré stable, même après la perte de poids, puisque la DietMed combinée à la perte de poids n'a pas permis d'améliorer davantage les concentrations de cholestérol plasmatique. À l'inverse, la prévalence du SMet a diminué uniquement lorsque la DietMed était combinée à la perte de poids. Cette observation s'explique par le fait que les critères diagnostics du SMet ne sont pas les mêmes que ceux inclus dans l'équation de Framingham. En effet, le SMet inclut le critère de la circonférence de la taille qui n'a pas changé avec la DietMed sans perte de poids. De plus, la définition du SMet ne tient pas compte du C-total et du LDL-C, mais plutôt du HDL-C, lequel n'a pas été modifié dans notre étude chez les participants consommant la DietMed avec ou sans perte de poids. Ce résultat permettrait d'expliquer en partie pourquoi la prévalence du SMet n'a pas diminué avec la DietMed sans perte de poids, alors qu'elle a diminuée de près de 50% avec la DietMed combinée à la perte de poids. D'ailleurs, ces résultats confirment ceux obtenus par Esposito *et al.* [12] qui ont observé une diminution de 48% en 2 ans de la prévalence du SMet dans le groupe d'intervention sur la DietMed qui avait perdu du poids ( $-4,0 \pm 1,1$  kg).

La perte de poids est reconnue pour améliorer la plupart des facteurs de risque des MCV associés au SMet, mais elle demeure une intervention difficile à atteindre et surtout à maintenir à long terme chez la plupart des individus [162]. Par contre, une modification du régime alimentaire de ces individus est souvent plus facile à envisager et à adopter à long terme que des diètes restrictives de perte de poids. En effet, bien que les diètes restrictives mènent à une perte de poids au début, la fin du régime se solde généralement par une reprise du poids perdu lorsque les individus reviennent à leurs anciennes habitudes alimentaires. Si, au-delà de la restriction calorique, les habitudes alimentaires des individus sont changées, la perte de poids sera généralement plus lente au début, mais plus stable à long terme. Dans le cas de la DietMed, elle présente certains avantages qui facilitent son

adhésion, notamment au niveau de son attrait chez la population à la recherche de nouvelles saveurs culinaires et de bénéfiques pour la santé, de la variété des mets qui la compose, de la faible densité énergétique des mets qui permet la consommation d'un volume important d'aliments. D'ailleurs, la DietMed est généralement considérée comme une diète non restrictive, bien qu'elle favorise une perte de poids, puisqu'elle mise davantage sur la qualité des aliments et sur la proportion des groupes d'aliments consommés. De plus, certaines études ont démontré que ce mode d'alimentation pouvait être adopté sur une longue période, confirmant qu'il s'agit d'une diète non restrictive qui peut être maintenue à long terme et dont les effets bénéfiques sur la santé peuvent être prolongés [217, 218]. En fait, la DietMed est un mode de vie, et non une diète ayant un début et une fin.

La DietMed représente donc un outil de choix pour venir en aide aux personnes souffrant du SMet. Recommander aux gens, la DietMed permettrait de diminuer l'emphase sur la perte de poids qui est souvent une source de stress pour le patient obèse, et de viser plutôt des changements d'habitudes alimentaires. Puisque l'adhésion à la DietMed entraîne généralement une perte de poids en raison de sa faible densité énergétique, les effets bénéfiques de la DietMed sur la santé devraient être amplifiés. Les résultats de notre étude permettent donc de fournir des arguments supplémentaires pour recommander la DietMed comme la stratégie nutritionnelle la plus susceptible de réduire les maladies coronariennes chez une population à risque élevé de MCV et souffrant du SMet, et ce au-delà de la perte de poids. D'ailleurs, la DietMed devrait être recommandée en clinique par les nutritionnistes autant pour la prévention primaire que secondaire des MCV étant donné qu'elle prévient le gain de poids et/ou favorise une perte de poids, qu'elle diminue les concentrations de cholestérol plasmatique chez la majorité des individus (un puissant facteur de risque des MCV), qu'elle améliore les autres facteurs de risque des MCV lorsque les individus sont métaboliquement détériorés, et qu'elle prévient l'apparition d'un deuxième événement de MCV [217, 218].

