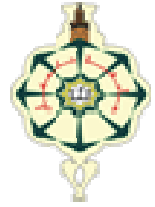


République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de biologie

Laboratoire de recherche

Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition

THESE

Présentée par : **M^{elle} AYAD Amina**

En vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat

En Physiologie et Biochimie de la Nutrition

Thème

**Effets d'un régime hypergras et enrichi en huile d'olive et de lin sur
le rat Wistar obèse âgé**

Président :	MOKHTARI Nassima	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie
Examineur :	BOUANANE Samira	MCA	Université de Tlemcen, Algérie
Examineur :	SLIMANI Miloud	Professeur	Université de SAIDA, Algérie
Examineur :	AOUES Abdelkader	Professeur	Université d'Oran, Algérie
Examineur :	AIT YAHIA Dalila	Professeur	Université d'Oran, Algérie
Promotrice :	MERZOUK Hafida	Professeur	Université de Tlemcen, Algérie

Année Universitaire : 2013-2014

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je ne pourrais pas commencer les remerciements sans évoquer la personne qui m'a proposé le sujet de thèse et qui m'a encadré pendant ces quatre années, madame la professeure **MERZOUK Hafida**, directrice du laboratoire physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition. Je tiens à la remercier pour la grande disponibilité et la générosité dont elle a fait preuve pendant ces 4 années, pour avoir partagé, d'expériences en expériences, les satisfactions et parfois les inquiétudes qu'elles ont suscitées. Je salue également son ouverture d'esprit et sa bonne humeur qui ont su me laisser une large marge de liberté pour mener à bien ce travail. Son enthousiasme pour la recherche m'a fortement encouragé, sa persévérance et sa rigueur ont pour moi valeur d'exemple. Je tiens ici à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour la qualité de son encadrement tant sur le plan scientifique qu'humain.

Sachez madame que votre expérience et vos conseils avisés me serviront sans aucun doute pour la suite de ma carrière.

Je tiens à exprimer ma gratitude et mon respect aux membres du jury.

Je commence d'abord par le professeur **MOKHTARI Nassima** qui a accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail comme président de Jury. Qu'il soit assuré de ma respectueuse considération.

Je remercie infiniment le professeur **BOUANANE Samira** pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger cette thèse et d'être examinateur.

Mes vifs remerciements vont également au professeur **SLIMANI Miloud** qui m'a fait l'honneur d'examiner mon travail et de participer au jury.

J'adresse également mes sincères remerciements au professeur **AOUES Abdelkader** pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger ce travail.

Je tiens également à exprimer toute ma gratitude au professeur **AIT YAHIA Dalila** qui a accepté de faire partie du jury en tant qu'examineur.

Je tiens également à adresser ma sincère reconnaissance à **Mr MERZOUK Sid Ahmed**, par son dévouement et intérêt à mon projet recherche et soutien scientifique tout au long de ce travail, son implication, ses critiques constructives dans le domaine des statistiques, ses encouragements, qui ont tous contribué à la réalisation d'un travail de grande qualité.

Je tiens enfin à remercier tous ceux qui ont contribué d'une façon ou d'une autre à la réalisation de cette thèse.

DEDICACES

Avec l'aide de Dieu le tout puissant clément et miséricordieux, j'ai pu accomplir ce travail que je dédie :

A ma chère mère

En témoignage de ma profonde gratitude et de mon incontestable reconnaissance, pour tous les sacrifices qu'elle me contente, toute la confiance qu'elle m'accorde et tout l'amour dont elle m'entoure.

A mon cher père

En exprimant ma gratitude, mon profond amour et ma passion, pour sa confiance, son soutien moral et matériel et pour son amour infini.

A ma sœur Amel, mes frères Ismail et Abderrahmane et mon oncle BELKHIR Ahmed.

A tous les enseignants et enseignantes qui ont contribué à ma formation.

A tous ceux qui ont contribué d'une manière ou d'une autre à l'élaboration de ce travail.

« Que ton aliment soit ta seule médecine ! »

Hippocrate

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Le travail exposé dans cette thèse de doctorat a fait l'objet de publications scientifiques internationales et a été présenté par des communications lors de congrès internationaux.

Publications scientifiques

AYAD Amina, MERZOUK Hafida, MERZOUK Sid Ahmed, NARCE Michel (2013). Blood oxidant / antioxidant status in overfed aging rats: comparative effects of sunflower and olive-linseed mixture oil rich diets. *Biomed Environ Sci*, 26(8): 390-393.

AYAD Amina, MERZOUK Hafida, BABA HAMED Yamina, MERZOUK Sid Ahmed, GRETI Joseph, NARCE Michel (2013). Beneficial effects of dietary olive and linseed oils on serum and tissue lipids and redox status in the aging obese rat. *Journal of natural product and plant resources*, 3(2) :61-71.

Communications scientifiques

1^{er} Congrès International De La Société Algérienne de Nutrition. 05-06 décembre, 2012, Oran, Algérie.

Amina AYAD, Hafida MERZOUK. Effets bénéfiques des AGPI/AGMI sur le stress oxydatif chez le rat Wistar obèse.

1^{er} séminaire international sur l'alimentation et la qualité nutritionnelle. 08-09 décembre, 2009, Tlemcen, Algérie.

Amina AYAD, Tariq ATTAR, Nouria MEDJATI, Yahia HAREK. Evaluation du taux de sélénium dans un échantillon de la population diabétique de Tlemcen.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	18
ETAT ACTUEL DU SUJET	25
I. Effets d'un régime hypergras sur le métabolisme et la balance oxydante /antioxydante	26
II. Effets des différents acides gras sur le métabolisme et la balance oxydant/antioxydant	42
III. Effets du vieillissement sur le métabolisme et la balance oxydant/antioxydant	50
MATERIEL ET METHODES	60
I. Protocole expérimental	61
I.1. Animaux et régimes	61
I.2. Sacrifices et prélèvements de sang	61
I.3. Prélèvements d'organes	63
II. Analyses biochimiques	63
II.1. Détermination des teneurs en glucose	63
II.2. Détermination des protéines totales	64
II.3. Dosage de l'insuline	64
II.4. Dosage de la leptine	64
II.5. Dosage de l'adiponectine	65
II.6. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du sérum, des lipoprotéines et des organes	65
II.6.1. Séparation des lipoprotéines	65
II.6.2. Détermination des teneurs en cholestérol et en triglycérides	66
II.6.3. Extraction des lipides du sérum et des organes et détermination de la composition en acides gras	66
II.7. Détermination de l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43)	67

II.8. Dosage des lipases tissulaires	67
II.8.1. Détermination de l'activité de l'enzyme LPL	67
II.8.2. Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible	67
III. Détermination du statut oxydant/antioxydant	68
III.1. Dosage de la vitamine C	68
III.2. Détermination des protéines carbonylées	68
III. 3. Dosage du malondialdehyde (MDA)	68
III.4. Détermination des diènes conjugués et du taux d'oxydation des lipoprotéines	69
III.5. Détermination de l'activité de la catalase	70
III.6. Dosage du Glutathion réduit (GSH)	70
IV. Analyse statistique	71
RESULTATS ET INTERPRETATION	72
I. Poids corporel et consommation alimentaire chez les différents lots de rats	73
II. Paramètres biochimiques et hormonaux	73
II. 1. Teneurs sériques en glucose et en protéines totales chez les différents lots de rats	73
II. 2. Teneurs sériques en insuline (ng/ml), leptine (ng/ml) et adiponectine (µg/ml) chez les différents lots de rats	76
II. 3. Teneurs en cholestérol (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats	76
II. 4. Teneurs en triglycérides (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats	79
II. 5. Teneurs en protéines (mg/dl) des lipoprotéines chez les différents lots de rats	79
II. 6. Compositions en acides gras des lipides totaux sériques chez les différents lots de rats	82
III. Paramètres tissulaires	84
III. 1. Poids des organes chez les différents lots de rats	84

