

Etude n°IV : effet de l'exercice physique sur une population de jeunes femmes obèses

But de l'étude

Après nous être intéressé aux effets de l'exercice physique sur une population saine, nous nous sommes proposés pour cette étude d'explorer les effets d'un programme d'exercice physique aérobie de 8 semaines, sur les principaux paramètres impliqués dans la fonction vasculaire (vasoréactivité, inflammation, stress oxydant) sur une population de sujets obèses, sur les MPs circulantes et notamment leur contenu en plusieurs miR impliqués dans ces différentes fonctions biologiques.

Méthodologie

Pour cette étude, 9 jeunes femmes obèses et sédentaires ont été recrutées pour effectuer un programme d'entraînement de type aérobie intermittent à haute intensité. Un groupe de 6 jeunes femmes sédentaires et appariées en âge, a été utilisé comme groupe contrôle non exercé. A l'inclusion, tous les sujets ont bénéficié d'un bilan sanguin incluant le dosage de la glycémie, de différents paramètres lipidiques et de marqueurs du stress oxydant et de l'inflammation. Une exploration fonctionnelle de la vasoréactivité vasculaire a été effectuée au niveau de la microcirculation cutanée par technique de laser doppler couplée à l'iontophorèse. L'analyse des MPs a été effectuée quantitativement par technique de cytométrie en flux puis les miRs ont été isolés à partir des MPs puis étudiés par RT-PCR. Le groupe de sujets obèses a, par la suite, suivi un programme d'exercice physique à raison de 3 séances/semaine pendant 8 semaines à une intensité de 80%

FC_{réserve}. Les différents paramètres initialement mesurés avant le protocole d'entraînement ont ensuite été analysés, pour chaque sujet obèse, à la fin de ce programme d'entraînement.

Résultats

1. Caractérisation des groupes obèses et contrôle avant le protocole d'entraînement

1.1. Paramètres anthropométriques et biologiques

Avant le début du programme d'entraînement, le groupe « obèse » se caractérisait par une IMC et une PAM significativement plus élevées par rapport au groupe contrôle. Les différents paramètres lipidiques et glycémique n'étaient toutefois pas significativement différents entre les deux groupes (Tableau III).

Tableau III : Caractéristiques du groupe obèse et contrôle avant le programme d'entraînement

Caractéristiques	Témoins (n=6)	Obèses (n=9)
Age (ans)	24.33 ± 1.47	21.88 ± 0.99
IMC (kg/m ²)	22.14 ± 0.95	33.33 ± 1.86 *
PAM (mmHg)	81.11 ± 1.64	90.00 ± 1.92 *
Glycémie (mmol/l)	5.04 ± 0.16	5.40 ± 0.11
Cholestérol total (mmol/l)	4.12 ± 0.29	4.56 ± 0.31
Triglycérides (mmol/l)	0.68 ± 0.11	1.13 ± 0.23
HDLc (mmol/l)	1.30 ± 0.16	1.06 ± 0.08
LDLc (mmol/l)	2.52 ± 0.18	3.16 ± 0.28
ApoA (g/l)	1.49 ± 0.07	1.42 ± 0.04
ApoB (g/l)	0.72 ± 0.05	0.76 ± 0.06

*IMC : Indice de Masse Corporelle ; PAM : Pression Artérielle Moyenne ; HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol ; LDLc : Low Density Lipoprotein cholesterol ; ApoA : Apolipoprotéine A ; ApoB : Apolipoprotéine B ; *p<0.05.*

1.2. Paramètres du stress oxydant

Le dosage de marqueurs renseignant sur la balance oxydative et les dommages oxydatifs, GSH, AOPP et TBARS, ne nous ont pas permis d'observer de variations significatives entre les deux groupes. De même, le taux de nitrites plasmatiques n'était pas significativement différent entre le groupe obèse et contrôle (Tableau IV).

Tableau IV : Paramètres du stress oxydant pour le groupe obèse et contrôle avant le programme d'entraînement

Caractéristiques	Témoins (n=6)	Obèses (n=9)
Nitrites (μmol/l)	0.07 ± 0.03	0.21 ± 0.06
TBARS (μmol/l)	4.03 ± 2.27	7.27 ± 1.08
AOPP (mmol/l)	8.81 ± 1.10	10.46 ± 1.62
GSH (μmol/l)	5.83 ± 1.08	5.84 ± 1.05

TBARS : Thiol Barbituric Acid Reactive Substances ; AOPP: Advanced Oxidation Protein Products; GSH: Glutathion réduit.

1.3. Exploration de la fonction endothéliale

Une exploration de la fonction endothéliale a été effectuée pour chaque sujet au moment de l'inclusion. D'après ces résultats, nous avons pu constater que la conductance vasculaire basale ne variait pas entre les deux groupes étudiés. De même, l'exploration de la relaxation endothélium –dépendante et –indépendante, ΔACh-CVC et ΔLSH-CVC respectivement, ne nous a pas permis d'observer de variation significative entre les deux groupes (Tableau V).

Tableau V : Paramètres d'évaluation de la fonction endothéliale pour le groupe obèse et contrôle avant le programme d'entraînement

Caractéristiques	Témoins (n=6)	Obèses (n=9)
CVC basale (PU/mmHg)	0.053 ± 0.008	0.038 ± 0.009
Δ ACh-CVC (PU/mmHg)	0.18 ± 0.05	0.15 ± 0.06
Δ LSH-CVC (PU/mmHg)	0.60 ± 0.19	0.72 ± 0.21

CVC: Cutaneous Vascular Conductance; ACh : Acetylcholine ; LSH: Local Skin Heat

1.4. Paramètres inflammatoires

Les dosages des taux de CRPus, chémerine, IL-6, TNF α , adiponectine et leptine ont été effectués pour chaque groupe. Parmi ces marqueurs inflammatoires, nous avons pu observer que la CRPus, l'IL-6 et la leptine était significativement augmentés chez les sujets obèses par rapport aux sujets normo-pondérés (Figure 24).

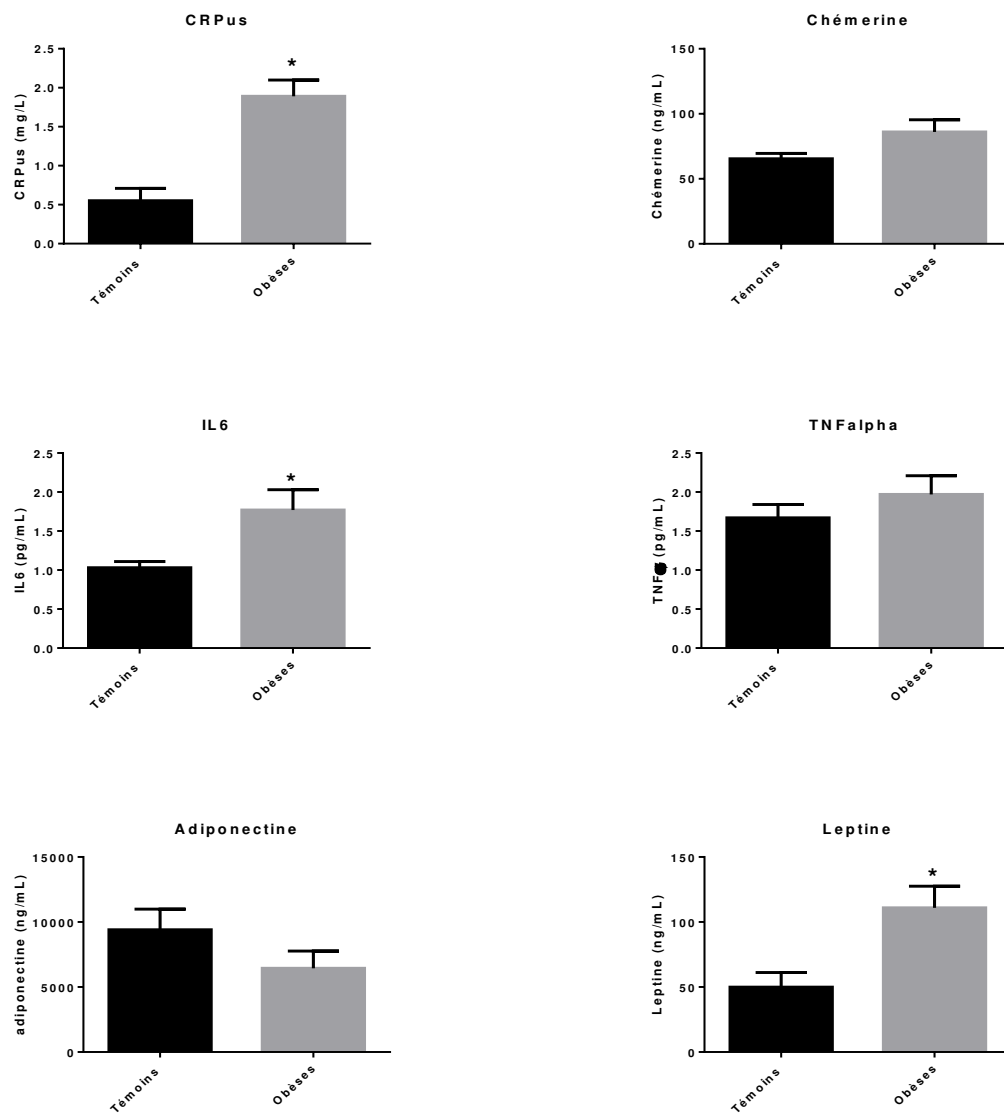
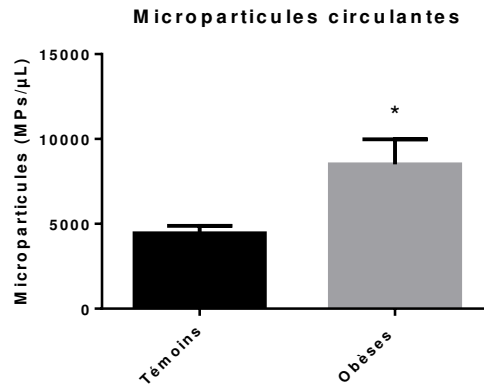


Figure 24 : Paramètres inflammatoires pour le groupe obèse et contrôle avant le programme d'entraînement. * $p < 0.05$

1.5. Etude des MPs

Avant le programme d'entraînement, une mesure de la concentration plasmatique de MPs, par cytométrie en flux, nous a permis d'observer une concentration plus élevée de MPs circulants chez les sujets obèses par rapport au groupe contrôle (Figure 25).



*Figure 25 : Taux de MPs circulantes pour le groupe obèse et contrôle avant le programme d'entraînement. * $p < 0.05$*

Nous avons choisi de nous intéresser pour cette étude à plusieurs miRs qui seraient impliqués dans l'homéostasie vasculaire (miR-150, miR-320, miR-146a, miR-124a, miR-21, miR-126, miR-223, miR-302a et miR-155). A l'exception des miR-302a et miR-155, tous les autres miRs ont pu être détectés dans les MPs. Nous avons également pu observer que les miR-150, miR-320a et miR-124a étaient plus exprimés dans les MPs de sujets obèses par rapport aux sujets normo-pondérés (Figure 26).

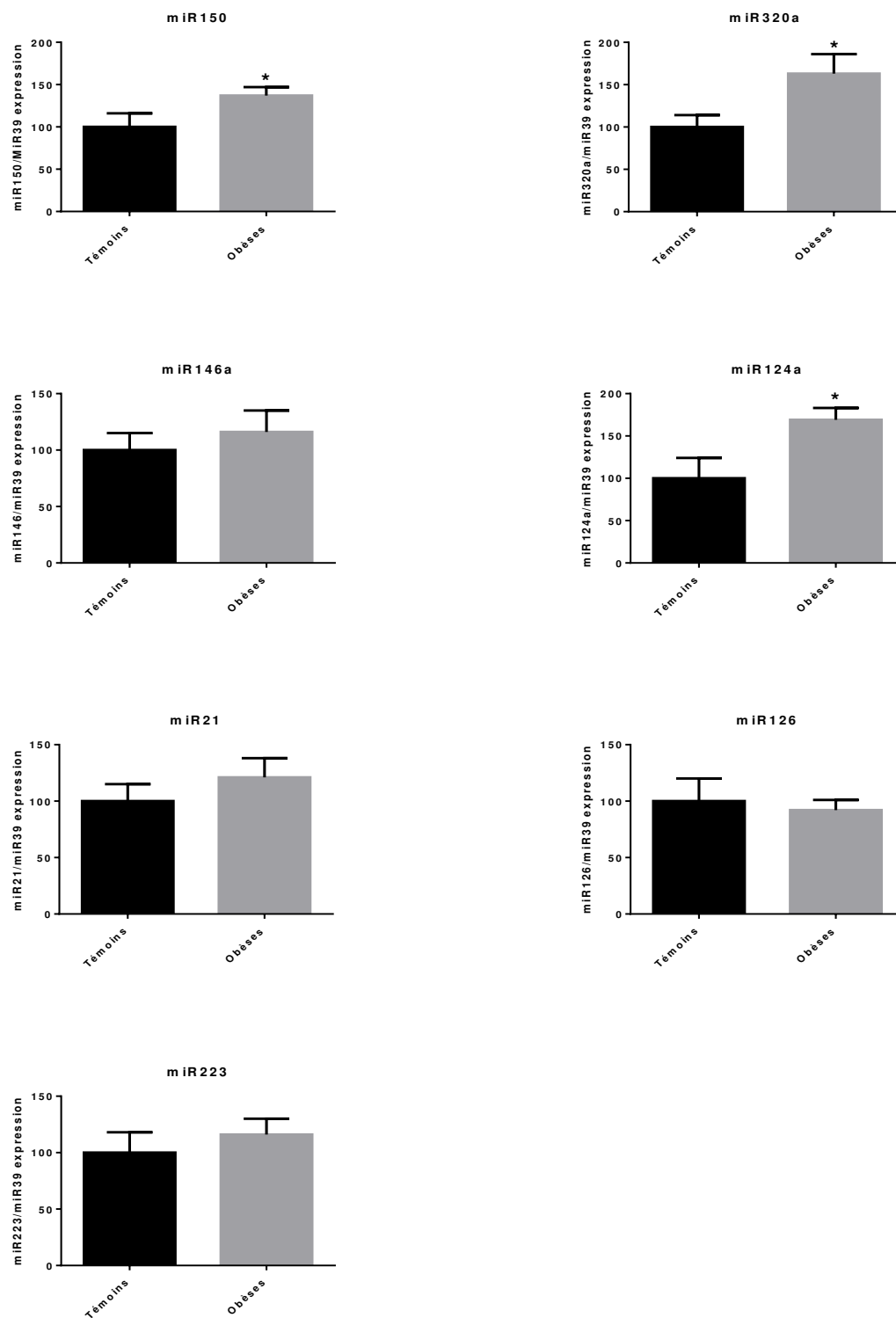


Figure 26 : Expression des miRs contenus dans les MPs pour le groupe obèse et contrôle avant le programme d'entraînement. * $p < 0.05$

2. Effet du programme d'exercice physique chez le groupe de sujets obèses

2.1. Paramètres anthropométriques et biologiques

Après 8 semaines d'exercice physique, nous avons pu observer que l'IMC avait significativement diminuée. Parmi les mesures des marqueurs lipidiques, seuls les ApoA ont été augmentés suite au programme d'entraînement (Tableau VI).