La présente étude s'est limitée à évaluer l'effet de la DietMed chez des hommes à haut risque de MCV souffrant du SMet, avec et sans perte de poids, sur les facteurs de risque traditionnels des MCV et sur certains facteurs de risque moins traditionnels des MCV tels l'Apo B et l'Apo AI. Toutefois, il serait intéressant d'évaluer l'effet de la DietMed, avec et

sans perte de poids, sur d'autres facteurs de risque non traditionnels des MCV, de même que sur le métabolisme des lipoprotéines et les comportements alimentaires. D'ailleurs, les données recueillies dans le cadre de ce projet permettront, éventuellement, de préciser les effets de la DietMed sur la taille des particules LDL et HDL, sur l'inflammation (ex : CRP, IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ ), sur les adipokines (ex : adiponectine, leptine), sur l'oxydation (ex : LDL-ox), sur la fonction endothéliale (ex : VCAM, ICAM, E-sélectine) et sur les marqueurs de l'homéostasie du cholestérol (ex :  $\beta$ -sitostérol, lathostérol). De plus, les cinétiques réalisées lors de cette étude d'intervention nutritionnelle devraient permettre de mieux comprendre les effets de la DietMed sur le métabolisme, incluant le taux de production et de catabolisme de la protéine C-réactive ainsi que ceux de plusieurs apolipoprotéines (Apo B, Apo AI, Apo CIII). D'autre part, les données récoltées au cours de cette étude permettront également d'évaluer ultérieurement les comportements alimentaires (restriction, désinhibition et susceptibilité à la faim) des participants au cours de l'étude, ce qui permettra entre autres de vérifier si la DietMed entraîne des niveaux de restriction moindre que les diètes traditionnelles.

En conclusion, l'interprétation de l'ensemble des résultats de cette étude permettra, dans le cadre de travaux futurs, de mieux comprendre les mécanismes responsables des effets bénéfiques de la DietMed sur les caractéristiques dyslipidémiques du SMet chez des hommes adultes, avec et sans perte de poids. En effet, bien que les résultats présentés dans ce mémoire aient démontré que la DietMed améliorait certains facteurs de risque traditionnels des MCV (C-total, LDL-C et C-total/HDL-C) et ce, particulièrement chez les gens métaboliquement détériorés au départ, il semble que l'effet bénéfique de la DietMed sur le profil de risque cardiovasculaire passerait également par l'amélioration de d'autres facteurs de risque moins traditionnels des MCV. La poursuite des travaux par l'analyse des données recueillies dans le cadre de cette étude permettra donc de valider cette observation.

## RÉFÉRENCES DES CHAPITRES I, II ET IV

- [1] Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2002;287:356-9.
- [2] Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812-9.
- [3] Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:2486-97.
- [4] Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med* 2002;113 Suppl 9B:25S-9S.
- [5] Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-6.
- [6] Reaven GM. Diet and Syndrome X. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:503-7.
- [7] Case CC, Jones PH, Nelson K, O'Brian Smith E, Ballantyne CM. Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:407-14.
- [8] Lofgren IE, Herron KL, West KL, Zern TL, Brownbill RA, Ilich JZ, et al. Weight loss favorably modifies anthropometrics and reverses the metabolic syndrome in premenopausal women. *J Am Coll Nutr* 2005;24:486-93.
- [9] Davy BM, Melby CL. The effect of fiber-rich carbohydrates on features of Syndrome X. *J Am Diet Assoc* 2003;103:86-96.
- [10] Wirfalt E, Hedblad B, Gullberg B, Mattisson I, Andren C, Rosander U, et al. Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmo Diet and Cancer cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154:1150-9.