III. 2. Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats	84
III. 3. Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats	87
III.4.Composition en acides gras tissulaires	87
III. 4. 1.Composition en acides gras des lipides hépatiques chez les différents lots de rats	87
III. 4. 2. Composition en acides gras des lipides du tissu adipeux chez les différents lots de rats	90
III. 5. Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats	92
III. 6. Teneurs en triglycérides des organes des différents lots de rats	92
IV. Activités des lipases tissulaires et de la LCAT plasmatique	95
IV. 1. Activités des enzymes lipoprotéine lipases des organes des différents lots de rats	95
IV. 2. Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux des différents lots de rats	95
IV. 3. Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) du plasma des différents lots de rats	98
V. Statut oxydant/antioxydant	98
V. 1. Teneurs en vitamine C sérique et en glutathion érythrocytaire et activité de l'enzyme érythrocytaire catalase chez les différents lots de rats	98
V. 2.Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats	98
V. 3. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats	102
V. 4. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rat	102
V. 5. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différentslots de rats	105
V.6. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de l'intestin chez les différents de rats (Figure 34 et Tableau A19)	105

DISCUSSION	108
CONCLUSION	131
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	135
ANNEXES	160

LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Adénylate cyclase (adenylyl cyclase)
ACE : Enzyme de conversion de l'angiotensine (angiotensin-converting enzyme)
Acétyl CoA : Acétyl-coenzyme A
ADN : Acide désoxy ribonucléique
AG : Acide gras
AGE : Acide gras essentiels
AGL : Acide gras libre
AGMI : Acides gras monoinsaturés
AGPI : Acides gras polyinsaturés
AgRP : Agouti related protein
AGS : Acides gras saturés
ALA : Acide alpha-linolénique
ARN_m : Acide ribonucléique messenger
PKB : Protéine kinase B
AP : Area postrema
AP-1 : Protéine activatrice (activating protein-1)
Apo A IV : Apolipoprotéine A IV
Apo E : Apolipoprotéine E
ARC : Noyau arqué
ATP : Adénosine triphosphate
ATPase : Adénosine triphosphatase
cAMP : Adénosine monophosphate cyclique
AVC : Accident vasculaire cérébral
C : Rats sous régime cafeteria standard
CCK : Cholécystokinine
CD 4 : Cluster de différenciation 4
CD 8 : Cluster de différenciation 8
CO : Rats obèses sous régime cafeteria - olive
COL : Rats obèses sous régime cafeteria - olive/lin
CPG : Chromatographie en phase gazeuse
CRP : Protéine réactive C
CT : Cholestérol total
CuSO₄ : Sulfate de cuivre
Cu-Zn SOD : Superoxyde dismutase à cuivre-zinc
DHA : Acide docosahexanoïque
DIC : Diènes conjuguées
DNP : 2,4-Dinitrophénylhydrazine
EDTA : Acide éthylène diamine tétraacétique
ELOVL : Elongation des acides gras de très longues chaînes
EPA : Acide eicosapentaénoïque

ERO : Espèces réactives de l'oxygène
FAS: Fatty acid synthase
GLPs:Glucagon-like peptides
GOD: Glucose oxydase
GPCR:G-protein coupled receptor
GPx : Glutathion peroxydase
GR : Récepteur des glucocorticoïdes
GRED : Glutathion réductase
GSH : Glutathion réduit
GSSG : Glutathion oxydé
HCL : Acide chlorhydrique
HDL : Lipoprotéine de densité haute
HDL-C : Cholestérol des lipoprotéines de densité haute
HL : Hypothalamus latéral
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
IFN-γ:Interféron- γ
IL-6 : Interleukine-6
IKK : I kappa B kinase
IMC : Indice de masse corporelle
JNK: C-Jun N-terminal kinases
LCAT: Lécithine cholesterol acyl transférase
LDL : Lipoprotéine de densité basse
LDL-C :Cholestérol des lipoprotéines de densité basse
LHS : Lipase hormono-sensible
Lp : Taux d'oxydation des lipoprotéines
LPL : Lipoprotéine lipase
LT: Leukotriène
MCH: Melanin concentrating hormone
MDA : Malondialdéhyde
MgCl₂ : Chlorure de magnésium
Mn- SOD : Superoxyde dismutase à manganèse
MR : Métabolisme de repos
NADP :Nicotinamideadéninedinucléotidephosphate
NADPH :Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
NaN₃ :Sodium Azide
Na₂EDTA : Disodiumacide éthylène diamine tétraacétique
NDM: Noyau dorsomédian
NF-KB : Facteur nucléaire Kappa-B
NO: Monoxyde d'azote
NPY: Neuropeptide Y
NR1C1: Récepteur nucléaire sous-famille 1, groupe C, membre 1
NR1C2: Récepteur nucléaire sous-famille 1, groupe C, membre 2
NR1C3: Récepteur nucléaire sous-famille 1, groupe C, membre 3
NPV : Noyau paraventriculaire

NT : Neurotensine
NTS : Noyau du tractus solitaire
NVM : Noyau ventromédian
OEA : Oléoyléthanolamide
OH : Radicalhydroxyle
OMS : Organisation mondiale de la santé
ONOO⁻ : Peroxynitrite
PAI-1: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène (plasminogen activator inhibitor-1)
PBS : Tamponphosphate
PCAR : Protéines carbonylées
PGE : Prostaglandines
PGI : Prostacyclines
PH : Potentiel d'hydrogène
PI3K: Phosphoinositide 3-kinase
PKA: Protéine kinase A
PKB/Akt : Protéine kinase B
PPARs: Peroxisome proliferator-activated receptor
PPAR α : Peroxisome proliferator-activated receptor α
PPAR- γ : Peroxisome proliferator-activated receptor γ
PPAR δ : Peroxisome proliferator-activated receptor δ
PTP: Protéine tyrosine phosphatase
PYY: Peptide YY
RA: Acide rétinoïque
RE: Réticulum endoplasmique
ROOH: Alkylhydroperoxydes
ROO⁻ : Radical peroxyde
RXR: Retinoid X récepteur
SDS: Dodécylsulfate de sodium
SO³⁻: Sulfure trioxide oxydé
SOCS3: Suppresseur de la voie cytokine signaling-3
SOD: Superoxyde dismutase
SREBP-1: Sterol response element- binding protein 1
T : Rats témoins standards
TA: Tissu adipeux
TBA: Acide thiobarbiturique
TCA: Acide trichloroacétique
TD: Tractus digestif
TG: Triglycérides
Th1: Lymphocyte T helper 1
T(lag): Phase de latence
T(max) : Temps d'oxydation maximal
TNF: Tumor necrosis factor
TNFR: Tumor necrosis factor receptor
TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