Tableau VI : Paramètres anthropométriques et biologiques pour le groupe obèse avant et après le programme d'entraînement

Caractéristiques	Avant	Après
IMC (kg/m ²)	33.33 ± 1.86	32.69 ± 1.71 *
PAM (mmHg)	90.00 ± 1.92	90.74 ± 1.33
Glycémie (mmol/l)	4.50 ± 0.11	4.82 ± 0.15
Cholestérol total (mmol/l)	4.56 ± 0.31	4.22 ± 0.22
Triglycérides (mmol/l)	1.13 ± 0.23	1.13 ± 0.08
HDLc (mmol/l)	1.06 ± 0.08	1.06 ± 0.05
LDLc (mmol/l)	3.16 ± 0.28	2.77 ± 0.21
ApoA (g/l)	1.42 ± 0.04	1.47 ± 0.04 *
ApoB (g/l)	0.76 ± 0.06	0.76 ± 0.06

*IMC : Indice de Masse Corporelle ; PAM : Pression Artérielle Moyenne ; HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol ; LDLc : Low Density Lipoprotein cholesterol ; ApoA : Apolipoprotéine A ; ApoB : Apolipoprotéine B ; *p<0.05.*

2.2. Paramètres du stress oxydant

Après 8 semaines d'entraînement, les taux plasmatiques de TBARS ont diminuée tandis que les taux de AOPP, de GSH et de nitrites plasmatiques n'ont pas significativement varié (Tableau VII).

Tableau VII : Paramètres du stress oxydant pour le groupe obèse avant et après le programme d'entraînement

Caractéristiques	Avant	Après
Nitrites (μmol/l)	0.21 ± 0.06	0.21 ± 0.04
TBARS (μmol/l)	7.27 ± 1.08	5.52 ± 1.22 *
AOPP (mmol/l)	10.46 ± 1.62	8.97 ± 1.26
GSH (μmol/l)	5.84 ± 1.05	5.55 ± 1.12

*TBARS : Thiol Barbituric Acid Reactive Substances ; AOPP: Advanced Oxidation Protein Products; GSH: Glutathion réduit. ; *p<0.05*

2.3.Exploration de la fonction endothéliale

L'exploration fonctionnelle de l'endothélium par débitmétrie laser doppler ne nous a pas permis d'observer une amélioration significative de la fonction endothéliale après les 8 semaines d'entraînement (Tableau VIII).

Tableau VIII : Paramètres d'évaluation de la fonction endothéliale pour le groupe obèse avant et après le programme d'entraînement

Caractéristiques	Avant	Après
CVC basale (PU/mmHg)	0.038 ± 0.01	0.054 ± 0.01
Δ ACh-CVC (PU/mmHg)	0.15 ± 0.06	0.19 ± 0.06
Δ LSH-CVC (PU/mmHg)	0.72 ± 0.21	0.79 ± 0.13

CVC: Cutaneous Vascular Conductance; ACh: Acétylcholine; LSH: Local Skin Heat

2.4. Paramètres inflammatoires

Après 8 semaines d'exercice, les différents marqueurs inflammatoires mesurés n'ont pas significativement varié au sein de la population de sujets obèses (Figure 27).

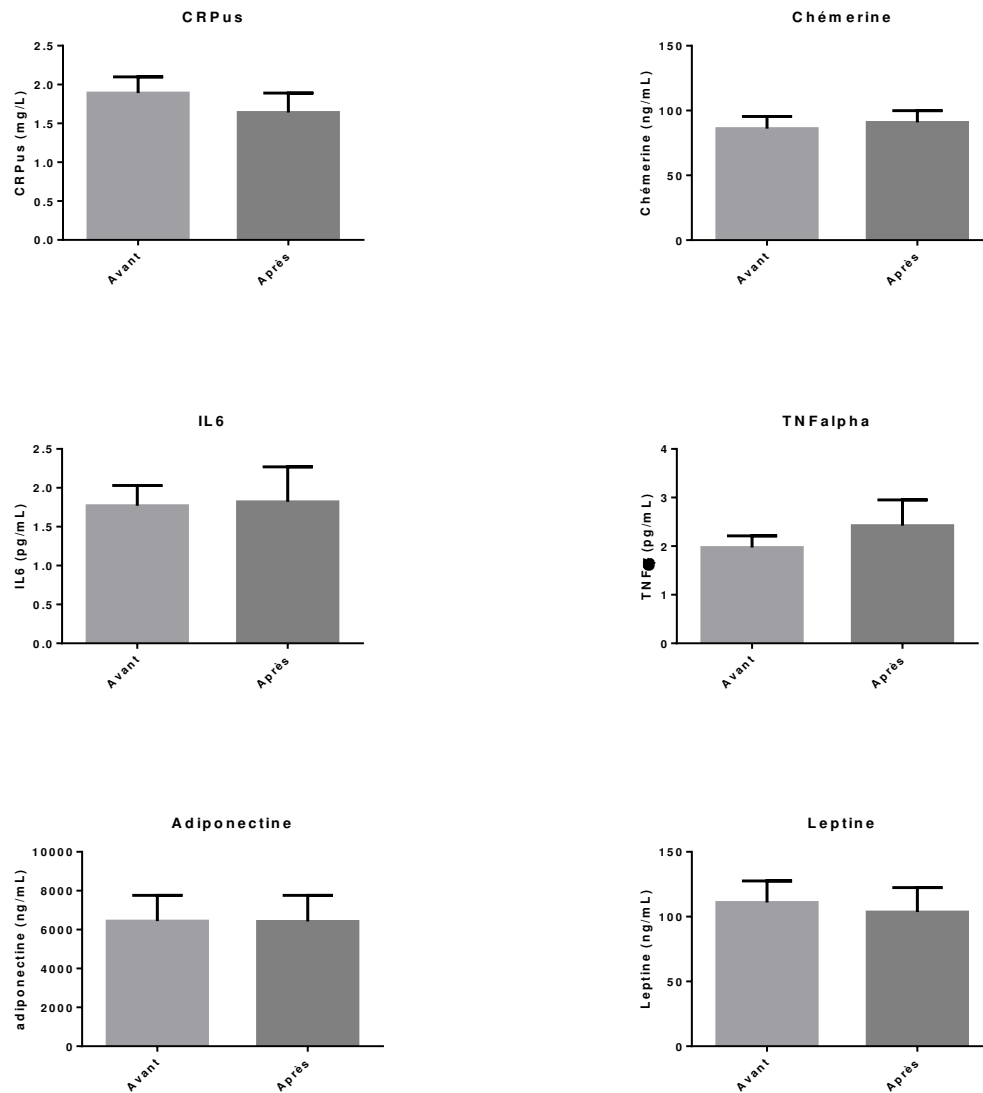


Figure 27 : Paramètres inflammatoires pour le groupe obèse avant et après le programme d'entraînement

2.5. Etude des MPs

2.5.1. Quantification des MPs circulantes

La concentration plasmatique n'a pas significativement variée chez les obèses après le programme d'exercice physique (Figure 28).

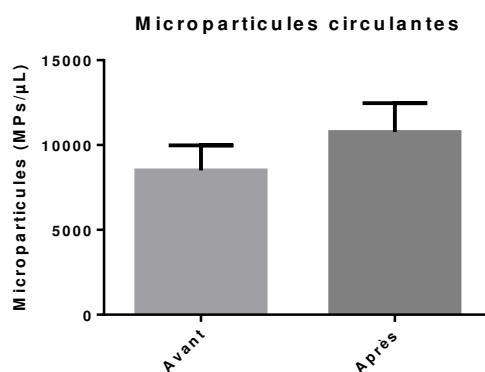


Figure 28 : Taux de microparticules circulantes pour le groupe obèse avant et après le programme d'entraînement. * $p < 0.05$

2.5.2. Etude des miR contenus dans les MPs

Après 8 semaines d'entraînement, nous avons pu observer que les miR-150, miR-146a, miR-21 et miR-223 présentaient un taux d'expression dans les MPs plus élevé par rapport à celui observé avant le début du protocole d'exercice (Figure 29).

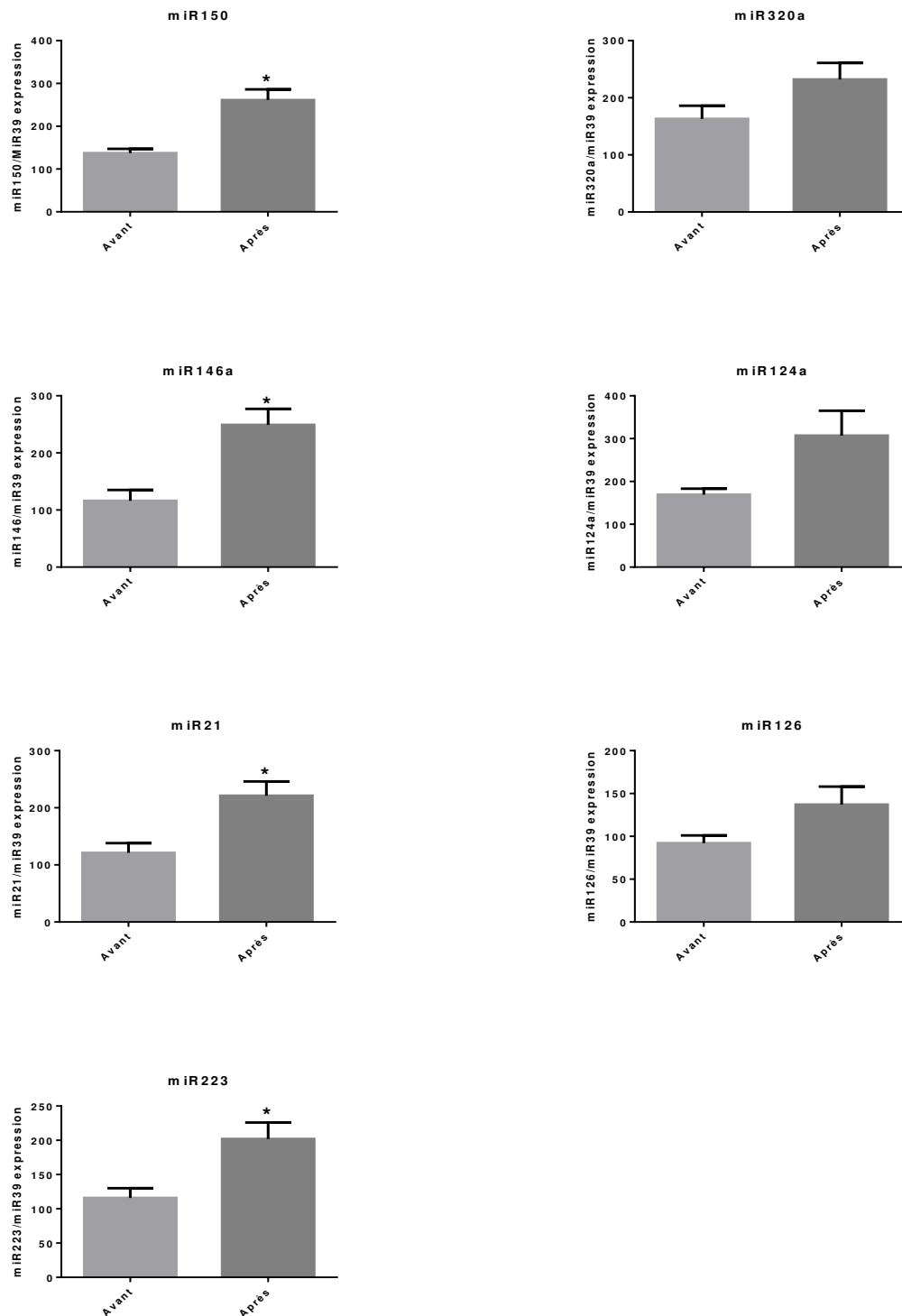


Figure 29 : Expression des miRs contenus dans les MPs pour le groupe obèse avant et après le programme d'entraînement. * $p < 0.05$.