- [11] Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-608.
- [12] Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama* 2004;292:1440-6.
- [13] Aude YW, Mego P, Mehta JL. Metabolic syndrome: dietary interventions. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:473-9.
- [14] Meydani M. A Mediterranean-style diet and metabolic syndrome. *Nutr Rev* 2005;63:312-4.
- [15] Panagiotakos DB, Polychronopoulos E. The role of Mediterranean diet in the epidemiology of metabolic syndrome; converting epidemiology to clinical practice. *Lipids Health Dis* 2005;4:7.
- [16] DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
- [17] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- [18] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, 1999.
- [19] Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7.
- [20] Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-8.
- [21] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.

- [22] Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157-63.
- [23] Mosca L, Edelman D, Mochari H, Christian AH, Paultre F, Pollin I. Waist circumference predicts cardiometabolic and global Framingham risk among women screened during National Woman's Heart Day. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:24-34.
- [24] Onat A, Uyarel H, Hergenc G, Karabulut A, Albayrak S, Can G. Determinants and definition of abdominal obesity as related to risk of diabetes, metabolic syndrome and coronary disease in Turkish men: a prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2007;191:182-90.
- [25] Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
- [26] Ardern CI, Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R. Discrimination of health risk by combined body mass index and waist circumference. *Obes Res* 2003;11:135-42.
- [27] Anand SS, Yi Q, Gerstein H, Lonn E, Jacobs R, Vuksan V, et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:420-5.
- [28] Tjepkema M. Measured obesity. Adult obesity in Canada: measured height and weight. *Nutrition: findings from the Canadian community health survey: Statistics Canada, 2004.*
- [29] Statistics Canada. Annual Demographic Statistics 2005. Division Demography, 2006.
- [30] Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- [31] Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Jama* 1986;256:2823-8.
- [32] Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:879-87.

- [33] Bonora E, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M, et al. Impaired glucose tolerance, Type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia* 2000;43:156-64.
- [34] Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Rungger G, Egger G, Bonora E, et al. Distinct risk profiles of early and advanced atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:529-37.
- [35] Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Jama* 1979;241:2035-8.
- [36] Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, Finucane FF, Madans JH, Brock DB. Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol* 1988;128:389-401.
- [37] Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, Beauchamp NJ, O'Leary DH, Savage PJ. Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:823-9.
- [38] Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991;151:1141-7.
- [39] Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
- [40] Wei M, Gaskill SP, Haffner SM, Stern MP. Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21:1167-72.
- [41] de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:756-61.
- [42] Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21:1138-45.
- [43] Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.

- [44] Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of european prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *Bmj* 2001;322:15-8.
- [45] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- [46] Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH. Diabetes incidence in Pima indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol* 1981;113:144-56.
- [47] Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *Jama* 1978;240:1607-10.
- [48] Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67:968-77.
- [49] Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322:882-9.
- [50] Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjostrom L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1257-61.
- [51] Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1401-4.
- [52] Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14:1132-43.

- [53] Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985;34:1055-8.
- [54] Bonora E. Relationship between regional fat distribution and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S32-5.
- [55] Bonora E, Del Prato S, Bonadonna RC, Gulli G, Solini A, Shank ML, et al. Total body fat content and fat topography are associated differently with in vivo glucose metabolism in nonobese and obese nondiabetic women. *Diabetes* 1992;41:1151-9.
- [56] Bonora E, Zenere M, Branzi P, Bagnani M, Maggiulli L, Tosi F, et al. Influence of body fat and its regional localization on risk factors for atherosclerosis in young men. *Am J Epidemiol* 1992;135:1271-8.
- [57] Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-8.
- [58] Bonora E, Micciolo R, Ghiatas AA, Lancaster JL, Alyassin A, Muggeo M, et al. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism* 1995;44:1617-25.
- [59] Seidell JC, Oosterlee A, Thijssen MA, Burema J, Deurenberg P, Hautvast JG, et al. Assessment of intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat: relation between anthropometry and computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1987;45:7-13.
- [60] Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2000;23:465-71.
- [61] Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, Chen KW, Leonetti DL, Newell-Morris L, et al. Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:1808-12.
- [62] Gotto AM, Jr. Triglyceride: the forgotten risk factor. *Circulation* 1998;97:1027-8.