TO: Rats témoins olive

TOL: Rats témoins olive/lin

Treg : Lymphocyte T régulateur

TPP: Thermogénèse post-prandiale

TX: Thromboxane

Vit C: Vitamine C

Vit E: Vitamine E

VLDL: Lipoprotéine de densité très basse

VLDL-C: Cholestérol des lipoprotéines de densité très basse

α -MSH : α -Melanocyte-stimulating hormone

8-épi-PGF2 α : 8-épi-Prostaglandin F2 α

5-HPEPE: Acide 5-hydroperoxyeicosapentaénoïque

5-HPETE : Acide 5-hydroperoxyeicosatétraénoïque

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Influences s'exerçant sur la balance énergétique et la prise de poids	27
Figure 2: Impact possible des lipides alimentaires sur les lipides postprandiaux et résultats métaboliques	28
Figure 3: Schéma simplifié des interrelations périphérie-système nerveux central pour la régulation du comportement alimentaire	30
Figure 4: Evolution des populations cellulaires du système immunitaire dans le tissu adipeux au cours de l'obésité	32
Figure 5: Tissu adipeux chez les sujets obèses	33
Figure 6: Sites potentiels et mécanismes interférant avec la régulation de l'équilibre énergétique aboutissant à l'obésité	35
Figure 7: Physiologie de la résistance à la leptine	36
Figure 8: Effet du régime alimentaire sur le métabolisme oxydatif	40
Figure 9 : Vue d'ensemble des effets de l'obésité et de l'insulino-résistance associée sur les organes et systèmes pertinents du corps	41
Figure 10: Contrôle du métabolisme des lipides et des glucides par les AGPI de la famille n-3	48
Figure 11: Les voies métaboliques des AGPI de la famille n-3 et n-6	49
Figure 12: Oxygène libre et radicaux azotés comme force motrice du vieillissement et des maladies neurodégénératives	53
Figure 13: Les principaux facteurs et protagonistes dans le développement du stress oxydatif ainsi que les résultats négatifs potentiels sur la santé humaine	55
Figure 14: Stress oxydatif et pathologies humaines	56
Figure 15: Relations entre les pathologies liées au vieillissement	59
Figure 16: Teneurs sériques en glucose et en protéines totales chez les différents lots de rats	75
Figure 17: Teneurs en insuline (ng/ml), leptine (ng/ml) et adiponectine (µg/ml) chez les différents lots de rats	77
Figure 18: Teneurs en cholestérol (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats	78
Figure 19: Teneurs en triglycérides (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats	80
Figure 20 : Teneurs en protéines (mg/dl) des lipoprotéines chez les différents lots de rats	81
Figure 21 : Poids des organes chez les différents lots de rats	85
Figure 22: Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats	86
Figure 23: Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats	88
Figure 24: Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats	93
Figure 25: Teneurs en triglycérides des organes des différents lots de rats	94

Figure 26: Activités des enzymes lipoprotéine lipases des organes des différents lots de rats	96
Figure27: Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux des différents lots de rats	97
Figure 28: Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) du plasma des différents lots de rats	99
Figure 29 : Teneurs en vitamine C sérique et en glutathion érythrocytaire et activité de l'enzyme érythrocytaire catalase chez les différents lots de rats	100
Figure 30 : Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats	101
Figure 31 : Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats	103
Figure 32: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rat	104
Figure 33 : Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rats	106
Figure 34 : Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de l'intestin chez les différents lots de rats	107

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Synthèse des réponses et des sites cibles probables de l'ALA, EPA et DHA	51
Tableau 2: Composition des régimes consommés par les rats	62
Tableau 3: Poids corporel et consommation alimentaire chez les différents lots de rats	74
Tableau 4: Compositions en acides gras des lipides totaux sériques chez les différents lots de rats	83
Tableau 5: Composition en acides gras des lipides hépatiques chez les différents lots de rats	89
Tableau 6: Composition en acides gras des lipides du tissu adipeux chez les différents lots de rats	91

LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXES

Tableau A₁: Teneurs sériques en glucose et en protéines totales chez les différents lots de rats	161
Tableau A₂: Teneurs sériques en insuline (ng/ml), leptine (ng/ml) et adiponectine (µg/ml) chez les différents lots de rats	162
Tableau A₃: Teneurs en cholestérol (mg/dL) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats	163
Tableau A₄ : Teneurs en triglycérides (mg/dL) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats	164
Tableau A₅: Teneurs en protéines (mg/dL) des lipoprotéines chez les différents lots de rats	165
Tableau A₆: Poids des organes chez les différents lots de rats	166
Tableau A₇: Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats	167
Tableau A₈: Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats	168
Tableau A₉: Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats	169
Tableau A₁₀: Teneurs en triglycérides des organes des différents lots de rats	170
Tableau A₁₁: Activités des enzymes lipoprotéine lipases des organes des différents lots de rats	171
Tableau A₁₂: Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux des différents lots de rats	172

Tableau A₁₃: Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) du plasma des différents lots de rats	173
Tableau A₁₄: Teneurs en vitamine C sérique et en glutathion érythrocytaire et activité de l'enzyme érythrocytaire catalase chez les différents lots de rats	174
Tableau A₁₅: Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats	175
Tableau A₁₆: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats	176
Tableau A₁₇: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rat	177
Tableau A₁₈: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rats	178
Tableau A₁₉: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de l'intestin chez les différents lots de rats	179

INTRODUCTION

Traditionnellement, le rôle de l'alimentation a été de fournir l'énergie et les éléments nutritifs essentiels pour soutenir les fonctions physiologiques de l'organisme. Toutefois, au cours des années, le rôle de l'alimentation a évolué, les aliments étant de plus en plus appelés à fournir des avantages physiologiques en matière de digestion et de prévention des maladies [OOMAH et MAZZA, 2000].

Les lipides alimentaires sont majoritairement constitués d'acides gras dont la disponibilité en fonction de l'évolution de l'offre alimentaire a beaucoup varié au cours des dernières décennies; la nature de ces changements a longtemps été ignorée mais pose des problèmes. D'une façon générale, face à une alimentation riche en lipides comme face à une sédentarité accrue, l'organisme en stocke l'excédent dans les cellules adipeuses ou adipocytes. Tous les acides gras n'ont pas le même pouvoir pour stimuler le développement du tissu adipeux [GALGANI et al., 2008].

Notre alimentation actuelle est donc représentée par des apports lipidiques importants, notamment en acides gras saturés (AGS). Or, l'effet d'une surconsommation de ces nutriments sur le métabolisme de certains tissus, foie et muscle squelettique en particulier, ne semble pas neutre. Un nombre important d'études ces dernières années ont pu décrire les anomalies métaboliques liées à une telle consommation. Il apparaît de façon très claire que les AGS n'ont pas tous le même effet sur le métabolisme. Ainsi, alors que certains semblent dépourvus d'effets, d'autres comme l'acide palmitique, jouent un rôle important dans le développement de certaines anomalies métaboliques puisqu'ils altèrent notamment la sensibilité à l'insuline et la réponse inflammatoire au sein de différents tissus. Le régime alimentaire de type occidental favorise l'apparition d'un syndrome métabolique.

Cliniquement, le syndrome métabolique associe 3 des 5 critères suivants: obésité abdominale, taux de triglycérides et de glucose à jeun trop élevés, cholestérol-HDL bas et hypertension [GRUNDY et al., 2004].