Discussion

Cette étude nous a permis dans un premier temps d'observer que notre population de sujets obèses était caractérisée par un taux significativement élevé de nombreux marqueurs inflammatoires (CRPus, leptine et IL-6) et présentait également une concentration de MPs circulantes significativement plus importante par rapport au groupe de sujets normo-pondérés. De plus, les miR-150, miR-320a et miR-124a contenus dans les MPs de ces sujets obèses étaient significativement plus exprimés par rapport à ceux du groupe normo-pondéré. Certains travaux ont pu rapporter que le miR-320a était surexprimé chez des sujets présentant des troubles cardiovasculaires (Chen et al., 2015). Ce miR a également été associé à une augmentation des marqueurs inflammatoires *in vivo* et à l'altération des fonctions endothéliales chez des souris ApoE^{-/-} (Chen et al., 2015). Par ailleurs, miR-320a et miR-150 joueraient également un rôle dans la dysfonction vasculaire associé aux troubles métaboliques (Karolina et al., 2012). Une élévation des marqueurs inflammatoires est généralement rapportée chez les sujets obèses et indique la présence d'une inflammation chronique de bas bruit favorisant le développement d'une dysfonction endothéliale (Catalán et al., 2007; Ouchi et al., 2011). Cependant, nous n'avons pas observé de diminution de la réponse vasorelaxante- endothélium dépendante pour le groupe obèse. De nombreuses études ont rapporté une altération de la fonction endothéliale associée à l'obésité (Miâdi-Messaoud et al., 2009; Woo et al., 2004) (que nous avons également observé pour nos sujets obèses dans l'étude I et II). Pour cette étude, l'absence d'altération pourrait s'expliquer par le fait que la population recrutée pour le programme d'exercice physique est une population jeune et qui pourrait donc ne pas avoir encore de dysfonction endothéliale marquée. Montero et al. (2014), qui n'avaient également pas observé d'altération de la relaxation endothélium-dépendante

chez des enfants présentant une obésité morbide, avaient suggéré l'existence de périodes durant lesquelles la fonction endothéliale pourrait être préservée même en présence d'une obésité marquée.

Après 8 semaines d'entraînement aérobie, nous avons pu observer une diminution significative du poids et une augmentation significative des ApoA. Toutefois, les autres marqueurs lipidiques et de glycémie n'ont pas été modifiés. De nombreuses études ont déjà pu décrire qu'un programme d'exercice physique, même sans restriction calorique, permettait une réduction du poids total et de la graisse abdominale (Ross et al., 2004). Une augmentation des concentrations plasmatiques des HDLc, accompagnée d'une diminution de celles des triglycérides, des LDLc et du cholestérol total est généralement observée suite à un exercice physique de type aérobie mais ces améliorations lipidiques dépendent fortement de la durée et de l'intensité du programme d'entraînement ce qui pourrait expliquer nos résultats (Kelley et al., 2004). Toutefois, l'absence d'amélioration des principaux marqueurs lipidiques pourrait également être attribuée aux variations biologiques journalières des taux de lipides plasmatiques (Pereira et al., 2004) et/ou à la variabilité présente lors des différentes périodes du cycle menstruel (Barnett et al., 2004).

Nous avons également observé une diminution de la peroxydation lipidique suite à l'exercice physique. Bien que l'exercice aigu ait été rapporté comme générateur de ERO, l'exercice de type aérobie permet, quant à lui, de nombreuses adaptations physiologiques permettant de renforcer le système antioxydant (Gomes et al., 2012). Beard et al. (1996) ont également pu rapporter qu'une réduction, même légère, du poids suite à un entraînement de type aérobie, pouvait être associée à une diminution du taux de peroxydation lipidique, ce qui rejoint les résultats que nous avons pu observer dans notre étude.

Toutefois, l'exercice physique ne nous a pas permis d'observer de diminution des taux circulants des marqueurs inflammatoires mesurés pour notre population de sujets obèses. Plusieurs études avaient pu rapporter les effets de l'exercice sur la réduction des marqueurs inflammatoires circulants (Ford, 2002; Mattusch et al., 2000). Cependant, chez les sujets obèses sains, les travaux restent assez mitigés. Il a en effet été observé que, pour des programmes d'entraînement aérobie de 12 semaines, un exercice physique à intensité faible ou modéré ne modifiait pas les taux plasmatiques de IL-6, TNF α et CRP chez des jeunes filles obèses (Nassis et al., 2005) ou encore des femmes obèses (Polak et al., 2006) tandis que des programmes plus longs (7 mois) à forte intensité et fréquence, permettait une réduction des taux de CRP et de TNF α ainsi qu'une augmentation des taux d'adiponectine (Kondo et al., 2006). Il ressort de ces travaux que l'intensité, la fréquence et la durée de l'entraînement jouent un rôle important dans l'apparition ou non des effets bénéfiques de l'exercice sur l'inflammation associée à l'obésité. De ce fait, la durée du programme d'entraînement, ne s'étalant que sur 8 semaines, pourrait expliquer nos résultats.

L'exercice physique a également été rapporté dans la littérature comme ayant des effets importants sur le système vasculaire tant chez les sujets sains (Clarkson et al., 1999) que chez les sujets obèses (Meyer et al., 2006; Watts et al., 2004). Malgré une tendance vers la baisse, nous n'avons pas pu observer une amélioration significative de la relaxation endothélium-dépendante chez nos sujets obèses. Il a déjà été rapporté que l'intensité, la fréquence, le type et la durée de l'exercice sont des facteurs déterminants dans l'apparition ou non des effets bénéfiques de l'exercice physique (Duclos et al., 2010). Toutefois, nous avons pu observer pour le groupe de sujets normo-pondérés, suivant le même protocole d'entraînement, une amélioration significative de la réponse endothélium-dépendante (voir Etude III). De ce fait, pour une même programme

d'exercice physique, la population obèse présenterait des améliorations moindres au niveau de la fonction endothéliale par rapport à la population normo-pondérée, et que l'on pourrait donc attribuer aux caractéristiques intrinsèques de cette population ce qui engendrerait une réponse moins prononcée (Gielen et al., 2010). Un programme d'entraînement plus long aurait peut-être permis d'observer des résultats bénéfiques (comme ceux obtenus pour l'étude III).

D'après quelques travaux, l'exercice physique peut modifier les concentrations plasmatiques de certaines MPs circulantes. Il a en effet été observé qu'un programme de 6 mois d'exercice physique induisait une diminution de la concentration plasmatique de MPs d'origine endothéliale (Babbitt et al., 2013) tandis que l'inactivité physique favorisait une augmentation de ces MPs (Boyle et al., 2013; Navasolava et al., 2010). La quantification des MPs circulantes au sein de notre population de sujets obèses ne nous a pas permis d'observer de différences de concentrations plasmatiques suite aux 8 semaines d'entraînement. Toutefois, en étudiant la composition de ces MPs en miRs, nous avons pu constater que les miR-150, miR-146a, miR-21 et miR-223 présentaient un taux d'expression plus élevé par rapport à celui observé avant le début du programme d'entraînement. Parmi ces miRs, les miR-146a et miR-223a ont été associés à la réponse anti-inflammatoire en jouant un rôle dans la régulation négative de l'expression des ARNm de IRAK1 et TRAF6, deux protéines impliquées dans la voie de signalisation pro-inflammatoire NF- κ B (Taganov et al., 2006). De plus, selon Weber et al. (2010), miR-21 serait stimulé au niveau des cellules endothéliales, suite à un *shear stress*, et contribuerait à stimuler l'activation de la eNOS et la production de NO par la voie PI3K/Akt/eNOS, ce qui suggérerait son implication dans les effets bénéfiques de l'exercice physique sur la fonction endothéliale. Toutefois, les nombreuses études qui se sont intéressées aux effets de l'exercice sur les miRs circulants totaux, et non seulement contenus dans les MPs, ont

pu observer des résultats mitigés. Parizzas et al. (2015), par exemple, n'ont pas pu retrouver de modifications du taux de miR-150 circulants après une intervention de 16 semaines chez des sujets diabétiques. Baggish et al. (2011) ont pu observer une élévation de l'expression des miR-21 et miR-146a circulants, après 90 jours d'exercice aérobic. Par contre, Nielsen et al. (2014) ont pu identifier de nombreux miR, dont miR-21, qui présentaient une diminution d'expression au niveau plasmatique, tandis que l'expression d'autres miR, tels que miR-146a, ne variaient pas suite à un programme d'exercice de 12 semaines. Toutefois, ces deux études ont été effectuées sur des populations de sujets sains athlétiques ce qui pourraient expliquer les différences observées avec nos résultats. En effet, plusieurs paramètres entrent en jeu dans la modulation de l'expression des miRs en réponse à l'exercice physique, tels que la population étudiée mais également le type, la durée et l'intensité de l'exercice effectué (Xu et al., 2015). Dans ce sens, Baggish et al. (2011) ont pu observer que, pour une même population, certains miRs variaient en réponse à un exercice chronique et non pas à un exercice aigu. De façon intéressante, Neth et al. ont également pu mettre en évidence une variation dans le rôle des miRs en fonction de la nature du stimulus engendrant l'induction de leur expression (Neth et al., 2013). En effet, ils ont pu observer que de forces de cisaillements élevées (*high shear stress*), comme celles observées au cours de la pratique d'un exercice physique, engendraient une surexpression de certains miRs, tels que miR-21, ayant un rôle athéroprotecteur. Toutefois, de faibles forces de cisaillements (*low shear stress*) dont on connaît les effets pro-athérogènes (Cunningham et Gotlieb, 2004), engendraient une stimulation de ces même miRs, mais que ces derniers joueraient plutôt, sous ces conditions, un rôle pro-athérogène (Neth et al., 2013). Le rôle des miRs est donc à associer avec le type de stimulus les ayant engendrés.

En conclusion, nous avons pu observer que les MPs de sujets obèses sains se caractérisaient par une concentration plasmatique élevée et une expression en miRs différente par rapport aux sujets normo-pondérés. Par ailleurs, même si un programme de 8 semaines d'exercice physique aérobie n'a pas permis de faire varier la concentration plasmatique des MPs de ces sujets obèses, nous avons pu observer une augmentation de l'expression de nombreux miRs, qui pourraient jouer un rôle dans les différents mécanismes d'adaptation vasculaire à l'exercice physique chez ces sujets obèses.

- Discussion & conclusion -

De nombreux mécanismes et voies de communication existent entre les différentes cellules du lit vasculaire permettant de maintenir l'homéostasie et l'intégrité vasculaire. L'endothélium en particulier, joue un rôle primordial de par sa localisation stratégique dans la paroi vasculaire, en contact direct avec les cellules mais aussi les éléments circulants du sang tels que les MPs. Dans ce contexte, plusieurs travaux ont considéré les MPs comme de bons « indicateurs » de l'état des vaisseaux et d'importants « effecteurs » contribuant à la communication intercellulaire au niveau de l'endothélium vasculaire. Lors de cette thèse, nous nous sommes donc intéressés à ces MPs et aux rôles qu'elles pouvaient jouer 1/ dans un contexte physiologique sain 2/ dans un contexte pathologique, l'obésité, considérée comme un important facteur de risque cardiovasculaire favorable à la survenue d'altérations au niveau de l'endothélium vasculaire 3/ suite à un exercice physique chronique, censé avoir des effets favorables au niveau vasculaire, en situation physiologique mais également pathologique (obésité).

L'un des premiers résultats de notre étude a été de montrer que le taux de MPs circulantes était supérieur dans notre population de sujets obèses par rapport à des sujets normo-pondérés. Ceci avait déjà été rapporté dans la littérature chez des sujets obèses (Goichot et al., 2006) mais également chez des personnes présentant un diabète de type 2 (Sabatier et al., 2002), un syndrome métabolique (Müller, 2012) ou encore de l'hypertension (Preston et al., 2003). D'une façon générale, l'augmentation des concentrations plasmatiques des MPs circulantes, ou plus spécifiquement des MPs d'origine endothéliale, serait le reflet d'un dérèglement au niveau de l'endothélium vasculaire. Boulanger et al. (2001) avaient démontré que les MPs « pathologiques », provenant de sujets avec un infarctus du myocarde, altéraient la fonction endothéliale tandis que les MPs « saines », provenant de sujets contrôles sans aucune complication cardiovasculaire, ne modifiaient pas la réponse vasorelaxante. Des résultats similaires ont

également été observés avec des MPs provenant de sujets présentant une dysfonction rénale (Amabile et al., 2005). Toutefois, d'après nos travaux, nous avons pu démontrer que les MPs circulantes des sujets obèses n'altéraient pas la réponse relaxante endothélium-dépendante d'anneaux d'aorte de rats *ex vivo*. De plus, l'étude de l'expression des NADPH oxydases et le taux de phosphorylation de la eNOS dans ces MPs, suggèrent qu'elles ne contribuent ni au stress oxydant ni à la dysfonction endothéliale observés pour cette population de sujets obèses. Il serait donc raisonnable de penser que les MPs ne sont pas forcément néfastes en conditions pathologiques. L'exemple des travaux de Mostefai et al. (2008) illustre bien cette idée. En effet, ils ont pu observer que des MPs provenant de patients présentant un choc septique, pouvaient avoir un rôle protecteur dans la fonction vasculaire grâce à un mécanisme stimulant la vasocontraction. Dans notre cas, les sujets obèses, qui présentaient certes une diminution de la réponse vasculaire endothélium-dépendante, avaient toutefois des taux de nitrites plasmatiques élevés. Selon Kleinbongard et al., ces nitrites plasmatiques proviennent en grande partie (près de 80-90%) du NO produit par la eNOS (Kleinbongard et al., 2003). De plus, il a été déjà observé que l'activité de la eNOS dans les cellules endothéliales était augmentée chez des sujets présentant un surpoids ou une obésité ce qui traduirait un mécanisme compensatoire en réponse au stress oxydatif observé chez ces sujets (Silver et al., 2007). Ceci rejoint les résultats que nous avons observés dans nos MPs suggérant ainsi d'une part, que les MPs ne contribuent pas à la dysfonction endothéliale de ces sujets obèses, et d'autre part, qu'elles seraient le reflet d'un mécanisme adaptatif au niveau vasculaire tendant à contrebalancer les effets de la dysfonction endothéliale.