- [63] Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
- [64] Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: the Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1252-7.
- [65] Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation* 2001;104:2892-7.
- [66] Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol* 1992;70:733-7.
- [67] Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003;115 Suppl 8A:24S-8S.
- [68] Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi G, Pazzucconi F, Calabresi L, et al. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1819-28.
- [69] Halle M, Berg A, Baumstark MW, Konig D, Huonker M, Keul J. Influence of mild to moderately elevated triglycerides on low density lipoprotein subfraction concentration and composition in healthy men with low high density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 1999;143:185-92.
- [70] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- [71] Lamarche B, Lemieux I, Despres JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999;25:199-211.

- [72] Lamarche B, St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Dagenais GR, Despres JP. A prospective, population-based study of low density lipoprotein particle size as a risk factor for ischemic heart disease in men. *Can J Cardiol* 2001;17:859-65.
- [73] Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102:179-84.
- [74] Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *Jama* 1986;256:2835-8.
- [75] Jacobs DR, Jr., Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990;131:32-47.
- [76] Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991;325:373-81.
- [77] Bonora E, Targher G, Branzi P, Zenere M, Saggiani F, Zenti MG, et al. Cardiovascular risk profile in 38-year and 18-year-old men. Contribution of body fat content and regional fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:28-36.
- [78] Bonora E, Willeit J, Kiechl S, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna R, et al. U-shaped and J-shaped relationships between serum insulin and coronary heart disease in the general population. The Bruneck Study. *Diabetes Care* 1998;21:221-30.
- [79] Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005;96:1221-32.
- [80] Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Hama S, et al. The double jeopardy of HDL. *Ann Med* 2005;37:173-8.
- [81] He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J* 1999;138:211-9.

- [82] Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol* 1971;27:335-46.
- [83] O'Donnell CJ, Kannel WB. Cardiovascular risks of hypertension: lessons from observational studies. *J Hypertens Suppl* 1998;16:S3-7.
- [84] Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, Wentworth DN, McDonald RH, Smith WM. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1988;77:504-14.
- [85] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
- [86] Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
- [87] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- [88] Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, et al. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1283-9.
- [89] Byrne CD, Maison P, Halsall D, Martensz N, Hales CN, Wareham NJ. Cross-sectional but not longitudinal associations between non-esterified fatty acid levels and glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome. *Diabet Med* 1999;16:1007-15.
- [90] Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, Balanca R, Casamitjana-Abella R, Cabrero D, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998;21:62-8.

- [91] Festa A, D'Agostino R, Jr., Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
- [92] Hak AE, Pols HA, Stehouwer CD, Meijer J, Kiliaan AJ, Hofman A, et al. Markers of inflammation and cellular adhesion molecules in relation to insulin resistance in nondiabetic elderly: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4398-405.
- [93] Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, Mertens A, Rubin SM, Butler J, et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes* 2004;53:1068-73.
- [94] Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese AA, Vaccaro O. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care* 1998;21:649-54.
- [95] Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:928-33.
- [96] Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.
- [97] Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2001;24:1403-10.
- [98] Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *Bmj* 1996;312:1061-5.
- [99] Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-92.
- [100] Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett AR, et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general