Même s'il n'existe pas actuellement d'étude claire chez l'homme décrivant l'effet d'une surconsommation chronique d'AGS sur le syndrome métabolique, un faisceau d'arguments tend à montrer que ces sources lipidiques peuvent induire des anomalies métaboliques fréquemment observées au cours de ce syndrome (augmentation de la masse adipeuse périviscérale, infiltration graisseuse ectopique, dyslipidémie, dérégulation de l'homéostasie glucidique) [WALRAND et al., 2010]. En effet, Les déséquilibres alimentaires entre les familles d'acides gras, liés en général à la surconsommation de certains groupes d'aliments, ou à la sous-consommation d'autres, ont pu être mis en relation avec des risques accrus de développer

certaines pathologies, qui trouvent leur origine dans le syndrome métabolique [HERMIER, 2010].

Il est prouvé que l'excès d'AGS alimentaires participe à l'étiologie des MCV de par leur effet sur la lipémie, en particulier l'augmentation de la cholestérolémie (LDL-cholestérol), qu'ils induisent, et par ailleurs, participent à l'apparition et au développement de l'athérosclérose. Par conséquent, les AGS ont un rôle non négligeable dans l'expansion actuelle des MCV [DUBOIS et al., 2007]. Les mécanismes sous-jacents sont complexes et parfois controversés, impliquant des altérations du bilan lipidique sanguin (élévation du cholestérol-LDL et des triglycérides), une accumulation intracellulaire de triglycérides, et des modifications de la composition membranaire [HERMIER, 2010].

Les acides gras monoinsaturés (AGMI) sont synthétisés par l'homme et apportés par l'alimentation. Plusieurs études cliniques et épidémiologiques ont confirmé leur rôle bénéfique dans la prévention et également le traitement de plusieurs troubles de la santé. Les acides gras monoinsaturés améliorent la sensibilité à l'insuline et le profil lipidique. La consommation de régimes riches en acides gras monoinsaturés comme le régime méditerranéen est associée à une faible incidence de mortalité liée à l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives et même le cancer. Les AGMI améliorent également le statut redox de l'organisme en enrichissant les membranes biologiques et les lipoprotéines, les protégeant ainsi des effets délétères du stress oxydatif [REAVEN et al., 1996].

Au cours des trente dernières années, un intérêt croissant a été porté aux acides gras polyinsaturés (AGPI) et à leur rôle bénéfique potentiel pour la santé. Les oméga-6 sont des acides gras polyinsaturés très abondants dans l'alimentation. Les huiles, les œufs et la graisse de viande en sont les plus riches. L'acide linoléique est le seul essentiel, il n'est pas synthétisé par le corps et est le précurseur des autres oméga-6. Les AGPI préviennent les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives et participent à la formation et au maintien des parois cellulaires [SAIDPOUR et al., 2011]. Les acides gras polyinsaturés oméga-3 à longue chaîne (acide eicosapentaénoïque, docosapentaénoïque et docosahexaénoïque) se trouvent principalement dans le poisson alors que l'acide α -linoléique, à chaîne plus courte, est plutôt apporté par les huiles végétales telles que l'huile de lin. Depuis le début des années 70, ces acides gras se sont vus attribuer de nombreuses propriétés intéressantes en particulier au niveau cardiovasculaire. Si l'on se réfère aux nombreux travaux qui leur ont été consacrés, ils sont en effet susceptibles d'abaisser la pression artérielle et la fréquence cardiaque, d'améliorer le profil lipidique, de diminuer le risque inflammatoire, de stimuler la fonction endothéliale,

destabiliser les plaques d'athérome, d'augmenter la sensibilité à l'insuline et de réduire l'incidence des troubles du rythme. Tous ces effets semblent concourir à leurs bénéfices rapportés dans diverses études cliniques puis confirmés par certaines méta-analyses, en particulier en ce qui concerne la morbidité et la mortalité chez des patients coronariens [JUNG et al., 2008].

L'obésité, maladie de nutrition la plus fréquente au monde, découle nécessairement d'un déséquilibre de la balance énergétique c'est-à-dire un bilan énergétique positif qui résulte soit d'une dépense énergétique, liée à l'activité physique réduite, soit d'apports énergétiques d'origine alimentaire excessifs, soit encore de ces deux ensembles conjugués [SPIEGELMAN et FLIER, 2001].

Les mécanismes à l'origine du stockage de la masse grasse restent mal connus. Si le déséquilibre du bilan d'énergie est un déterminant initial incontournable de l'inflammation adipeuse, la physiopathologie de la maladie implique de très nombreux déterminants. À l'évidence, l'obésité ne se résume pas à des troubles du comportement alimentaire. Les progrès de la biologie cellulaire et moléculaire du tissu adipeux, les avancées de la neurobiologie du bilan d'énergie et les connaissances nouvelles sur la plasticité tissulaire ont fait émerger l'anotie d'une « pathologie de système ». Chaque étape du développement de la maladie (prise de poids, stabilisation, chronicisation, réponses aux actions thérapeutiques, apparition des morbidités) est probablement associée à des mécanismes moléculaires différents [CLEMENT et VIGNES, 2009].

Les conséquences sanitaires de l'obésité sont multiples. Elles peuvent être somatiques ou psychologiques. En effet, l'obésité constitue un facteur de risque pour le développement de plusieurs maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires et respiratoires, et certaines formes de cancer, altérant ainsi profondément la qualité de vie. L'obésité peut également entraîner des complications métaboliques qui accélèrent l'évolution de l'athérosclérose augmentant ainsi la morbi-mortalité par maladies cardiovasculaires ischémiques et parmi les facteurs aggravants l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le diabète de type II [FLEGAL et al., 2007].

L'obésité, caractérisée par des concentrations plasmatiques d'AGL élevées, est également liée à un stade inflammatoire étroitement associé au risque cardiovasculaire, à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique. En effet, le tissu adipeux participe à l'homéostasie métabolique de l'organisme en libérant des AG mais également une série de facteurs protéiques dénommés adipokines ou adipocytokines. De par l'existence de ces nombreuses molécules sécrétées (environ 50 molécules), le tissu adipeux, notamment intra-abdominal, est considéré comme le

principal site inflammatoire au cours de l'obésité [TRAYHURN et WOOD, 2005].

L'obésité est également associée à une augmentation du stress oxydatif systémique évident [RAMOS et al., 2008]. Indispensable à la vie aérobie, l'oxygène est utilisé par les mitochondries pour produire de l'énergie. Les conséquences de l'activité mitochondriale sont doubles et paradoxales. D'une part, les mitochondries fournissent à la cellule, grâce à l'oxygène, une source d'énergie importante sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) à haut potentiel énergétique. D'autre part, une faible fraction de l'oxygène (environ 0,4 à 4%) n'est pas correctement convertie en eau suite à des imperfections de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'oxygène donne alors naissance à des espèces oxygénées activées parmi lesquelles figurent des radicaux libres comme l'anion superoxyde ou le radical hydroxyle [KOHEN et NISKA, 2002].

Dans les systèmes biologiques, le stress oxydant est la conséquence d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres et leur destruction par des systèmes de défenses anti-oxydantes. Les radicaux libres peuvent engendrer des dommages importants sur la structure et le métabolisme cellulaire en dégradant de nombreuses cibles: protéines, lipides et acides nucléiques [BRADY et al., 2006].