Certains points doivent cependant être pris en compte dans l'interprétation de nos résultats. En effet, vu le rôle primordial de la eNOS et de la NADPH oxydase dans la fonction endothéliale, nous avons choisi d'étudier l'expression de ces protéines dans les

MPs. Toutefois, il aurait également été intéressant d'étudier plus de composants au niveau de ces MPs ce qui aurait pu apporter des informations supplémentaires concernant le rôle des MPs au niveau vasculaire. En effet, outre la voie du NO, d'autres voies, telles que la voie des prostaglandines, peuvent intervenir dans la régulation du tonus vasculaire. Dans ce sens, certains travaux ont pu observer que des MPs d'origine plaquettaire pouvaient transférer le contenu en acide arachidonique aux cellules endothéliales induisant ainsi la production et l'expression de la cyclooxygénase par ces dernières. Ceci permettrait à partir de précurseurs, dont l'acide arachidonique transmis, de libérer la PGI₂ et induire ainsi une vasodilatation (Barry et al., 1999). Cette hypothèse n'a toutefois pas été approfondie par d'autres études. Par ailleurs, il est également important de prendre en compte que, lors de la quantification des MPs par cytométrie en flux, nous n'avons pas utilisé le marquage à l'annexine V pour identifier les MPs dans nos échantillons plasmatiques. Il est vrai que de nombreux travaux utilisent ce critère pour identifier les MPs mais ceci limiterait la quantification des MPs seulement à celles qui externalisent la PS. Or, il a déjà été démontré que de nombreuses MPs étaient annexine V négative, soit parce que la PS interagissait avec une autre protéine bloquant son site de liaison et empêchant ainsi la liaison de l'annexine V (Dasgupta et al., 2006), soit parce qu'elles n'externalisaient pas la PS (Connor et al., 2010). De ce fait, les méthodologies d'identification des MPs diffèrent, ce qui pourrait partiellement expliquer certaines divergences de résultats dans la littérature. De plus, nos analyses ont porté sur la population totale de MPs circulantes. De nombreuses études suggèrent toutefois que les MPs d'origine endothéliale reflèteraient plus spécifiquement ce qui se passe au niveau de l'endothélium (Berezin et al., 2015; Chironi et al., 2008). Certains auteurs les ont même identifiées comme un facteur indépendant de risque cardiometabolique, dans l'étude épidémiologique de Framingham portant sur plus de 800 sujets (Amabile et al., 2014).

Toutefois, et afin d'avoir un aperçu du milieu vasculaire dans sa globalité, il nous est paru plus intéressant d'étudier l'ensemble des MPs circulantes. En effet, les MPs, qu'elles soient d'origine endothéliale, plaquettaire, leucocytaire ou autre, jouent un rôle dans le milieu vasculaire, dans un contexte physiologique mais également physiopathologique (Hargett et Bauer, 2013).

En plus de la composition en protéines eNOS et NADPH oxydase, nous avons étudié certains miRs contenus dans les MPs. Récemment, de très nombreux travaux se sont intéressés à ces petits segments nucléotidiques capables d'inhiber ou de réguler diverses voies de signalisation en agissant, en amont, sur l'expression protéique (Zhang, 2010). Nos résultats nous ont permis d'observer une variation entre l'expression de certains miRs dans les MPs de sujets obèses et ceux de sujets normo-pondérés. Ceci n'est pas surprenant étant donné que de nombreux travaux ont suggéré une « signature » spécifique des miRs circulants caractérisant les sujets présentant des troubles cardiovasculaires (Fichtlscherer et al., 2010), un syndrome métabolique (Karolina et al., 2012) ou encore une obésité (Ortega et al., 2013).

Toutefois, il est important de signaler que la plupart des travaux cliniques se sont intéressés aux miRs plasmatiques, et jamais à ceux contenus au niveau des MPs. Ces miRs peuvent circuler librement dans le milieu extracellulaire ou encore inclus dans des microvésicules telles que les MPs. Il a cependant été observé que les MPs étaient leur principal vecteur de transport (Diehl et al., 2012). De plus, grâce à leur membrane cytoplasmique et leur mobilité, ces dernières permettraient ainsi aux miRs d'agir à distance sans être dégradé (Chen et al., 2010). De ce fait, en plus de leur action intracellulaire, ces miRs peuvent agir au niveau de cellules, autres que leur cellule d'origine. Notre étude, reposant uniquement sur l'étude des miRs contenus dans les MPs,

nous permet donc de nous intéresser uniquement aux miRs qui seraient plus à même d'être fonctionnels au niveau de leurs cellules-cibles.

Plusieurs miRs ont été associés à de très nombreux mécanismes impliqués dans les troubles cardiovasculaires, non seulement en tant que biomarqueurs, mais également en tant qu'effecteurs (Tijssen et al., 2012; Zhang, 2010). Dans ce sens, Yamakuchi et al. (2012) ont pu observer qu'un excès de production de ROS et de cytokines inflammatoires, associés à l'obésité et prédisposant à la dysfonction endothéliale, stimulait la dérégulation de nombreux miRs pro- ou anti- inflammatoires au niveau vasculaire. Nous avons pu observer, lors de nos études, que les sujets obèses qui présentaient une inflammation chronique, par rapport aux sujets normo-pondérés, se caractérisaient également par une modification de l'expression de miRs ayant une activité inflammatoire ce qui rejoindrait les résultats des travaux de Yamakuchi et al. (Yamakuchi, 2012).

Certaines études se basent sur des techniques dites de « screening » qui permettent d'étudier un important nombre de miRs et détecter ainsi les miRs les plus sujets à variation suite à une modification physiologique (Nielsen et al., 2014). Toutefois, notre étude des miRs a été initiée à partir de données de la littérature ayant montré que certains miRs joueraient un rôle important dans différents mécanismes associés à l'inflammation et à la fonction endothéliale au niveau vasculaire (Schroen and Heymans, 2012), ce qui ne nous permet pas d'avoir une vue exhaustive de l'ensemble des variations de miRs en condition d'obésité ou suite à un exercice physique chronique.

Suite au programme d'exercice physique, nous avons pu observer une augmentation sélective de l'expression de certains miRs chez les sujets obèses et chez les sujets normo-pondérés. Toutefois, nous avons constaté une différence de modulation pour certains de ces miRs, comparé à d'autres études qui s'étaient également intéressées à l'effet de l'exercice physique sur l'expression des miRs circulants (Baggish et al., 2011;

Nielsen et al., 2014). Certains points doivent cependant être pris en compte dans l'interprétation de ces résultats. En effet, il est important de signaler quelques différences méthodologiques. Nous avons quantifié les miRs au sein des MPs alors que les autres auteurs mesuraient les miRs circulants. De plus, lors de la quantification des taux de miRs, nous avons utilisé le miR-39 pour la normalisation de nos mesures. Baggish et al. (2011) avaient également rajouté à leur échantillons un contrôle exogène (miR-442b) tandis que Nielsen et al. (2014) avaient normalisé leurs mesures par rapport à des miRs présentant une expression plasmatique stable. Ces deux approches sont toutes deux utilisées dans la littérature mais il semblerait que ces différences méthodologiques contribuent aux divergences de résultats observées entre certaines études (Nielsen et al., 2014).

Par ailleurs, il est bien établi que les effets bénéfiques d'un exercice physique chronique au niveau vasculaire sont étroitement dépendants de l'intensité, le type, la fréquence et la durée de cet exercice (Duclos et al., 2010). Nous avons fait le choix, pour nos travaux, d'effectuer un programme d'entraînement aérobique de type intermittent et à forte intensité. Ce type d'entraînement a déjà permis une amélioration de la fonction endothéliale chez des sujets présentant un syndrome métabolique (Tjønnå et al., 2009). Toutefois, ces sujets avaient effectué un programme d'entraînement de 16 semaines. La durée de notre protocole d'exercice physique, ne s'étalant que sur 8 semaines, pourrait donc, en partie, expliquer l'absence d'amélioration de la fonction endothéliale chez nos sujets obèses. Enfin, il est probable que sur un effectif plus important de sujets, nos résultats statistiques soient différents de ceux que nous avons observés pour nos travaux. Un effectif plus important de sujets avait été initialement recruté pour ce protocole d'entraînement. Toutefois, pour plus de rigueur dans les résultats, nous avons fait le choix de ne garder que les sujets qui avaient effectué la presque totalité des séances, excluant

ainsi un important nombre de sujets et réduisant l'effectif final de notre population d'étude.

Les MPs sont d'importants biomarqueurs et effecteurs intervenant dans de nombreux mécanismes au niveau vasculaire. Nos résultats auront contribué à expliquer les variations observées au niveau des MPs circulantes et leur implication au niveau endothélial, dans un contexte d'obésité, et suite à un exercice physique chronique. Ces données sont d'autant plus intéressantes qu'elles contribuent à fournir des informations supplémentaires sur les MPs dans un contexte physio(patho)logique *in vivo*. En effet, une meilleure compréhension de la genèse des MPs, leur composition, ou encore leur mode d'action *in vivo* s'avère primordiale afin de pouvoir envisager une utilisation en routine de ces MPs en clinique, en tant que biomarqueurs, mais également dans le domaine thérapeutique. De nombreuses pistes sont en cours d'étude dans ce domaine. A titre d'exemple, les MPs pourraient être utilisés en tant que vecteurs de transport de médicaments *in vivo*. Les MPs présenteraient l'avantage, par rapport à des structures synthétiques (polymère, structure de carbone...), d'être biocompatibles et de délivrer, non pas un agent pharmacologique, mais une information biologique permettant une réponse physiologique de la cellule cible (Fleury et al., 2014). Des stimuli précis pourraient ainsi engendrer des MPs avec un contenu spécifique qui serait délivré spécifiquement à un type cellulaire précis, grâce à la présence de molécules spécifiques à la surface membranaire. Un autre volet intéressant pour l'utilisation des MPs seraient dans la médecine régénérative. En effet, il a été récemment observé que les MPs étaient impliquées dans la restauration de certaines altérations au niveau tissulaire, et pourraient même expliquer les effets paracrines observés dans les approches thérapeutiques basées sur les cellules souches (De Jong et al., 2014). En effet, Hu et al. (2012) ont pu observer que des MPs

provenant de cellules souches sembleraient reprogrammer certaines fonctions altérées de leurs cellules-cibles, notamment grâce à leur contenu en miRs.

Au final, la connaissance de la composition des MPs circulantes et leurs réels effets biologiques *in vivo* restent certes encore insuffisants, mais les nombreux travaux en cours, qui tendent à une meilleure compréhension de ces mécanismes, permettront dans un avenir proche l'utilisation en routine des MPs en clinique voire en thérapeutique. Pour notre part, notre travail aura permis d'apporter certaines indications sur les MPs circulantes dans un contexte d'obésité prédisposant aux maladies cardiovasculaires, et suite à un exercice physique chronique tendant à contrebalancer les effets de l'obésité.

- Références -

Adams, V., Linke, A., Kränkel, N., Erbs, S., Gielen, S., Möbius-Winkler, S., Gummert, J.F., Mohr, F.W., Schuler, G., and Hambrecht, R. (2005). Impact of Regular Physical Activity on the NAD(P)H Oxidase and Angiotensin Receptor System in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 111, 555–562.

Aharon, A., Tamari, T., and Brenner, B. (2008). Monocyte-derived microparticles and exosomes induce procoagulant and apoptotic effects on endothelial cells. *Thromb. Haemost.*

Alberti, K.G.M.M., Zimmet, P., Shaw, J., and IDF Epidemiology Task Force Consensus Group (2005). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet Lond. Engl.* 366, 1059–1062.

Alberti, K.G.M.M., Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., Cleeman, J.I., Donato, K.A., Fruchart, J.-C., James, W.P.T., Loria, C.M., and Smith, S.C. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120, 1640–1645.

Albrink, M.J., Hirsch, J., and Batchelor, B. (1976). Obesity Adipose tissue cellularity in human obesity. *Clin. Endocrinol. Metab.* 5, 299–311.

Amabile, N., Guérin, A.P., Leroyer, A., Mallat, Z., Nguyen, C., Boddaert, J., London, G.M., Tedgui, A., and Boulanger, C.M. (2005). Circulating Endothelial Microparticles Are Associated with Vascular Dysfunction in Patients with End-Stage Renal Failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16, 3381–3388.

Amabile, N., Cheng, S., Renard, J.M., Larson, M.G., Ghorbani, A., McCabe, E., Griffin, G., Guerin, C., Ho, J.E., Shaw, S.Y., et al. (2014). Association of circulating endothelial microparticles with cardiometabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Eur. Heart J.* 35, 2972–2979.

Arteaga, R.B., Chirinos, J.A., Soriano, A.O., Jy, W., Horstman, L., Jimenez, J.J., Mendez, A., Ferreira, A., de Marchena, E., and Ahn, Y.S. (2006). Endothelial Microparticles and Platelet and Leukocyte Activation in Patients With the Metabolic Syndrome. *Am. J. Cardiol.* 98, 70–74.

Avogaro, A., and de Kreutzenberg, S.V. (2005). Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. *Clin. Chim. Acta* 360, 9–26.

Babbitt, D.M., Diaz, K.M., Fearheller, D.L., Sturgeon, K.M., Perkins, A.M., Veerabhadrapa, P., Williamson, S.T., Kretzschmar, J., Ling, C., Lee, H., et al. (2013). Endothelial Activation Microparticles and Inflammation Status Improve with Exercise Training in African Americans. *Int. J. Hypertens.* 2013, 1–8.

Baggish, A.L., Hale, A., Weiner, R.B., Lewis, G.D., Systrom, D., Wang, F., Wang, T.J., and Chan, S.Y. (2011). Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. *J. Physiol.* 589, 3983–3994.