- population. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *Metabolism* 1996;45:699-706.
- [101] Toft I, Bonna KH, Ingebretsen OC, Nordoy A, Birkeland KI, Jenssen T. Gender differences in the relationships between plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity and factors linked to the insulin resistance syndrome in essential hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:553-9.
- [102] Wallenfeldt K, Bokemark L, Wikstrand J, Hulthe J, Fagerberg B. Apolipoprotein B/apolipoprotein A-I in relation to the metabolic syndrome and change in carotid artery intima-media thickness during 3 years in middle-aged men. *Stroke* 2004;35:2248-52.
- [103] Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Insulin resistance, haemostatic and inflammatory markers and coronary heart disease risk factors in Type 2 diabetic men with and without coronary heart disease. *Diabetologia* 2004;47:1557-65.
- [104] Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
- [105] Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama* 1998;279:1477-82.
- [106] Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Jama* 1987;258:1183-6.
- [107] Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1792-801.
- [108] Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998;98:2241-7.

- [109] Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:501-5.
- [110] Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost* 2001;86:366-73.
- [111] Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004;109:IV6-19.
- [112] Brunzell JD, Sniderman AD, Albers JJ, Kwiterovich PO, Jr. Apoproteins B and A-I and coronary artery disease in humans. *Arteriosclerosis* 1984;4:79-83.
- [113] Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Evaluation of a scoring scheme, including proinsulin and the apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio, for the risk of acute coronary events in middle-aged men: Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM). *Am Heart J* 2004;148:596-601.
- [114] Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, et al. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 1996;94:273-8.
- [115] Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006;259:247-58.
- [116] Stocker R, Keaney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-478.
- [117] Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *Jama* 1988;260:1917-21.
- [118] Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, Itabe H, Takano T, Sugano J, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2243-7.

- [119] Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
- [120] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
- [121] Schulze MB, Rimm EB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Hu FB. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:889-94.
- [122] Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
- [123] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.
- [124] Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J Clin Epidemiol* 2001;54:316-22.
- [125] Erikssen G, Liestol K, Bjornholt JV, Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J* 2000;21:1614-20.
- [126] Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study. *Circulation* 2001;103:1064-70.
- [127] Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, Wiedermann CJ, Oberhollenzer F, Bonora E, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 2002;347:185-92.
- [128] Kiechl S, Willeit J, Egger G, Poewe W, Oberhollenzer F. Body iron stores and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1997;96:3300-7.

- [129] Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149-53.
- [130] Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.
- [131] Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527-61.
- [132] Gearing AJ, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol Today* 1993;14:506-12.
- [133] Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001;358:971-6.
- [134] Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001;103:491-5.
- [135] Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92.
- [136] Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-49.
- [137] Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442-50.
- [138] Bodary PF, Gu S, Shen Y, Hasty AH, Buckler JM, Eitzman DT. Recombinant leptin promotes atherosclerosis and thrombosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:e119-22.
- [139] Shin HJ, Oh J, Kang SM, Lee JH, Shin MJ, Hwang KC, et al. Leptin induces hypertrophy via p38 mitogen-activated protein kinase in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;329:18-24.

- [140] Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052-6.
- [141] Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *Jama* 2004;291:1730-7.
- [142] Bonora E, Bonadonna RC, Del Prato S, Gulli G, Solini A, Matsuda M, et al. In vivo glucose metabolism in obese and type II diabetic subjects with or without hypertension. *Diabetes* 1993;42:764-72.
- [143] Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Zenere MB, Saggiani F, et al. Intracellular partition of plasma glucose disposal in hypertensive and normotensive subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2073-9.
- [144] Bonora E, Targher G, Alberiche M, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, et al. Predictors of insulin sensitivity in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002;19:535-42.
- [145] Del Prato S, Bonadonna RC, Bonora E, Gulli G, Solini A, Shank M, et al. Characterization of cellular defects of insulin action in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;91:484-94.
- [146] Bonora E, Tessari R, Micciolo R, Zenere M, Targher G, Padovani R, et al. Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance. *Diabetes Care* 1997;20:627-31.
- [147] Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia* 1996;39:1345-50.
- [148] Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996;93:1809-17.
- [149] Itsiopoulos C, Hodge A, Kaimakamis M. Can the Mediterranean diet prevent prostate cancer? *Mol Nutr Food Res* 2009;53:227-39.
- [150] Laakso M, Sarlund H, Salonen R, Suhonen M, Pyorala K, Salonen JT, et al. Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1068-76.