Les troubles de santé engendrés par le surpoids et l'obésité peuvent être corrigés par la consommation de certaines huiles alimentaires riches en acides gras monoinsaturés et en acides gras polyinsaturés comme ceux de l'huile d'olive et de l'huile de lin. En effet, plusieurs études cliniques et épidémiologiques ont établi une corrélation entre l'utilisation de l'huile d'olive comme principale source de lipides et les effets bénéfiques avérés sur les complications engendrées par le surpoids et l'obésité [ROMAGUERA et al., 2009; SCHRÖDER et al., 2004]. D'autre part, la consommation de l'huile de lin qui constitue une excellente source d'acides gras polyinsaturés de la famille n-3 de par sa richesse en acide α -linoléique, a aussi des effets bénéfiques sur la santé [GOLUB et al., 2011].

Il existe une littérature scientifique abondante traitant le sujet de l'obésité et ses nombreuses complications aussi bien chez les enfants que chez les jeunes adultes néanmoins les effets combinés du vieillissement et de l'obésité nutritionnelle sur le métabolisme et leur correction possible par les huiles alimentaires sont faiblement étudiés.

L'augmentation importante de l'espérance de vie entraîne un vieillissement inéluctable de la population. Le maintien des performances physiques et mentales de cette population apparaît de ce fait, compte tenu du poids moral, social et financier de l'altération de l'état de santé du sujet âgé, comme un objectif prioritaire de santé publique. Or, avec l'âge, la fréquence des pathologies

dégénératives liées au processus de vieillissement augmente. Les recherches menées au cours des dernières décennies ont montré qu'un grand nombre de ces pathologies, parmi lesquelles le cancer, les maladies cardiovasculaires, les démences, les cataractes, ainsi que le déclin de la fonction immunitaire, seraient favorisées par la production de radicaux libres. Ceci se produit lorsque cette production dépasse les capacités de défense anti-oxydantes, ce qui correspond alors à l'état dit de stress oxydant [FULOP et al., 2010].

De nombreuses théories ont été proposées pour expliquer l'augmentation de l'incidence de certaines pathologies avec l'âge. À côté des théories immunologique, neuroendocrinologique, ou génétique, la théorie radicalaire selon laquelle avec l'âge apparaît une majoration des processus oxydants responsables d'effets cellulaires délétères et du vieillissement accéléré a été avancée par Harman dès 1956 [ROUSSEL et FERRY, 2002].

Le stress oxydant est impliqué dans les mécanismes de mort cellulaire lors des maladies neurodégénératives associées au vieillissement. La maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson idiopathique et la sclérose latérale amyotrophique sont les plus fréquentes de ces affections. Dans ces trois cas, les marqueurs du stress oxydant sont anormaux. Lors de la maladie d'Alzheimer, le stress oxydant joue un rôle aussi bien dans l'hypothèse étiologique liée à la protéine bêta-amyloïde que dans l'hypothèse inflammatoire ou celle des troubles neuronaux du métabolisme calcique et/ou des fonctions mitochondriales [DESPOURT et COURATIER, 2002].

Le stress oxydatif est un facteur de risque indépendant pour les incidents cardiovasculaires chez la population âgée. Il est également impliqué dans l'genèse de plusieurs pathologies telles que l'athérosclérose, le diabète et l'obésité [KREGEL et ZHANG, 2007].

Afin de comprendre la physiopathologie du développement d'une obésité nutritionnelle et sa correction nutritive, et d'avoir une définition plus précise de ses effets sur le métabolisme et le statut redox, cette thèse de doctorat a plusieurs objectifs :

1. Caractériser les effets du vieillissement sur le métabolisme et l'équilibre oxydant/antioxydant.
2. Suivre les modifications métaboliques et notamment celles du statut oxydant/antioxydant au cours du développement d'une obésité nutritionnelle chez le rat âgé.
3. Voir les effets de différents acides gras alimentaires notamment les acides gras monoinsaturés (contenus dans l'huile d'olive) et polyinsaturés n-3 (contenus dans l'huile de lin) en analysant les modifications hormonales (insuline, leptine, adiponectine), du métabolisme (lipides, glucides, protéines, lipases) et du statut redox (malondialdéhyde, protéines carbonylées, vitamine C, oxydation in vitro des lipoprotéines, glutathion réduit,

catalase) chez les rats obèses et témoins âgés.

Ces travaux de recherche nous permettront de mieux caractériser les effets des huiles alimentaires sur la santé en fonction de l'âge.

ETAT ACTUEL DU SUJET

I. Effets d'un régime hypergras sur le métabolisme et la balance oxydante /antioxydante

L'obésité est une maladie multifactorielle complexe impliquant un bilan énergétique positif prolongé. Il s'agit du concept de balance énergétique selon lequel tout gain de masse ne peut résulter que d'une augmentation des apports caloriques et/ou d'une réduction de la dépense énergétique totale. Les conséquences pondérales de tels déséquilibres énergétiques sont communément acceptées [LOW et al., 2009]. Cette inflation de la masse grasse témoigne de la mise en échec du système de régulation de la balance énergétique par des facteurs comportementaux et environnementaux dont l'impact dépend des facteurs de la prédisposition génétique [MITCHELL, 2009].

Plusieurs études prospectives ont prouvé que l'excès d'apports énergétiques est un déterminant majeur dans la genèse de l'obésité. En effet, Il est admis qu'un apport calorique excessif comparés aux dépenses énergétiques est une étape incontournable de la constitution d'une inflation des réserves énergétiques stockées sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux [CHRISTIANSEN et al., 2005]. Cette inflation calorique est due à l'augmentation d'apport alimentaire qui peut être le résultat de plusieurs facteurs qui relèvent à la fois de déterminants environnementaux (stimuli sensoriels, disponibilité et palatabilité des aliments gras et sucrés, habitudes familiales et culturelles, sollicitations professionnelles) et comportementaux (grignotage, sédentarité, compulsions alimentaires, boulimie, prise alimentaire nocturne) (Figure 1) [KHLAT et al., 2009; SEMMLER et al., 2009].

L'augmentation de l'apport calorique de l'alimentation dépend avant tout du contenu en graisse. Plusieurs arguments indiquent une responsabilité des lipides alimentaires (Figure 2). Sur ce point, des études menées chez l'homme et chez l'animal ont démontré qu'il existe une corrélation directe entre la ration lipidique et le degré d'obésité indiquant ainsi une importante efficacité métabolique des régimes hyperlipidiques qui peuvent induire une obésité même en l'absence d'un excès calorique [WENK, 2004]. Les graisses induisent une consommation alimentaire accrue qui se traduit par une prise de poids et ceci en raison du faible effet des lipides sur la satiété et aussi parce qu'ils fournissent, au gramme, plus de calories que les glucides (9 kilocalories/gramme vs 4 kilocalories/gramme) [LECERF, 2008; GOLAY, 1998]. Une exposition régulière à une alimentation riche en lipides peut suffire à entraîner une surconsommation calorique sous forme de graisse qui se traduit par une prise spectaculaire du poids. Ceci confirme que la balance énergétique est étroitement liée à la balance lipidique alors qu'elle ne l'est pas à la balance glucidique et protéique [WENK, 2004].