Barnett, J.B., Woods, M.N., Lamon-Fava, S., Schaefer, E.J., McNamara, J.R., Spiegelman, D., Hertzmark, E., Goldin, B., Longcope, C., and Gorbach, S.L. (2004). Plasma Lipid and Lipoprotein Levels during the Follicular and Luteal Phases of the Menstrual Cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 776–782.

Baron, M., Boulanger, C.M., Staels, B., and Tailleux, A. (2012). Cell-derived microparticles in atherosclerosis: biomarkers and targets for pharmacological modulation? *J. Cell. Mol. Med.* 16, 1365–1376.

Barry, O.P., Pratico, D., Lawson, J.A., and FitzGerald, G.A. (1997). Transcellular activation of platelets and endothelial cells by bioactive lipids in platelet microparticles. *J. Clin. Invest.* 99, 2118–2127.

Barry, O.P., Praticò, D., Savani, R.C., and FitzGerald, G.A. (1998). Modulation of monocyte-endothelial cell interactions by platelet microparticles. *J. Clin. Invest.* 102, 136–144.

Barry, O.P., Kazanietz, M.G., Praticò, D., and FitzGerald, G.A. (1999). Arachidonic Acid in Platelet Microparticles Up-regulates Cyclooxygenase-2-dependent Prostaglandin Formation via a Protein Kinase C/Mitogen-activated Protein Kinase-dependent Pathway. *J. Biol. Chem.* 274, 7545–7556.

Barteneva, N.S., Fasler-Kan, E., Bernimoulin, M., Stern, J.N., Ponomarev, E.D., Duckett, L., and Vorobjev, I.A. (2013). Circulating microparticles: square the circle. *BMC Cell Biol.* 14, 23.

Barton, M., Baretella, O., and Meyer, M.R. (2012). Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction. *Br. J. Pharmacol.* 165, 591–602.

Basdevant, A. (2006). L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *C. R. Biol.* 329, 562–569.

Bassuk, S.S., and Manson, J.E. (2005). Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J. Appl. Physiol.* 99, 1193–1204.

Beard, C.M., Barnard, R.J., Robbins, D.C., Ordovas, J.M., and Schaefer, E.J. (1996). Effects of Diet and Exercise on Qualitative and Quantitative Measures of LDL and Its Susceptibility to Oxidation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 16, 201–207.

Bedard, K., and Krause, K.-H. (2007). The NOX Family of ROS-Generating NADPH Oxidases: Physiology and Pathophysiology. *Physiol. Rev.* 87, 245–313.

Berezin, A., Zulli, A., Kerrigan, S., Petrovic, D., and Kruzliak, P. (2015). Predictive role of circulating endothelial-derived microparticles in cardiovascular diseases. *Clin. Biochem.* 48, 562–568.

Bohr, V., Anson, R.M., Mazur, S., and Dianov, G. (1998). Oxidative DNA damage processing and changes with aging. *Toxicol. Lett.* 102–103, 47–52.

Bonetti, P.O., Lerman, L.O., and Lerman, A. (2003). Endothelial Dysfunction A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23, 168–175.

Boulanger, C.M., and Vanhoutte, P.M. (1997). Endothelial vasomotor tone : role of the G-proteins. *Sang Thromb. Vaiss.* 9, 22–30.

Boulanger, C.M., Scoazec, A., Ebrahimian, T., Henry, P., Mathieu, E., Tedgui, A., and Mallat, Z. (2001). Circulating Microparticles From Patients With Myocardial Infarction Cause Endothelial Dysfunction. *Circulation* 104, 2649–2652.

Boulanger, C.-M., Leroyer, A.-S., Amabile, N., and Tedgui, A. (2008). Microparticules endothéliales circulantes : un nouveau marqueur du dysfonctionnement vasculaire. *Ann. Cardiol. Angéiologie* 57, 149–154.

- Bouloumié, A., Lafontan, M., and Langin, D. (2006). Les cellules de la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux humain: caractérisation et rôles. *Obésité* 1, 79–86.
- Boyle, L.J., Credeur, D.P., Jenkins, N.T., Padilla, J., Leidy, H.J., Thyfault, J.P., and Fadel, P.J. (2013). Impact of reduced daily physical activity on conduit artery flow-mediated dilation and circulating endothelial microparticles. *J. Appl. Physiol.* 115, 1519–1525.
- Brandes, R.P., Weissmann, N., and Schröder, K. (2010). NADPH oxidases in cardiovascular disease. *Free Radic. Biol. Med.* 49, 687–706.
- Burger, D., and Touyz, R.M. (2012). Cellular biomarkers of endothelial health: microparticles, endothelial progenitor cells, and circulating endothelial cells. *J. Am. Soc. Hypertens.* 6, 85–99.
- Busse, R., and Fleming, I. (1995). Regulation and Functional Consequences of Endothelial Nitric Oxide Formation. *Ann. Med.* 27, 331–340.
- Campia, U., Tesaro, M., and Cardillo, C. (2012). Human obesity and endothelium-dependent responsiveness. *Br. J. Pharmacol.* 165, 561–573.
- Casillas, J.M., Gremeaux, V., Damak, S., Feki, A., and Pérennou, D. (2007). Exercise training for patients with cardiovascular disease. *Ann. Réadapt. Médecine Phys.* 50, 403–418.
- Casteilla, L., Charrière, G., Laharrague, P., Cousin, B., Planat-Benard, V., Péricaud, L., and Chavoin, J.P. (2004). Tissus adipeux, chirurgie plastique et reconstructrice : le retour aux sources. *Ann. Chir. Plast. Esthét.* 49, 409–418.
- Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Ramirez, B., Rotellar, F., Pastor, C., Silva, C., Rodríguez, A., Gil, M.J., Cienfuegos, J.A., and Frühbeck, G. (2007). Proinflammatory cytokines in obesity: impact of type 2 diabetes mellitus and gastric bypass. *Obes. Surg.* 17, 1464–1474.
- Chen, C., Wang, Y., Yang, S., Li, H., Zhao, G., Wang, F., Yang, L., and Wang, D.W. (2015). MiR-320a contributes to atherogenesis by augmenting multiple risk factors and down-regulating SRF. *J. Cell. Mol. Med.* 19, 970–985.
- Chen, T.S., Lai, R.C., Lee, M.M., Choo, A.B.H., Lee, C.N., and Lim, S.K. (2010). Mesenchymal stem cell secretes microparticles enriched in pre-microRNAs. *Nucleic Acids Res.* 38, 215–224.

Chironi, G.N., Boulanger, C.M., Simon, A., Dignat-George, F., Freyssinet, J.-M., and Tedgui, A. (2008). Endothelial microparticles in diseases. *Cell Tissue Res.* 335, 143–151.

Clarkson, P., Montgomery, H.E., Mullen, M.J., Donald, A.E., Powe, A.J., Bull, T., Jubbs, M., World, M., and Deanfield, J.E. (1999). Exercise training enhances endothelial function in young men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 33, 1379–1385.

Coleman, M.L., Sahai, E.A., Yeo, M., Bosch, M., Dewar, A., and Olson, M.F. (2001). Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I. *Nat. Cell Biol.* 3, 339–345.

Combes, V., Simon, A.C., Grau, G.E., Arnoux, D., Camoin, L., Sabatier, F., Mutin, M., Sanmarco, M., Sampol, J., and Dignat-George, F. (1999). In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant. *J. Clin. Invest.* 104, 93–102.

Connor, D.E., Exner, T., Ma, D.D.F., and Joseph, J.E. (2010). The majority of circulating platelet-derived microparticles fail to bind annexin V, lack phospholipid-dependent procoagulant activity and demonstrate greater expression of glycoprotein Ib: *Thromb. Haemost.* 103, 1044–1052.

Cooke, J.P., MD, and Dzau, V.J., MD (1997). NITRIC OXIDE SYNTHASE: Role in the Genesis of Vascular Disease. *Annu. Rev. Med.* 48, 489–509.

Cooper, D., Stokes, K.Y., Taylor, A., and Granger, D.N. (2002). Oxidative stress promotes blood cell-endothelial cell interactions in the microcirculation. *Cardiovasc. Toxicol.* 2, 165–180.

Cunningham, K.S., and Gotlieb, A.I. (2004). The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab. Invest.* 85, 9–23.

Czernichow, S., Ciangura, C., and Oppert, J.-M. (2006). [Obesity in the adult]. *Rev. Prat.* 56, 2275–2281.

Dalli, J., Norling, L.V., Renshaw, D., Cooper, D., Leung, K.-Y., and Perretti, M. (2008). Annexin 1 mediates the rapid anti-inflammatory effects of neutrophil-derived microparticles. *Blood* 112, 2512–2519.

- Dasgupta, S.K., Guchhait, P., and Thiagarajan, P. (2006). Lactadherin binding and phosphatidylserine expression on cell surface-comparison with annexin A5. *Transl. Res.* *148*, 19–25.
- Deanfield, J.E., Halcox, J.P., and Rabelink, T.J. (2007). Endothelial Function and Dysfunction Testing and Clinical Relevance. *Circulation* *115*, 1285–1295.
- De Filippis, E., Cusi, K., Ocampo, G., Berria, R., Buck, S., Consoli, A., and Mandarino, L.J. (2006). Exercise-induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *91*, 4903–4910.
- De Jong, O.G., Van Balkom, B.W.M., Schiffelers, R.M., Bouten, C.V.C., and Verhaar, M.C. (2014). Extracellular Vesicles: Potential Roles in Regenerative Medicine. *Front. Immunol.* *5*.
- Delarue, J., Allain, G., and Guillermin, S. (2006). Le syndrome métabolique. *Nutr. Clin. Métabolisme* *20*, 114–117.
- Delp, M.D., and Laughlin, M.H. (1997). Time course of enhanced endothelium-mediated dilation in aorta of trained rats: *Med. Amp Sci. Sports Amp Exerc.* *29*, 1454–1461.
- DeSouza, C.A., Shapiro, L.F., Clevenger, C.M., Dinunno, F.A., Monahan, K.D., Tanaka, H., and Seals, D.R. (2000). Regular Aerobic Exercise Prevents and Restores Age-Related Declines in Endothelium-Dependent Vasodilation in Healthy Men. *Circulation* *102*, 1351–1357.
- Diamant, M., Tushuizen, M.E., Sturk, A., and Nieuwland, R. (2004). Cellular microparticles: new players in the field of vascular disease? *Eur. J. Clin. Invest.* *34*, 392–401.
- Diehl, P., Fricke, A., Sander, L., Stamm, J., Bassler, N., Htun, N., Ziemann, M., Helbing, T., El-Osta, A., Jowett, J.B.M., et al. (2012). Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation. *Cardiovasc. Res.* *93*, 633–644.
- Dignat-George, F., and Boulanger, C.M. (2011). The Many Faces of Endothelial Microparticles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* *31*, 27–33.
- Dimmeler, S., and Zeiher, A.M. (2003). Exercise and Cardiovascular Health Get Active to “AKTivate” Your Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation* *107*, 3118–3120.

- Dimmeler, S., Fleming, I., Fisslthaler, B., Hermann, C., Busse, R., and Zeiher, A.M. (1999). Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 399, 601–605.
- Dubern, B., and Clément, K. (2007). Aspects génétiques de l'obésité. *Presse Médicale* 36, 1598–1605.
- Duclos, M., Duché, P., Guezennec, C.-Y., Richard, R., Rivière, D., and Vidalin, H. (2010). Position de consensus : activité physique et obésité chez l'enfant et chez l'adulte. *Sci. Sports* 25, 207–225.
- Duerschmidt, N., Stielow, C., Muller, G., Pagano, P.J., and Morawietz, H. (2006). NO-mediated regulation of NAD(P)H oxidase by laminar shear stress in human endothelial cells. *J. Physiol.* 576, 557–567.
- Dussaule, J.C., and Chatziantoniou, C. (1996). [Role of nitric oxide in the regulation of arterial pressure and renal function]. *Presse Médicale Paris Fr.* 1983 25, 1789–1793.
- El Ati, J., Traissac, P., Delpeuch, F., Aounallah-Skhiri, H., Béji, C., Eymard-Duvernay, S., Bougatef, S., Kolsteren, P., Maire, B., and Ben Romdhane, H. (2012). Gender Obesity Inequities Are Huge but Differ Greatly According to Environment and Socio-Economics in a North African Setting: A National Cross-Sectional Study in Tunisia. *PLoS ONE* 7, e48153.
- Falati, S., Liu, Q., Gross, P., Merrill-Skoloff, G., Chou, J., Vandendries, E., Celi, A., Croce, K., Furie, B.C., and Furie, B. (2003). Accumulation of Tissue Factor into Developing Thrombi In Vivo Is Dependent upon Microparticle P-Selectin Glycoprotein Ligand 1 and Platelet P-Selectin. *J. Exp. Med.* 197, 1585–1598.
- Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 115, 911–919.
- Fatima, S.S., Butt, Z., Bader, N., Pathan, A.Z., Hussain, S., and Iqbal, N.T. (2015). Role of multifunctional Chemerin in obesity and preclinical diabetes. *Obes. Res. Clin. Pract.* 9, 507–512.
- Favier, A. (2003). Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actual. Chim.* 108–115.

Fève, B., Bastard, J.-P., and Vidal, H. (2006). Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : acquisitions récentes. *C. R. Biol.* 329, 587–597.

Fichtlscherer, S., Rosa, S.D., Fox, H., Schwietz, T., Fischer, A., Liebetrau, C., Weber, M., Hamm, C.W., Röxe, T., Müller-Ardogan, M., et al. (2010). Circulating MicroRNAs in Patients With Coronary Artery Disease. *Circ. Res.* 107, 677–684.

Finucane, M.M., Stevens, G.A., Cowan, M.J., Danaei, G., Lin, J.K., Paciorek, C.J., Singh, G.M., Gutierrez, H.R., Lu, Y., Bahalim, A.N., et al. (2011). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *The Lancet* 377, 557–567.