- [151] Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002;25:1177-84.
- [152] Hedblad B, Nilsson P, Engstrom G, Berglund G, Janzon L. Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. *Diabet Med* 2002;19:470-5.
- [153] Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW, et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003;26:1513-7.
- [154] Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002;25:1135-41.
- [155] Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
- [156] Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004;110:2952-67.
- [157] Hong K, Li Z, Wang HJ, Elashoff R, Heber D. Analysis of weight loss outcomes using VLCD in black and white overweight and obese women with and without metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:436-42.
- [158] Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001;9 Suppl 4:326S-34S.
- [159] Chan DC, Barrett HP, Watts GF. Dyslipidemia in visceral obesity: mechanisms, implications, and therapy. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:227-46.
- [160] Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002;105:564-9.

- [161] Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, Kim JY, Jang Y, Lee JH. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1529-34.
- [162] Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc* 2007;107:1755-67.
- [163] Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
- [164] Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003817.
- [165] Johannsen DL, Redman LM, Ravussin E. The role of physical activity in maintaining a reduced weight. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:463-71.
- [166] Zachwieja JJ. Exercise as treatment for obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:965-88.
- [167] Archer WR, Lamarche B, Deriaz O, Landry N, Corneau L, Despres JP, et al. Variations in body composition and plasma lipids in response to a high-carbohydrate diet. *Obes Res* 2003;11:978-86.
- [168] Kasim-Karakas SE, Tsodikov A, Singh U, Jialal I. Responses of inflammatory markers to a low-fat, high-carbohydrate diet: effects of energy intake. *Am J Clin Nutr* 2006;83:774-9.
- [169] Klein S. Clinical trial experience with fat-restricted vs. carbohydrate-restricted weight-loss diets. *Obes Res* 2004;12 Suppl 2:141S-4S.
- [170] Yancy WS, Jr., Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;140:769-77.

- [171] Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *Jama* 2005;293:43-53.
- [172] Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:778-85.
- [173] Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859-73.
- [174] Han SN, Leka LS, Lichtenstein AH, Ausman LM, Schaefer EJ, Meydani SN. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2002;43:445-52.
- [175] Zhao SP, Liu L, Gao M, Zhou QC, Li YL, Xia B. Impairment of endothelial function after a high-fat meal in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2001;12:561-5.
- [176] Zemel MB. Dietary pattern and hypertension: the DASH study. *Dietary Approaches to Stop Hypertension. Nutr Rev* 1997;55:303-5.
- [177] Steemburgo T, Dall'Alba V, Gross JL, Azevedo MJ. [Dietary factors and metabolic syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:1425-33.
- [178] Miller ER, 3rd, Erlinger TP, Appel LJ. The effects of macronutrients on blood pressure and lipids: an overview of the DASH and OmniHeart trials. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8:460-5.
- [179] Jenkins DJ, Josse AR, Wong JM, Nguyen TH, Kendall CW. The portfolio diet for cardiovascular risk reduction. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:501-7.
- [180] Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *Jama* 2003;290:502-10.
- [181] Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Josse AR, Wong JM, et al. Direct comparison of dietary portfolio vs statin on C-reactive protein. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:851-60.

- [182] Williams DE, Prevost AT, Whichelow MJ, Cox BD, Day NE, Wareham NJ. A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000;83:257-66.
- [183] McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004;27:538-46.
- [184] Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:152-8.
- [185] Tribble DL. AHA Science Advisory. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E, and beta-carotene: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;99:591-5.
- [186] Ferro-Luzzi A, Branca F. Mediterranean diet, Italian-style: prototype of a healthy diet. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1338S-45S.
- [187] Ferro-Luzzi A, Sette S. The Mediterranean Diet: an attempt to define its present and past composition. *Eur J Clin Nutr* 1989;43 Suppl 2:13-29.
- [188] Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997;55:383-9.
- [189] Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1402S-6S.
- [190] de Lorgeril M. Mediterranean diet in the prevention of coronary heart disease. *Nutrition* 1998;14:55-7.
- [191] Trichopoulou A, Vasilopoulou E, Lagiou A. Mediterranean diet and coronary heart disease: are antioxidants critical? *Nutr Rev* 1999;57:253-5.
- [192] Kromhout D. On the waves of the Seven Countries Study: a public health perspective on cholesterol. *Eur Heart J* 1999;20:796-802.
- [193] Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903-15.