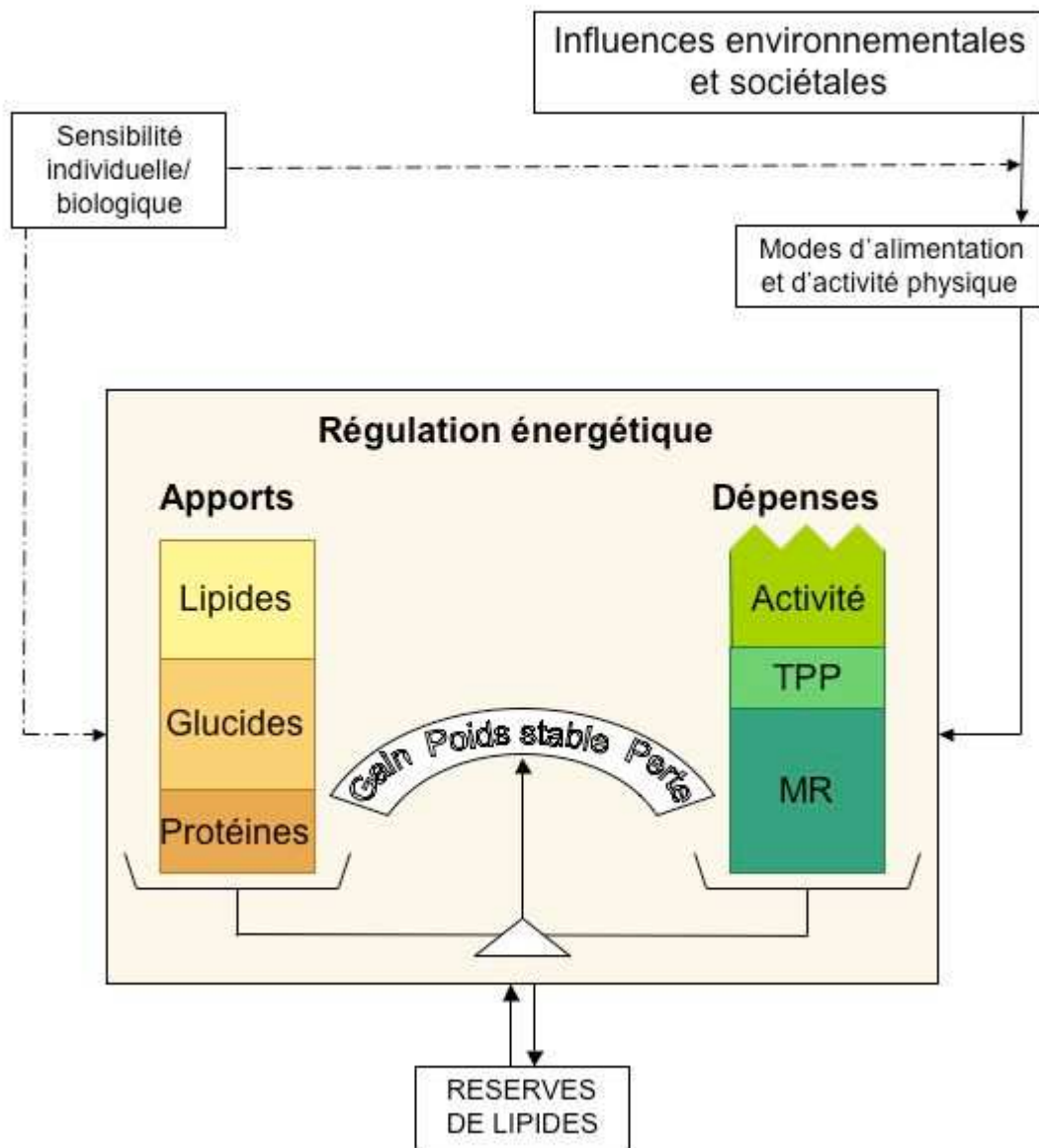


Figure 1 : Influences s'exerçant sur la balance énergétique et la prise de poids
 [BERGOUIGNAN, 2008]

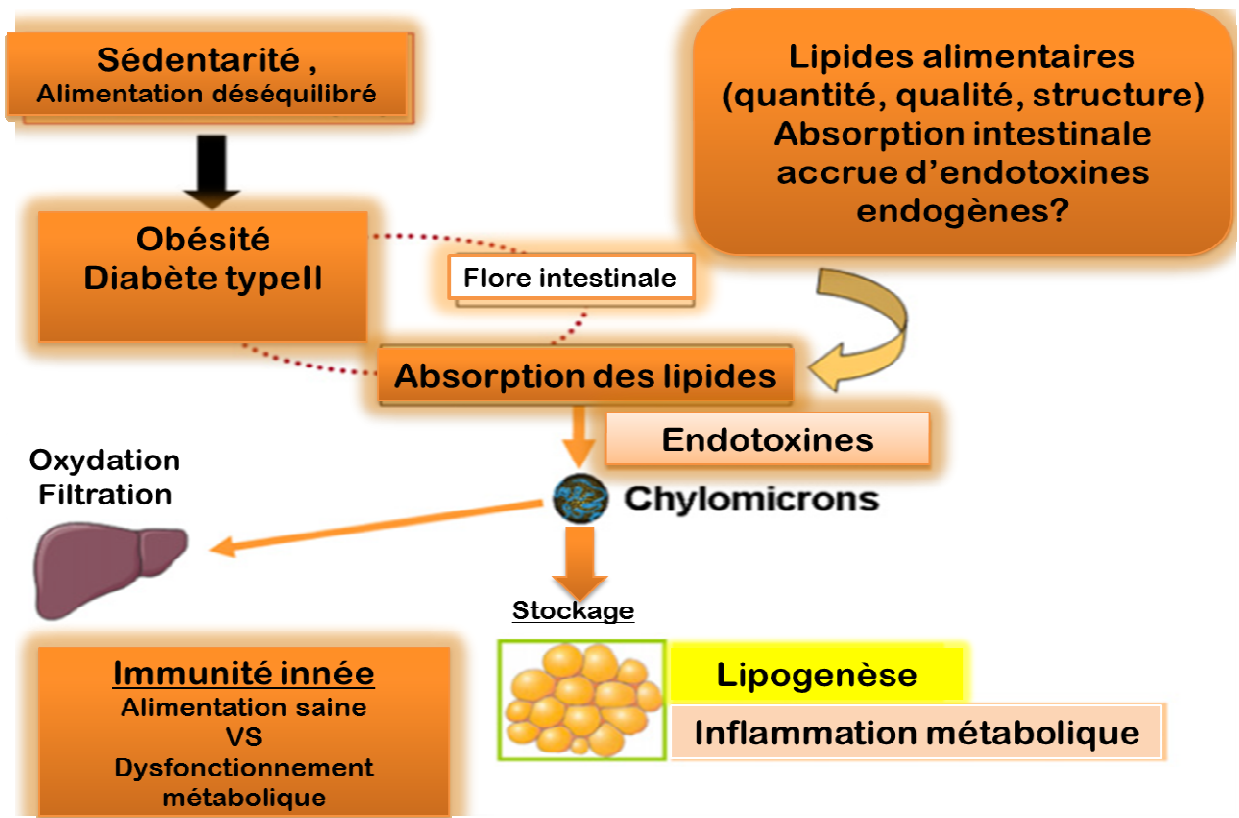


Figure 2: Impact possible des lipides alimentaires sur les lipides postprandiaux et résultats métaboliques [LAUGERETTE et al., 2011]

En effet, il est clairement établi que dans les conditions de suralimentation lipidique à court terme, la faible oxydation des lipides conduit au stockage, tandis qu'une même suralimentation glucidique (équivalente en énergie) induit une importante oxydation. Les voies métaboliques empruntées par les lipides sont d'avantage orientées vers le stockage que vers l'oxydation, puisque la forme de stockage de l'énergie chez les mammifères, sous forme de triglycérides, se fait au niveau du tissu adipeux de manière expansible (environ 100000 kilocalories) alors que le stockage des glucides, sous forme de glycogène, est limité (1000 kilocalories) [LECERF, 2008].