Fleming, I., and Busse, R. (2003). Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 284, R1–R12.

Fleury, A., Martinez, M.C., and Le Lay, S. (2014). Extracellular Vesicles as Therapeutic Tools in Cardiovascular Diseases. *Front. Immunol.* 5.

Ford, E.S. (2002). Does Exercise Reduce Inflammation? Physical Activity and C-R... : *Epidemiology. LWW* 13.

Förstermann, U., and Sessa, W.C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 33, 829–837.

Friebe, A., and Koesling, D. (2003). Regulation of Nitric Oxide-Sensitive Guanylyl Cyclase. *Circ. Res.* 93, 96–105.

Frisbee, J.C., and Stepp, D.W. (2001). Impaired NO-dependent dilation of skeletal muscle arterioles in hypertensive diabetic obese Zucker rats. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 281, H1304–H1311.

Fujita, K., Wada, K., Nozaki, Y., Yoneda, M., Endo, H., Takahashi, H., Kirikoshi, H., Inamori, M., Saito, S., and Nakajima, A. (2011). Serum nitric oxide metabolite as a biomarker of visceral fat accumulation: Clinical significance of measurement for nitrate/nitrite. *Med. Sci. Monit.* 17, CR123–CR131.

Furchgott, R.F., and Zawadzki, J.V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288, 373–376.

Galili, O., Versari, D., Sattler, K.J., Olson, M.L., Mannheim, D., McConnell, J.P., Chade, A.R., Lerman, L.O., and Lerman, A. (2007). Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 292, H904–H911.

Gambim, M.H., de Oliveira do Carmo, A., Marti, L., Veríssimo-Filho, S., Lopes, L.R., and Janiszewski, M. (2007). Platelet-derived exosomes induce endothelial cell apoptosis through peroxynitrite generation: experimental evidence for a novel mechanism of septic vascular dysfunction. *Crit. Care* 11, R107.

Gavin, T.P., Stallings, H.W., Zwetsloot, K.A., Westerkamp, L.M., Ryan, N.A., Moore, R.A., Pofahl, W.E., and Hickner, R.C. (2005). Lower capillary density but no difference in VEGF expression in obese vs. lean young skeletal muscle in humans. *J. Appl. Physiol.* 98, 315–321.

Ghasemi, A., Zahediasl, S., and Azizi, F. (2013). Elevated nitric oxide metabolites are associated with obesity in women. *Arch. Iran. Med.* 16, 521–525.

Gibala, M.J., and McGee, S.L. (2008). Metabolic Adaptations to Short-term High-Intensity Interval Training: A Little Pain for a Lot of Gain? *Exerc. Sport Sci. Rev.* 36, 58–63.

Gielen, S., Schuler, G., and Adams, V. (2010). Cardiovascular Effects of Exercise Training Molecular Mechanisms. *Circulation* 122, 1221–1238.

Gladwin, M.T., Schechter, A.N., Kim-Shapiro, D.B., Patel, R.P., Hogg, N., Shiva, S., Cannon, R.O., Kelm, M., Wink, D.A., Espey, M.G., et al. (2005). The emerging biology of the nitrite anion. *Nat. Chem. Biol.* 1, 308–314.

Goichot, B., Grunebaum, L., Desprez, D., Vinzio, S., Meyer, L., Schlienger, J.L., Lessard, M., and Simon, C. (2006). Circulating procoagulant microparticles in obesity. *Diabetes Metab.* 32, 82–85.

Gomes, E.C., Silva, A., Nunes, and Oliveira, M.R. de (2012). Oxidants, Antioxidants, and the Beneficial Roles of Exercise-Induced Production of Reactive Species. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012, e756132.

Gordon, L.A., Morrison, E.Y., McGrowder, D.A., Young, R., Fraser, Y.T.P., Zamora, E.M., Alexander-Lindo, R.L., and Irving, R.R. (2008). Effect of exercise therapy on lipid profile and oxidative stress indicators in patients with type 2 diabetes. *BMC Complement. Altern. Med.* 8, 21.

Goto, C., Higashi, Y., Kimura, M., Noma, K., Hara, K., Nakagawa, K., Kawamura, M., Chayama, K., Yoshizumi, M., and Nara, I. (2003). Effect of Different Intensities of Exercise on Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans Role of Endothelium-Dependent Nitric Oxide and Oxidative Stress. *Circulation* 108, 530–535.

Graham, D.A., and Rush, J.W.E. (2004). Exercise training improves aortic endothelium-dependent vasorelaxation and determinants of nitric oxide bioavailability in spontaneously hypertensive rats. *J. Appl. Physiol.* 96, 2088–2096.

Green, D.J., Maiorana, A., O'Driscoll, G., and Taylor, R. (2004). Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J. Physiol.* 561, 1–25.

Gremeaux, V., and Bouillet, B. (2012). Obésité, diabète de type 2, et activité physique. *Lett. Médecine Phys. Réadapt.* 28, 3–11.

Guay, C., and Regazzi, R. (2013). Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 9, 513–521.

Guidet, B. (1992). Radicaux libres, moyens de défense extracellulaires. *Médecine Chir. Dig.* 21, 149–151.

Guillaume, M. (1999). Defining obesity in childhood: current practice. *Am. J. Clin. Nutr.* 70, 126S – 130S.

de Gusmao Correia, M.L., and Haynes, W.G. (2004). Leptin, obesity and cardiovascular disease: *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 13, 215–223.

György, B., Szabó, T.G., Pásztói, M., Pál, Z., Misják, P., Aradi, B., László, V., Pállinger, É., Pap, E., Kittel, Á., et al. (2011). Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cell. Mol. Life Sci.* 68, 2667–2688.

Hambrecht, R., Adams, V., Erbs, S., Linke, A., Kränkel, N., Shu, Y., Baither, Y., Gielen, S., Thiele, H., Gummert, J.F., et al. (2003). Regular Physical Activity Improves Endothelial

Function in Patients With Coronary Artery Disease by Increasing Phosphorylation of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation* 107, 3152–3158.

Hamdy, O., Porramatikul, S., and Al-Ozairi, E. (2006). Metabolic Obesity: The Paradox Between Visceral and Subcutaneous Fat. *Curr. Diabetes Rev.* 2, 367–373.

Hargett, L.A., and Bauer, N.N. (2013). On the origin of microparticles: From “platelet dust” to mediators of intercellular communication. *Pulm. Circ.* 3, 329–340.

Hergenreider, E., Heydt, S., Tréguer, K., Boettger, T., Horrevoets, A.J.G., Zeiher, A.M., Scheffer, M.P., Frangakis, A.S., Yin, X., Mayr, M., et al. (2012). Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat. Cell Biol.* 14, 249–256.

Higdon, J.V., and Frei, B. (2003). Obesity and Oxidative Stress A Direct Link to CVD? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23, 365–367.

Hirata, Y., Emori, T., Eguchi, S., Kanno, K., Imai, T., Ohta, K., and Marumo, F. (1993). Endothelin receptor subtype B mediates synthesis of nitric oxide by cultured bovine endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 91, 1367–1373.

Holm, V.A., Cassidy, S.B., Butler, M.G., Hanchett, J.M., Greenswag, L.R., Whitman, B.Y., and Greenberg, F. (1993). Prader-Willi Syndrome: Consensus Diagnostic Criteria. *Pediatrics* 91, 398–402.

Holvoet, P. (2012). Stress in Obesity and Associated Metabolic and Cardiovascular Disorders. *Scientifica* 2012, e205027.

Horn, P., Cortese-Krott, M.M., Amabile, N., Hundsdörfer, C., Kröncke, K.-D., Kelm, M., and Heiss, C. (2013). Circulating Microparticles Carry a Functional Endothelial Nitric Oxide Synthase That Is Decreased in Patients With Endothelial Dysfunction. *J. Am. Heart Assoc.* 2, e003764.

Hortelano, S., Dewez, B., Genaro, A.M., Díaz-Guerra, M.J.M., and Boscá, L. (1995). Nitric oxide is released in regenerating liver after partial hepatectomy. *Hepatology* 21, 776–786.

Hu, G., Drescher, K.M., and Chen, X.-M. (2012). Exosomal miRNAs: Biological Properties and Therapeutic Potential. *Front. Genet.* 3.

- Hunter, M.P., Ismail, N., Zhang, X., Aguda, B.D., Lee, E.J., Yu, L., Xiao, T., Schafer, J., Lee, M.-L.T., Schmittgen, T.D., et al. (2008). Detection of microRNA Expression in Human Peripheral Blood Microvesicles. *PLoS ONE* 3, e3694.
- Huo, Y., Schober, A., Forlow, S.B., Smith, D.F., Hyman, M.C., Jung, S., Littman, D.R., Weber, C., and Ley, K. (2003). Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat. Med.* 9, 61–67.
- Jansen, F., Yang, X., Franklin, B.S., Hoelscher, M., Schmitz, T., Bedorf, J., Nickenig, G., and Werner, N. (2013). High glucose condition increases NADPH oxidase activity in endothelial microparticles that promote vascular inflammation. *Cardiovasc. Res.* 98, 94–106.
- Jimenez, J.J., Jy, W., Mauro, L.M., Soderland, C., Horstman, L.L., and Ahn, Y.S. (2003). Endothelial cells release phenotypically and quantitatively distinct microparticles in activation and apoptosis. *Thromb. Res.* 109, 175–180.
- Johnnidis, J.B., Harris, M.H., Wheeler, R.T., Stehling-Sun, S., Lam, M.H., Kirak, O., Brummelkamp, T.R., Fleming, M.D., and Camargo, F.D. (2008). Regulation of progenitor cell proliferation and granulocyte function by microRNA-223. *Nature* 451, 1125–1129.
- Jollow, D.J., Mitchell, J.R., Zampaglione, N., and Gillette, J.R. (1974). Bromobenzene-Induced Liver Necrosis. Protective Role of Glutathione and Evidence for 3,4-Bromobenzene Oxide as the Hepatotoxic Metabolite. *Pharmacology* 11, 151–169.
- Karolina, D.S., Tavintharan, S., Armugam, A., Sepramaniam, S., Pek, S.L.T., Wong, M.T.K., Lim, S.C., Sum, C.F., and Jeyaseelan, K. (2012). Circulating miRNA Profiles in Patients with Metabolic Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, E2271–E2276.
- Karpoff, L., Vinet, A., Schuster, I., Oudot, C., Goret, L., Dauzat, M., Obert, P., and Perez-Martin, A. (2009). Abnormal vascular reactivity at rest and exercise in obese boys. *Eur. J. Clin. Invest.* 39, 94–102.
- Karvonen, M. (1957). The effects of training on heart rate. A longitudinal study. *Ann Ned Exp Biol Fenn* 35, 307–315.

Kelley, G.A., Kelley, K.S., and Tran, Z.V. (2004). Aerobic Exercise and Lipids and Lipoproteins in Women: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J. Womens Health* 13, 1148–1164.

Kern, P.A., Gregorio, G.B.D., Lu, T., Rassouli, N., and Ranganathan, G. (2003). Adiponectin Expression From Human Adipose Tissue Relation to Obesity, Insulin Resistance, and Tumor Necrosis Factor- α Expression. *Diabetes* 52, 1779–1785.

Kershaw, E.E., and Flier, J.S. (2004). Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 2548–2556.

Kleinbongard, P., Dejam, A., Lauer, T., Rassaf, T., Schindler, A., Picker, O., Scheeren, T., Gödecke, A., Schrader, J., Schulz, R., et al. (2003). Plasma nitrite reflects constitutive nitric oxide synthase activity in mammals. *Free Radic. Biol. Med.* 35, 790–796.

Knudson, J.D., Payne, G.A., Borbouse, L., and Tune, J.D. (2008). Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr. Hypertens. Rep.* 10, 434–439.

Kondo, T., Kobayashi, I., and Murakami, M. (2006). Effect of Exercise on Circulating Adipokine Levels in Obese Young Women. *Endocr. J.* 53, 189–195.

Köppler, B., Cohen, C., Schlöndorff, D., and Mack, M. (2006). Differential mechanisms of microparticle transfer to B cells and monocytes: anti-inflammatory properties of microparticles. *Eur. J. Immunol.* 36, 648–660.

Kuboki, K., Jiang, Z.Y., Takahara, N., Ha, S.W., Igarashi, M., Yamauchi, T., Feener, E.P., Herbert, T.P., Rhodes, C.J., and King, G.L. (2000). Regulation of Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Endothelial Cells and In Vivo A Specific Vascular Action of Insulin. *Circulation* 101, 676–681.

Lakka, T.A., Venäläinen, J.M., Rauramaa, R., Salonen, R., Tuomilehto, J., and Salonen, J.T. (1994). Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 330, 1549–1554.

Landrier, J.-F., Malezet-Desmoulins, C., Reboul, E., Marie Lorec, A., Josèphe Amiot, M., and Borel, P. (2008). Comparison of different vehicles to study the effect of tocopherols on gene expression in intestinal cells. *Free Radic. Res.* 42, 523–530.

