

Chapitre 13 Étude de la dyslipoprotéinémie associée à la résistance à l'insuline – objectifs et hypothèses

Les travaux sur la dyslipoprotéinémie associée à la RI présentés dans les chapitres qui suivent portent principalement sur le métabolisme des LRT contenant l'apo B-48 et l'hyperlipidémie postprandiale. Encore ici, une approche translationnelle, de la physiopathologie à l'approche clinique, a été préconisée. D'abord, nous avons comme objectif de mieux comprendre les altérations dans le métabolisme intestinal des lipoprotéines associées à la RI. Des données contradictoires sur l'expression intestinale des gènes clés impliqués dans l'assemblage et la sécrétion des LRT contenant l'apo B-48 ont été rapportés chez des sujets RI. D'un côté, l'augmentation de la sécrétion de LRT contenant l'apo B-48 était associée à une expression intestinale augmentée du gène de la MTP.¹² Dans une autre étude, Dr Patrick Couture a plutôt observé l'inverse : une diminution de l'expression intestinale du gène de la MTP était associée à une sécrétion de chylomicrons supérieure.¹¹ Nous avons bénéficié du fait que, dans les dernières années, plus d'une centaine d'hommes ont fourni une biopsie duodénale dans le cadre des recherches dirigées par Dr Patrick Couture pour évaluer ce problème dans un échantillon de sujets unique par sa taille.

L'**objectif de l'étude** présentée au **chapitre 14** est d'évaluer l'association entre les concentrations plasmatiques d'insuline et de glucose et l'expression intestinale des gènes clés impliqués dans le métabolisme des LRT contenant l'apo B-48 dans un grand échantillon d'hommes. L'**hypothèse** est que les concentrations d'insuline sont inversement associées à l'expression intestinale des gènes impliqués dans le métabolisme des LRT contenant l'apo B-48 alors que les concentrations de glucose sont positivement associées à l'expression de ces gènes.

Nous avons ensuite étudié deux déterminants potentiels de la sévérité phénotypique de l'hyperlipidémie postprandiale associée à la RI : l'inflammation et PCSK9. Des effets de l'inflammation intestinale et de PCSK9 sur la sécrétion et la clairance des LRT contenant l'apo B-48 ont été observées dans des études in vitro et animales.^{15, 19, 20, 256, 340} Cependant, les données à ce sujet chez les humains RI sont très limitées.

L'**objectif de l'étude** présentée au **chapitre 15** est d'évaluer les associations entre la RI, les concentrations plasmatiques de CRP et la cinétique des LRT contenant l'apo B-48 dans un large échantillon d'hommes sensibles et RI. L'**hypothèse** est que la RI est associée positivement à la sécrétion de LRT contenant l'apo B-48 et que l'inflammation, tel que mesurée par les niveaux de CRP, exacerbe cette association.

L'objectif de l'étude présentée au **chapitre 16** est d'étudier l'association entre les concentrations plasmatiques de PCSK9 et la cinétique des LRT contenant l'apo B-48 dans un large échantillon d'hommes présentant une grande variabilité dans leur sensibilité à l'insuline. **L'hypothèse** est que les concentrations de PCSK9 sont positivement associées au taux de production et inversement associées au taux de clairance des LRT contenant l'apo B-48.

Afin de mieux comprendre l'homéostasie intestinale des lipides chez des hommes avec une dyslipoprotéïnémie associée à la RI, nous avons ensuite étudié l'impact de l'inhibition sélective de l'absorption intestinale du cholestérol par l'ezetimibe. Cette étude, à mi-chemin entre la physiopathologie et l'approche clinique, visait aussi à mieux comprendre les effets hypocholestérolémiants de ce médicament dans cette population. En effet, les sujets avec RI sont ceux chez qui l'effet cardioprotecteur de l'ezetimibe est le plus important.³⁷

L'objectif de l'étude présentée au **chapitre 17** est d'examiner l'impact de l'inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol par l'ezetimibe sur l'expression des gènes clés impliqués dans la synthèse du cholestérol et dans la captation des lipoprotéines par le R-LDL chez des sujets avec une dyslipoprotéïnémie associée à la RI. **L'hypothèse** est que l'inhibition de l'absorption intestinale du cholestérol avec l'ezetimibe augmente l'expression intestinale du gène R-LDL.

Les effets bénéfiques potentiels de l'alimentation sur l'hyperlipidémie postprandiale sont majeurs chez des sujets avec RI. Cependant, peu d'études ont été réalisées chez des sujets avec une dyslipoprotéïnémie associée à la RI et certaines recommandations alimentaires reposent principalement sur des données obtenues chez dans la population insulino-sensible. C'est le cas de la recommandation visant à privilégier la consommation d'AGPI ω -6 aux AGS : les effets hypolipidémiants de cette substitution alimentaire n'ont jamais été étudiées en profondeur chez des sujets RI. Notre capacité à émettre des recommandations alimentaires fondées sur des évidences pour cette population à haut risque de MCV est donc limitée.

L'objectif de l'étude présentée au **chapitre 18** est d'évaluer l'impact de la substitution des AGS par des AGPI ω -6 sur la cinétique des lipoprotéines contenant l'apo B et l'expression intestinale des gènes clés impliqués dans le métabolisme de ces mêmes lipoprotéines chez des sujets avec une dyslipoprotéïnémie associée à la RI. **L'hypothèse** est que la substitution des AGS par des AGPI ω -6 diminue le taux de production et augmente le taux de clairance des lipoprotéines avec une apo B en plus de moduler favorablement l'expression intestinale des gènes impliqués dans leur métabolisme.

Finalement, des données montrent que la matrice alimentaire module les effets sur la santé des nutriments qu'elle contient.^{302, 303} Par exemple, la matrice fromagère atténue l'effet hypercholestérolémiant des AGS laitiers comparativement au beurre.³⁴¹ L'effet potentiel de la matrice

fromagère sur la réponse lipidique postprandiale n'a été étudiée que dans des modèles gastro-intestinaux simulés.^{342, 343} Une démonstration de ce concept chez les humains reste à réaliser.

L'objectif de l'étude présentée au **chapitre 19** est d'évaluer l'impact différentiel de la matrice fromagère sur la réponse lipidique postprandiale chez des hommes et des femmes. **L'hypothèse** est que la consommation de gras via une matrice fromagère ferme induit une réponse lipidique postprandiale atténuée comparativement à une matrice fromagère crémeuse ou à la consommation de gras laitiers libres (beurre). L'hypothèse où la consommation de la matrice fromagère crémeuse induit une réponse lipidique postprandiale atténuée comparativement au beurre est aussi avancée.



MCours.com