Le comportement alimentaire est un phénomène complexe multi-régulé que ce soit à court, moyen ou long terme. En effet, le processus complexe du contrôle de la prise alimentaire implique un ensemble neuro-hormonal qui est le support de la transmission d'information sur la situation digestive, absorptive et post-absorptive, sur le niveau des réserves énergétiques et, plus globalement, sur la situation nutritionnelle [HORVATH, 2005; BECK, 2003].

Des signaux métaboliques, hormonaux et nerveux à visée homéostatique sont ainsi adressés à partir des tissus périphériques à l'ensemble de l'organisme, en particulier au cerveau. Le système nerveux central est chargé d'intégrer les messages périphériques et de déclencher les réponses adaptatives adéquates, qui ne se résument pas aux aspects métaboliques immédiats, mais tiennent compte des apprentissages, des conditionnements et de la mémoire, des facteurs sensoriels et des émotions (Figure 3). Au niveau hypothalamique, quatre structures sont impliquées dans l'homéostasie énergétique : le noyau paraventriculaire (NPV), le noyau arqué (ARC), le noyau ventromédian (NVM) et le noyau dorsomédian (NDM). De ces structures centrales émergent des voies effectrices anaboliques ou cataboliques. Les premières stimulent l'alimentation, diminuent la dépense énergétique et favorisent le stockage des graisses tandis que les autres ont des effets inverses. Le système anabolique implique le neuropeptide Y (NPY), l'Agouti related protein (AgRP), la Melanine Concentrating Hormone (MCH). Le NPY, synthétisé dans le noyau arqué, est un puissant agent orexigène. D'autres substances stimulent la prise alimentaire: le système cathécolaminergique α_2 , la MCH, les agonistes opioïdes qui augmentent le comportement de recherche de la nourriture palatable. Dans l'hypothalamus latéral, le système hypocréatine/orexine est un puissant stimulateur de la prise alimentaire et de l'éveil. Le système du reward (récompense), avec sa structure clé, le noyau accumbens, est impliqué dans les prises alimentaires induites par autostimulation. Les mélanocortines jouent un rôle central. La sérotonine et les catécholamines β sont inhibitrices de la prise alimentaire [BASDEVANT, 2006].

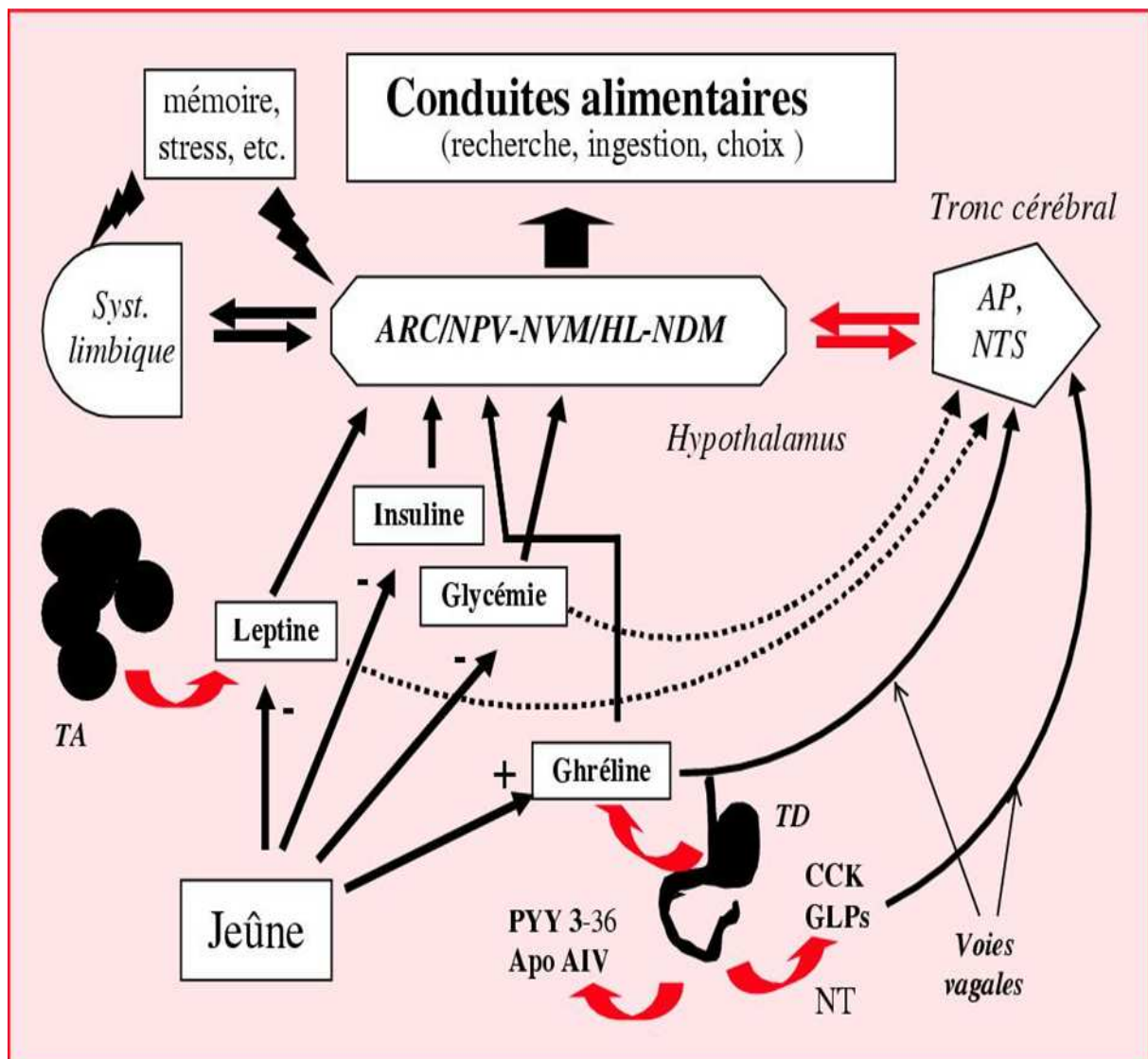


Figure 3: Schéma simplifié des interrelations périphérie-système nerveux central pour la régulation du comportement alimentaire [BECK, 2003]

- **Tissus** : AP : area postrema ; ARC : noyau arqué ; HL : hypothalamus latéral ; NDM : noyau dorsomédian ; NPV : noyau paraventriculaire ; NTS : noyau du tractus solitaire ; NVM : noyau ventromédian ; TA : tissu adipeux ; TD : tractus digestif ;
- **Peptides** : Apo A IV : apolipoprotéine A IV ; CCK : cholécystokinine ; GLPs : glucagon-like peptides ; NT : neurotensine ; PYY : peptide YY.