- Lauer, T., Preik, M., Rassaf, T., Strauer, B.E., Deussen, A., Feelisch, M., and Kelm, M. (2001). Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 12814–12819.
- Laufs, U., Wassmann, S., Czech, T., Münzel, T., Eisenhauer, M., Böhm, M., and Nickenig, G. (2005). Physical Inactivity Increases Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25, 809–814.
- Lean, M.E., Han, T.S., and Morrison, C.E. (1995). Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ* 311, 158–161.
- Léger, P. (2005). Exploration de la microcirculation : débitmétrie doppler laser. *EMC - Cardiol.-Angéiologie* 2, 81–85.
- Léger, L.A., and Lambert, J. (1982). A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict $\dot{V}O_2$ max. *Eur. J. Appl. Physiol.* 49, 1–12.
- Lekakis, J., Abraham, P., Balbarini, A., Blann, A., Boulanger, C.M., Cockcroft, J., Cosentino, F., Deanfield, J., Gallino, A., Ikonomidis, I., et al. (2011). Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 18, 775–789.
- Lemieux, I., Couillard, C., Pascot, A., Bergeron, N., Prud'homme, D., Bergeron, J., Tremblay, A., Bouchard, C., Mauriège, P., and Després, J.-P. (2000). The small, dense LDL phenotype as a correlate of postprandial lipemia in men. *Atherosclerosis* 153, 423–432.
- Lemoine, S., Thabut, D., Housset, C., Moreau, R., Valla, D., Boulanger, C.M., and Rautou, P.-E. (2014). The emerging roles of microvesicles in liver diseases. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 350–361.
- Li, T.Y., Rana, J.S., Manson, J.E., Willett, W.C., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Rexrode, K.M., and Hu, F.B. (2006). Obesity as Compared With Physical Activity in Predicting Risk of Coronary Heart Disease in Women. *Circulation* 113, 499–506.
- Lindemann, S., Tolley, N.D., Dixon, D.A., McIntyre, T.M., Prescott, S.M., Zimmerman, G.A., and Weyrich, A.S. (2001). Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1 β synthesis. *J. Cell Biol.* 154, 485–490.

- Ling, H.-Y., Ou, H.-S., Feng, S.-D., Zhang, X.-Y., Tuo, Q.-H., Chen, L.-X., Zhu, B.-Y., Gao, Z.-P., Tang, C.-K., Yin, W.-D., et al. (2009). CHANGES IN microRNA (miR) PROFILE AND EFFECTS OF miR-320 IN INSULIN-RESISTANT 3T3-L1 ADIPOCYTES. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 36, e32–e39.
- Liu, M.-L., Reilly, M.P., Casasanto, P., McKenzie, S.E., and Williams, K.J. (2007). Cholesterol Enrichment of Human Monocyte/Macrophages Induces Surface Exposure of Phosphatidylserine and the Release of Biologically-Active Tissue Factor-Positive Microvesicles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27, 430–435.
- Livak, K.J., and Schmittgen, T.D. (2001). Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT Method. *Methods* 25, 402–408.
- Lovren, F., and Verma, S. (2013). Evolving Role of Microparticles in the Pathophysiology of Endothelial Dysfunction. *Clin. Chem.* 59, 1166–1174.
- Lumeng, C.N., Bodzin, J.L., and Saltiel, A.R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest.* 117, 175–184.
- Maachi, M., Piéroni, L., Bruckert, E., Jardel, C., Fellahi, S., Hainque, B., Capeau, J., and Bastard, J.-P. (2004). Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF α , leptin and IL-6 levels in obese women. *Int. J. Obes.* 28, 993–997.
- MacDonald, M.J., and Currie, K.D. (2009). Interval exercise is a path to good health, but how much, how often and for whom? *Clin. Sci.* 116, 315–316.
- Mack, M., Kleinschmidt, A., Brühl, H., Klier, C., Nelson, P.J., Cihak, J., Plachý, J., Stangassinger, M., Erfle, V., and Schlöndorff, D. (2000). Transfer of the chemokine receptor CCR5 between cells by membrane-derived microparticles: A mechanism for cellular human immunodeficiency virus 1 infection. *Nat. Med.* 6, 769–775.
- MacKenzie, A., Wilson, H.L., Kiss-Toth, E., Dower, S.K., North, R.A., and Surprenant, A. (2001). Rapid Secretion of Interleukin-1 β by Microvesicle Shedding. *Immunity* 15, 825–835.
- Madamanchi, N.R., Vendrov, A., and Runge, M.S. (2005). Oxidative Stress and Vascular Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25, 29–38.

- Mao, G.D., and Poznansky, M.J. (1992). Electron spin resonance study on the permeability of superoxide radicals in lipid bilayers and biological membranes. *FEBS Lett.* 305, 233–236.
- Martin, S., Tesse, A., Hugel, B., Martínez, M.C., Morel, O., Freyssinet, J.-M., and Andriantsitohaina, R. (2004). Shed membrane particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial protein expression. *Circulation* 109, 1653–1659.
- Martínez, M.C., Tesse, A., Zobairi, F., and Andriantsitohaina, R. (2005). Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 288, H1004–H1009.
- Martinez, M.C., Tual-Chalot, S., Leonetti, D., and Andriantsitohaina, R. (2011). Microparticles: targets and tools in cardiovascular disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 32, 659–665.
- Mastronardi, M.L., Mostefai, H.A., Soleti, R., Agouni, A., Martínez, M.C., and Andriantsitohaina, R. (2011). Microparticles from apoptotic monocytes enhance nitrosative stress in human endothelial cells. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 25, 653–660.
- Mather, K.J., Mirzamohammadi, B., Lteif, A., Steinberg, H.O., and Baron, A.D. (2002). Endothelin Contributes to Basal Vascular Tone and Endothelial Dysfunction in Human Obesity and Type 2. Diabetes 51, 3517–3523.
- Mattusch, Dufaux, Heine, Mertens, and Rost (2000). Reduction of the Plasma Concentration of C-Reactive Protein Following Nine Months of Endurance Training. *Int. J. Sports Med.* 21, 21–24.
- Maury, E., Noël, L., Detry, R., and Brichard, S.M. (2009). In Vitro Hyperresponsiveness to Tumor Necrosis Factor- α Contributes to Adipokine Dysregulation in Omental Adipocytes of Obese Subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 1393–1400.
- Mause, S.F., and Weber, C. (2010). Microparticles: protagonists of a novel communication network for intercellular information exchange. *Circ. Res.* 107, 1047–1057.
- McGuire, J.J., Ding, H., and Triggle, C.R. (2001). Endothelium-derived relaxing factors: a focus on endothelium-derived hyperpolarizing factor(s). *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 79, 443–470.

- Mesri, M., and Altieri, D.C. (1999). Leukocyte Microparticles Stimulate Endothelial Cell Cytokine Release and Tissue Factor Induction in a JNK1 Signaling Pathway. *J. Biol. Chem.* 274, 23111–23118.
- Meyer, A.A., Kundt, G., Lenschow, U., Schuff-Werner, P., and Kienast, W. (2006). Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48, 1865–1870.
- Miâdi-Messaoud, H., Chouchane, A., Abderrazek, E., Debbabi, H., Zaouali-Ajina, M., Tabka, Z., and Ben-Jebria, A. (2009). Obesity-induced impairment of endothelium-dependent vasodilation in Tunisian women. *Int. J. Obes.* 34, 273–279.
- Miyauchi, T., and Masaki, T. (1999). Pathophysiology of Endothelin in the Cardiovascular System. *Annu. Rev. Physiol.* 61, 391–415.
- Moien-Afshari, F., Ghosh, S., Elmi, S., Khazaei, M., Rahman, M.M., Sallam, N., and Laher, I. (2008). Exercise restores coronary vascular function independent of myogenic tone or hyperglycemic status in db/db mice. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 295, H1470–H1480.
- Montero, D., Walther, G., Perez-Martin, A., Mercier, C.S., Gayrard, S., Vicente-Salar, N., Sempere-Ortells, J.M., Martinez-Peinado, P., Roche, E., and Vinet, A. (2014). Effects of a Lifestyle Program on Vascular Reactivity in Macro- and Microcirculation in Severely Obese Adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 1019–1026.
- Mooren, F.C., Viereck, J., Krüger, K., and Thum, T. (2014). Circulating micrnas as potential biomarkers of aerobic exercise capacity. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 306, H557–H563.
- Mostefai, H.A., Meziani, F., Mastronardi, M.L., Agouni, A., Heymes, C., Sargentini, C., Asfar, P., Martinez, M.C., and Andriantsitohaina, R. (2008). Circulating Microparticles from Patients with Septic Shock Exert Protective Role in Vascular Function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 178, 1148–1155.
- Mourad, J.-J., Guetz, G. des, Debbabi, H., and Levy, B.I. (2007). Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann. Oncol.* 18, 550.

- Müller, G. (2012). Microvesicles/exosomes as potential novel biomarkers of metabolic diseases. *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 5, 247–282.
- Münzel, T., Daiber, A., Ullrich, V., and Mülsch, A. (2005). Vascular Consequences of Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling for the Activity and Expression of the Soluble Guanylyl Cyclase and the cGMP-Dependent Protein Kinase. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25, 1551–1557.
- Nassis, G.P., Papantakou, K., Skenderi, K., Triandafillopoulou, M., Kavouras, S.A., Yannakoulia, M., Chrousos, G.P., and Sidossis, L.S. (2005). Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism* 54, 1472–1479.
- Navasolava, N.M., Dignat-George, F., Sabatier, F., Larina, I.M., Demiot, C., Fortrat, J.-O., Gauquelin-Koch, G., Kozlovskaya, I.B., and Custaud, M.-A. (2010). Enforced physical inactivity increases endothelial microparticle levels in healthy volunteers. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 299, H248–H256.
- Neth, P., Nazari-Jahantigh, M., Schober, A., and Weber, C. (2013). MicroRNAs in flow-dependent vascular remodeling. *Cardiovasc. Res.* cvt096.
- Nielsen, S., Åkerström, T., Rinnov, A., Yfanti, C., Scheele, C., Pedersen, B.K., and Laye, M.J. (2014). The miRNA Plasma Signature in Response to Acute Aerobic Exercise and Endurance Training. *PLoS ONE* 9, e87308.
- Nitenberg, A., and Antony, I. (2004). Comment évaluer la fonction endothéliale chez l'homme ? *Lett. Cardiol.* 17–24.
- Nomura, S., Tandon, N.N., Nakamura, T., Cone, J., Fukuhara, S., and Kambayashi, J. (2001). High-shear-stress-induced activation of platelets and microparticles enhances expression of cell adhesion molecules in THP-1 and endothelial cells. *Atherosclerosis* 158, 277–287.
- Noronha, B.T., Li, J.-M., Wheatcroft, S.B., Shah, A.M., and Kearney, M.T. (2005). Inducible Nitric Oxide Synthase Has Divergent Effects on Vascular and Metabolic Function in Obesity. *Diabetes* 54, 1082–1089.

Okada, S., Hiuge, A., Makino, H., Nagumo, A., Takaki, H., Konishi, H., Goto, Y., Yoshimasa, Y., and Miyamoto, Y. (2010). Effect of Exercise Intervention on Endothelial Function and Incidence of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *J. Atheroscler. Thromb.* 17, 828–833.

O’Leary, D.S. (1991). Regional vascular resistance vs. conductance: which index for baroreflex responses? *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 260, H632–H637.

« OMS | Activité physique ». (2015). *WHO*. Consulté le septembre 15. <http://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/fr/>.

« OMS | Maladies cardiovasculaires ». (2015). *WHO*. Consulté le mai 11. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>.

« OMS | Obésité et surpoids ». (2015). *WHO*. Consulté le mars 24. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/fr/>.

Ortega, F.J., Mercader, J.M., Catalán, V., Moreno-Navarrete, J.M., Pueyo, N., Sabater, M., Gómez-Ambrosi, J., Anglada, R., Fernández-Formoso, J.A., Ricart, W., et al. (2013). Targeting the Circulating MicroRNA Signature of Obesity. *Clin. Chem.* 59, 781–792.

Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J., and Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 85–97.

Papandreou, C., Mourad, T.A., Jildeh, C., Abdeen, Z., Philalithis, A., and Tzanakis, N. (2008). Obesity in Mediterranean region (1997–2007): a systematic review. *Obes. Rev.* 9, 389–399.

Párrizas, M., Brugnara, L., Esteban, Y., González-Franquesa, A., Canivell, S., Murillo, S., Gordillo-Bastidas, E., Cussó, R., Cadefau, J.A., García-Roves, P.M., et al. (2015). Circulating miR-192 and miR-193b are markers of prediabetes and are modulated by an exercise intervention. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, E407–E415.

Pearson, T.A., Mensah, G.A., Alexander, R.W., Anderson, J.L., Cannon, R.O., Criqui, M., Fadl, Y.Y., Fortmann, S.P., Hong, Y., Myers, G.L., et al. (2003). Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107, 499–511.

Pedersen, B.K., and Saltin, B. (2006). Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 16, 3–63.

Pellegrin, M., Mazzolai, L., Berthelot, A., and Laurant, P. (2009). Dysfonction endothéliale et risque cardiovasculaire. L'exercice protège la fonction endothéliale et prévient la maladie cardiovasculaire. *Sci. Sports* 24, 63–73.

Pereira, M.A., Weggemans, R.M., Jacobs, D.R., Hannan, P.J., Zock, P.L., Ordovas, J.M., and Katan, M.B. (2004). Within-person variation in serum lipids: implications for clinical trials. *Int. J. Epidemiol.* 33, 534–541.

Perreault, M., and Marette, A. (2001). Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. *Nat. Med.* 7, 1138–1143.

Perticone, F., Ceravolo, R., Candigliota, M., Ventura, G., Iacopino, S., Sinopoli, F., and Mattioli, P.L. (2001). Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes* 50, 159–165.

Pinheiro, A.R., Cunha, A.R., Aguila, M.B., and Mandarim-de-Lacerda, C.A. (2007). Beneficial effects of physical exercise on hypertension and cardiovascular adverse remodeling of diet-induced obese rats. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 17, 365–375.

Pizzirani, C., Ferrari, D., Chiozzi, P., Adinolfi, E., Sandonà, D., Savaglio, E., and Virgilio, F.D. (2007). Stimulation of P2 receptors causes release of IL-1 β -loaded microvesicles from human dendritic cells. *Blood* 109, 3856–3864.

Poirier, P., and Després, J.-P. (2003). Obésité et maladies cardiovasculaires. *MS Médecine Sci.* 19, 943–949.

Polak, J., Klimcakova, E., Moro, C., Viguerie, N., Berlan, M., Hejnova, J., Richterova, B., Kraus, I., Langin, D., and Stich, V. (2006). Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor α in obese women. *Metabolism* 55, 1375–1381.