- [194] van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:1-8.
- [195] Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med* 2007;44:335-40.
- [196] Panagiotakos DB, Polystiopi A, Papairakleous N, Polychronopoulos E. Long-term adoption of a Mediterranean diet is associated with a better health status in elderly people; a cross-sectional survey in Cyprus. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16:331-7.
- [197] Carollo C, Presti RL, Caimi G. Wine, diet, and arterial hypertension. *Angiology* 2007;58:92-6.
- [198] Panagiotakos DB, Arapi S, Pitsavos C, Antonoulas A, Mantas Y, Zombolos S, et al. The relationship between adherence to the Mediterranean diet and the severity and short-term prognosis of acute coronary syndromes (ACS): The Greek Study of ACS (The GREECS). *Nutrition* 2006;22:722-30.
- [199] Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Short-term prognosis of patients with acute coronary syndromes through the evaluation of physical activity status, the adoption of Mediterranean diet and smoking habits: the Greek Acute Coronary Syndromes (GREECS) study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:901-8.
- [200] Schroder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* 2007;18:149-60.
- [201] Mendez MA, Popkin BM, Jakszyn P, Berenguer A, Tormo MJ, Sanchez MJ, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced 3-year incidence of obesity. *J Nutr* 2006;136:2934-8.
- [202] Carruba G, Granata OM, Pala V, Campisi I, Agostara B, Cusimano R, et al. A traditional Mediterranean diet decreases endogenous estrogens in healthy postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2006;56:253-9.

- [203] Laggiou P, Trichopoulos D, Sandin S, Laggiou A, Mucci L, Wolk A, et al. Mediterranean dietary pattern and mortality among young women: a cohort study in Sweden. *Br J Nutr* 2006;96:384-92.
- [204] Stamatiou K, Delakas D, Sofras F. Mediterranean diet, monounsaturated: saturated fat ratio and low prostate cancer risk. A myth or a reality? *Minerva Urol Nefrol* 2007;59:59-66.
- [205] Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol* 2006;63:1709-17.
- [206] Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009;66:216-25.
- [207] Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006;59:912-21.
- [208] Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *Bmj* 2008;337:a1344.
- [209] Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, Skypala I, Bibaki-Liakou V, Tzanakis N, et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax* 2007;62:677-83.
- [210] Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006;64:S27-47.
- [211] de Lorgeril M, Salen P. Lessons from Albania. *Lancet* 1998;351:1440.
- [212] de Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Laporte F, Boucher F, de Leiris J. Mediterranean diet and the French paradox: two distinct biogeographic concepts for one consolidated scientific theory on the role of nutrition in coronary heart disease. *Cardiovasc Res* 2002;54:503-15.
- [213] Gjonca A, Bobak M. Albanian paradox, another example of protective effect of Mediterranean lifestyle? *Lancet* 1997;350:1815-7.
- [214] Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Laggiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *Bmj* 1995;311:1457-60.
- [215] Osler M, Schroll M. Diet and mortality in a cohort of elderly people in a north European community. *Int J Epidemiol* 1997;26:155-9.