Pouliot, M.C., Després, J.P., Nadeau, A., Moorjani, S., Prud'Homme, D., Lupien, P.J., Tremblay, A., and Bouchard, C. (1992). Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 41, 826–834.

Preston, R.A., Jy, W., Jimenez, J.J., Mauro, L.M., Horstman, L.L., Valle, M., Aime, G., and Ahn, Y.S. (2003). Effects of Severe Hypertension on Endothelial and Platelet Microparticles. *Hypertension* 41, 211–217.

Rankinen, T., Zuberi, A., Chagnon, Y.C., Weisnagel, S.J., Argyropoulos, G., Walts, B., Périus, L., and Bouchard, C. (2006). The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obesity* 14, 529–644.

Richard, M.J., Portal, B., Meo, J., Coudray, C., Hadjian, A., and Favier, A. (1992). Malondialdehyde kit evaluated for determining plasma and lipoprotein fractions that react with thiobarbituric acid. *Clin. Chem.* 38, 704–709.

Rorive, M., Letiexhe, M., Scheen, A., and Ziegler, O. (2005). Obesité et diabète de type 2. *Rev. Médicale Liège* 60.

Ross, R., Janssen, I., Dawson, J., Kungl, A.-M., Kuk, J.L., Wong, S.L., Nguyen-Duy, T.-B., Lee, S., Kilpatrick, K., and Hudson, R. (2004). Exercise-Induced Reduction in Obesity and Insulin Resistance in Women: a Randomized Controlled Trial. *Obes. Res.* 12, 789–798.

Rozmyslowicz, T., Majka, M., Kijowski, J., Murphy, S.L., Conover, D.O., Poncz, M., Ratajczak, J., Gaulton, G.N., and Ratajczak, M.Z. (2003). Platelet- and megakaryocyte-derived microparticles transfer CXCR4 receptor to CXCR4-null cells and make them susceptible to infection by X4-HIV. *AIDS* 17, 33–42.

Sabatier, F., Darmon, P., Hugel, B., Combes, V., Sanmarco, M., Velut, J., Arnoux, D., Charpiot, P., Freyssinet, J., Oliver, C., et al. (2002). Type 1 and type 2 diabetic patients display different patterns of cellular microparticles. *Diabetes* 51, 2840–2845.

Sabatier, F., Lacroix, R., Camoin-Jau, L., Anfosso, F., Sampol, J., and Dignat-George, F. (2011a). Cellules endothéliales circulantes, microparticules et progéniteurs : vers la définition de la « vasculocompétence ». *Rev. Médecine Interne* 32, 54–63.

Sabatier, F., Lacroix, R., Camoin-Jau, L., Anfosso, F., Sampol, J., and Dignat-George, F. (2011b). Cellules endothéliales circulantes, microparticules et progéniteurs : vers la définition de la « vasculocompétence ». *Rev. Médecine Interne* 32, 54–63.

Sanguignol, F. (2008). L'obésité : une maladie chronique multifactorielle. *Kinésithérapie Rev.* 8, 14–16.

Santos-Parker, J.R., LaRocca, T.J., and Seals, D.R. (2014). Aerobic exercise and other healthy lifestyle factors that influence vascular aging. *Adv. Physiol. Educ.* 38, 296–307.

Schlossmann, J., Feil, R., and Hofmann, F. (2003). Signaling through NO and cGMP-dependent protein kinases. *Ann. Med.* 35, 21–27.

Schmidt, T.S., and Alp, N.J. (2007). Mechanisms for the role of tetrahydrobiopterin in endothelial function and vascular disease. *Clin. Sci.* 113, 47–63.

Schroen, B., and Heymans, S. (2012). Small but smart—microRNAs in the centre of inflammatory processes during cardiovascular diseases, the metabolic syndrome, and ageing. *Cardiovasc. Res.* 93, 605–613.

Sciacqua, A., Candigliota, M., Ceravolo, R., Scozzafava, A., Sinopoli, F., Corsonello, A., Sesti, G., and Perticone, F. (2003). Weight Loss in Combination With Physical Activity Improves Endothelial Dysfunction in Human Obesity. *Diabetes Care* 26, 1673–1678.

Serné, E.H., Jongh, R.T. de, Eringa, E.C., IJzerman, R.G., and Stehouwer, C.D.A. (2007). Microvascular Dysfunction A Potential Pathophysiological Role in the Metabolic Syndrome. *Hypertension* 50, 204–211.

Shimabukuro, M., Higa, N., Asahi, T., Oshiro, Y., Takasu, N., Tagawa, T., Ueda, S., Shimomura, I., Funahashi, T., and Matsuzawa, Y. (2003). Hypoadiponectinemia Is Closely Linked to Endothelial Dysfunction in Man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 3236–3240.

Shulman, G.I. (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 106, 171–176.

Silver, A.E., Beske, S.D., Christou, D.D., Donato, A.J., Moreau, K.L., Eskurza, I., Gates, P.E., and Seals, D.R. (2007). Overweight and Obese Humans Demonstrate Increased Vascular Endothelial NAD(P)H Oxidase-p47phox Expression and Evidence of Endothelial Oxidative Stress. *Circulation* 115, 627–637.

van Sloten, T.T., Czernichow, S., Houben, A.J., Protogerou, A.D., Henry, R.M., Muris, D.M., Schram, M.T., Sep, S.J., Dagnelie, P.C., van der Kallen, C.J., et al. (2014). Association Between

Arterial Stiffness and Skin Microvascular Function: The SUVIMAX2 Study and The Maastricht Study. *Am. J. Hypertens.*

Soleti, R., Benameur, T., Porro, C., Panaro, M.A., Andriantsitohaina, R., and Martínez, M.C. (2009). Microparticles harboring Sonic Hedgehog promote angiogenesis through the upregulation of adhesion proteins and proangiogenic factors. *Carcinogenesis* 30, 580–588.

Stocker, R., and Keaney, J.F. (2004). Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiol. Rev.* 84, 1381–1478.

Straznicky, N.E., Grima, M.T., Sari, C.I., Eikelis, N., Lambert, E.A., Nestel, P.J., Esler, M.D., Dixon, J.B., Chopra, R., Tilbrook, A.J., et al. (2012). Neuroadrenergic Dysfunction Along the Diabetes Continuum A Comparative Study in Obese Metabolic Syndrome Subjects. *Diabetes* 61, 2506–2516.

Sturm, W., Sandhofer, A., Engl, J., Laimer, M., Molnar, C., Kaser, S., Weiss, H., Tilg, H., Ebenbichler, C.F., and Patsch, J.R. (2009). Influence of Visceral Obesity and Liver Fat on Vascular Structure and Function in Obese Subjects. *Obesity* 17, 1783–1788.

Sun, D., Huang, A., Koller, A., and Kaley, G. (1994). Short-term daily exercise activity enhances endothelial NO synthesis in skeletal muscle arterioles of rats. *J. Appl. Physiol.* 76, 2241–2247.

Taganov, K.D., Boldin, M.P., Chang, K.-J., and Baltimore, D. (2006). NF- κ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 12481–12486.

Tijssen, A.J., Pinto, Y.M., and Creemers, E.E. (2012). Circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for cardiovascular diseases. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 303, H1085–H1095.

Tjønnå, A.E., Lee, S.J., Rognmo, Ø., Stølen, T.O., Bye, A., Haram, P.M., Loennechen, J.P., Al-Share, Q.Y., Skogvoll, E., Slørdahl, S.A., et al. (2008). Aerobic Interval Training Versus Continuous Moderate Exercise as a Treatment for the Metabolic Syndrome A Pilot Study. *Circulation* 118, 346–354.

Tjønnå, A.E., Stølen, T.O., Bye, A., Volden, M., Slørdahl, S.A., Ødegård, R., Skogvoll, E., and Wisløff, U. (2009). Aerobic interval training reduces cardiovascular risk factors more than a multitreatment approach in overweight adolescents. *Clin. Sci.* 116, 317–326.

Touati, S., Meziri, F., Devaux, S., Berthelot, A., Touyz, R.M., and Laurant, P. (2011). Exercise Reverses Metabolic Syndrome in High-Fat Diet-Induced Obese Rats: *Med. Sci. Sports Exerc.* 43, 398–407.

Touati, S., Montezano, A.C., Meziri, F., Riva, C., Touyz, R.M., and Laurant, P. (2015). Exercise training protects against atherosclerotic risk factors through vascular NADPH oxidase, extracellular signal-regulated kinase 1/2 and stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase downregulation in obese rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 42, 179–185.

Trayhurn, P., and Wood, I.S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.* 92, 347–355.

Tual-Chalot, S., Fatoumata, K., Priou, P., Trzepizur, W., Gaceb, A., Contreras, C., Prieto, D., Martinez, M.C., Gagnadoux, F., and Andriantsitohaina, R. (2012). Circulating Microparticles from Patients with Obstructive Sleep Apnea Enhance Vascular Contraction: Mandatory Role of the Endothelium. *Am. J. Pathol.* 181, 1473–1482.

Tushuizen, M.E., Diamant, M., Sturk, A., and Nieuwland, R. (2011). Cell-Derived Microparticles in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease Friend or Foe? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31, 4–9.

Ulker, S., McKeown, P.P., and Bayraktutan, U. (2003). Vitamins reverse endothelial dysfunction through regulation of eNOS and NAD(P)H oxidase activities. *Hypertension* 41, 534–539.

Vague, J. (1956). The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 4, 20–34.

Vanhees, L., Geladas, N., Hansen, D., Kouidi, E., Niebauer, J., Reiner, Z., Cornelissen, V., Adamopoulos, S., Prescott, E., Borjesson, M., et al. (2012). Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in

individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR (Part II). *Eur. J. Prev. Cardiol.* *19*, 1005–1033.

Vanhouste, P. (2012). Obesity and vascular dysfunction: the fat-e of rich and poor. *Br. J. Pharmacol.* *165*, 541–543.

Vanhouste, P.M. (1989). Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension* *13*, 658–667.

Vanhouste, P.M., Shimokawa, H., Tang, E.H.C., and Feletou, M. (2009). Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* *196*, 193–222.

VanWijk, M.J., VanBavel, E., Sturk, A., and Nieuwland, R. (2003). Microparticles in cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Res.* *59*, 277–287.

Vincent, H.K., and Taylor, A.G. (2005). Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int. J. Obes.* *30*, 400–418.

Votruba, S.B., Horvitz, M.A., and Schoeller, D.A. (2000). The role of exercise in the treatment of obesity. *Nutrition* *16*, 179–188.

Wahl, P., Jansen, F., Achtzehn, S., Schmitz, T., Bloch, W., Mester, J., and Werner, N. (2014). Effects of High Intensity Training and High Volume Training on Endothelial Microparticles and Angiogenic Growth Factors. *PLoS ONE* *9*, e96024.

Walther, C., Gielen, S., and Hambrecht, R. (2004). The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. *Exerc. Sport Sci. Rev.* *32*, 129–134.

Watts, K., Beye, P., Siafarikas, A., O'Driscoll, G., Jones, T.W., Davis, E.A., and Green, D.J. (2004). Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J. Pediatr.* *144*, 620–625.

Weber, M., Baker, M.B., Moore, J.P., and Searles, C.D. (2010). MiR-21 is induced in endothelial cells by shear stress and modulates apoptosis and eNOS activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *393*, 643–648.

- Williams, I.L., Wheatcroft, S.B., Shah, A.M., and Kearney, M.T. (2002). Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. *Int. J. Obes.* 26, 754–764.
- Wing, R.R. (1999). Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med. Sci. Sports Exerc.* 31, S547–S552.
- Wisløff, U., Støylen, A., Loennechen, J.P., Bruvold, M., Rognmo, Ø., Haram, P.M., Tjønnå, A.E., Helgerud, J., Slørdahl, S.A., Lee, S.J., et al. (2007). Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 115, 3086–3094.
- Witko-Sarsat, V., Friedlander, M., Capeillère-Blandin, C., Nguyen-Khoa, T., Nguyen, A.T., Zingraff, J., Jungers, P., and Descamps-Latscha, B. (1996). Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 49, 1304–1313.
- Wolf, P. (1967). The Nature and Significance of Platelet Products in Human Plasma. *Br. J. Haematol.* 13, 269–288.
- Woo, K.S., Chook, P., Yu, C.W., Sung, R.Y.T., Qiao, M., Leung, S.S.F., Lam, C.W.K., Metreweli, C., and Celermajer, D.S. (2004). Effects of Diet and Exercise on Obesity-Related Vascular Dysfunction in Children. *Circulation* 109, 1981–1986.
- Xu, T., Liu, Q., Yao, J., Dai, Y., Wang, H., and Xiao, J. (2015). Circulating microRNAs in response to exercise. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 25, e149–e154.
- Yamakuchi, M. (2012). MicroRNAs in Vascular Biology. *Int. J. Vasc. Med.* 2012, e794898.
- Yetik-Anacak, G., and Catravas, J.D. (2006). Nitric oxide and the endothelium: history and impact on cardiovascular disease. *Vascul. Pharmacol.* 45, 268–276.
- Yudkin, J.S., Kumari, M., Humphries, S.E., and Mohamed-Ali, V. (2000). Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148, 209–214.
- Zahra, S., Anderson, J.A.M., Stirling, D., and Ludlam, C.A. (2011). Microparticles, malignancy and thrombosis. *Br. J. Haematol.* 152, 688–700.

Zernecke, A., Bidzhekov, K., Noels, H., Shagdarsuren, E., Gan, L., Denecke, B., Hristov, M., Köppel, T., Jahantigh, M.N., Lutgens, E., et al. (2009). Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection. *Sci. Signal.* 2, ra81.

Zhang, C. (2010). MicroRNAs in Vascular Biology and Vascular Disease. *J Cardiovasc. Transl. Res.* 3, 235–240.