- [216] Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *Jama* 2004;292:1433-9.
- [217] de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9.
- [218] de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
- [219] Renaud S, de Lorgeril M, Delaye J, Guidollet J, Jacquard F, Mamelle N, et al. Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1360S-7S.
- [220] Barzi F, Woodward M, Marfisi RM, Tavazzi L, Valagussa F, Marchioli R. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:604-11.
- [221] Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Marti A, Martinez JA, Martin-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr* 2002;41:153-60.
- [222] Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002;360:1455-61.
- [223] Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Stefanadis C. Status and management of blood lipids in Greek adults and their relation to socio-demographic, lifestyle and dietary factors: the ATTICA Study. *Blood lipids distribution in Greece. Atherosclerosis* 2004;173:353-61.
- [224] Goulet J, Lamarche B, Nadeau G, Lemieux S. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on plasma lipids, lipoproteins and body weight in healthy French-Canadian women. *Atherosclerosis* 2003;170:115-24.

- [225] Jula A, Marniemi J, Huupponen R, Virtanen A, Rastas M, Ronnema T. Effects of diet and simvastatin on serum lipids, insulin, and antioxidants in hypercholesterolemic men: a randomized controlled trial. *Jama* 2002;287:598-605.
- [226] Archer WR, Lamarche B, St-Pierre AC, Mauger JF, Deriaz O, Landry N, et al. High carbohydrate and high monounsaturated fatty acid diets similarly affect LDL electrophoretic characteristics in men who are losing weight. *J Nutr* 2003;133:3124-9.
- [227] Ambring A, Friberg P, Axelsen M, Laffrenzen M, Taskinen MR, Basu S, et al. Effects of a Mediterranean-inspired diet on blood lipids, vascular function and oxidative stress in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:519-25.
- [228] Goulet J, Lamarche B, Charest A, Nadeau G, Lapointe A, Desroches S, et al. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on electrophoretic characteristics of low-density lipoprotein particles in healthy women from the Quebec City metropolitan area. *Br J Nutr* 2004;92:285-93.
- [229] Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:37S-42S.
- [230] Serrano-Martinez M, Palacios M, Martinez-Losa E, Lezaun R, Maravi C, Prado M, et al. A Mediterranean dietary style influences TNF-alpha and VCAM-1 coronary blood levels in unstable angina patients. *Eur J Nutr* 2005;44:348-54.
- [231] Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-6.
- [232] Lapointe A, Goulet J, Couillard C, Lamarche B, Lemieux S. A nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern is associated with a decrease in circulating oxidized LDL particles in healthy women from the Quebec City metropolitan area. *J Nutr* 2005;135:410-5.
- [233] Hagfors L, Leanderson P, Skoldstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J* 2003;2:5.

- [234] John S, Jacobi J, Delles C, Schlaich MP, Alter O, Schmieder RE. Plasma soluble adhesion molecules and endothelium-dependent vasodilation in early human atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:521-9.
- [235] Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF, Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:408-16.
- [236] Clapp BR, Hingorani AD, Kharbanda RK, Mohamed-Ali V, Stephens JW, Vallance P, et al. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress. *Cardiovasc Res* 2004;64:172-8.
- [237] Rallidis LS, Lekakis J, Kolomvotsou A, Zampelas A, Vamvakou G, Efstathiou S, et al. Close adherence to a Mediterranean diet improves endothelial function in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr* 2009.
- [238] Sanchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martinez-Gonzalez MA, Serra-Majem L. Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:350-8.
- [239] Schroder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI, Elosua R. Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. *J Nutr* 2004;134:3355-61.
- [240] Shubair MM, McColl RS, Hanning RM. Mediterranean dietary components and body mass index in adults: the peel nutrition and heart health survey. *Chronic Dis Can* 2005;26:43-51.
- [241] Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D. Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:935-40.
- [242] Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, de la Fuente C, de Irala J, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Olive oil consumption and weight change: the SUN prospective cohort study. *Lipids* 2006;41:249-56.
- [243] Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *Nutrition* 2006;22:449-56.

- [244] Goulet J, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on anthropometric profile in healthy women from the Quebec city metropolitan area. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1293-300.