Le tissu adipeux est l'acteur majeur de l'homéostasie énergétique de l'organisme [KIESS et al., 2008]. Chez les mammifères, il existe deux types de tissu adipeux : le tissu adipeux blanc qui constitue la plus grande réserve d'énergie et le tissu adipeux brun qui intervient essentiellement dans la thermogénèse [SAELY et al., 2012]. Le tissu adipeux blanc comporte plusieurs types cellulaires : les adipocytes matures qui possèdent une vacuole lipidique unique avec un cytoplasme réduit qui contient très peu de mitochondries et un noyau refoulé à la périphérie de la cellule et qui représentent environ un tiers des cellules, les préadipocytes, les cellules endothéliales, les macrophages, les vaisseaux et les nerfs, les ganglions lymphatiques et un tissu de soutien. Les adipocytes sont en contact étroit avec les capillaires sanguins ce qui permet des échanges métaboliques intenses. Le débit sanguin du tissu adipeux représente environ 3 à 7% du débit cardiaque chez le sujet mince. Chez le sujet obèse, il peut être multiplié par 5 à 10 [BASDEVANT, 2006]. Le tissu adipeux est particulièrement sensible aux modifications de la balance énergétique qui elle-même dépend des conditions métaboliques. En effet, il s'hypertrophie en réponse à un excès énergétique et s'hypotrophie en cas de pénurie alimentaire. A l'échelle cellulaire, l'hypertrophie se caractérise d'abord par l'hypertrophie d'adipocytes existants, puis se poursuit par une hyperplasie des cellules souches qui existent dans le tissu adipeux [GALIC et al., 2010].

Pendant des années, le tissu adipeux a été considéré uniquement comme un simple réservoir d'énergie mobilisable. Cependant, la mise en évidence de plusieurs adipokines secrétées par ce tissu a changé la donnée. En effet, le tissu adipeux est un organe endocrine à part entière, il produit de nombreuses substances protéiques qui influencent la balance d'énergie, la fonction immune, le métabolisme lipidique et glucidique ainsi que la fonction hormonale (Figures 4 et 5). Ces protéines sont pour la plupart impliquées dans le contrôle du développement du tissu adipeux mais aussi dans celui des complications de l'obésité comme la résistance à l'insuline, le diabète de type II, l'athérosclérose et l'hypertension [LI et al., 2011]. C'est le cas de la leptine, hormone impliquée dans le contrôle de l'homéostasie énergétique [AHIMA, 2008]; de l'adiponectine qui est diminuée dans l'obésité et le diabète de type II [OUCHI et WALSH, 2007]; du TNF- α (tumor necrosis factor- α) et de l'IL-6 (interleukine-6), cytokines potentiellement impliquées dans l'insulino-résistance et l'inflammation [GONZALEZ-GAY et al., 2006] du PAI-1, agent antifibrinolytique, facteur de risque cardio-vasculaire [OISHI et al., 2006].

Des études récentes montrent que la lipémie postprandiale est associée à une élévation transitoire des facteurs inflammatoires, en particulier dans le tissu adipeux.

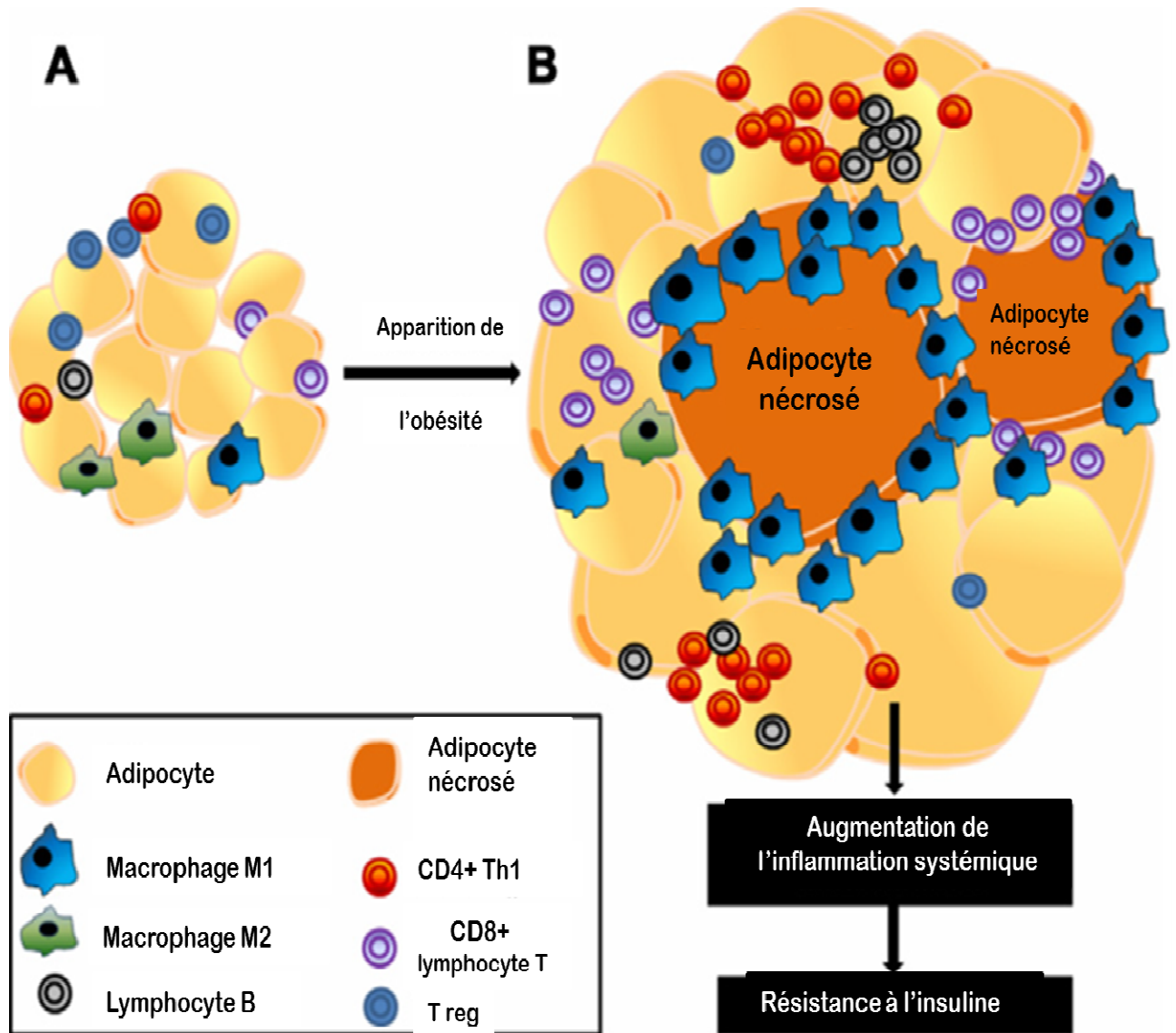


Figure 4: Evolution des populations cellulaires du système immunitaire dans le tissu adipeux au cours de l'obésité [KALUPAHANA et al., 2012]

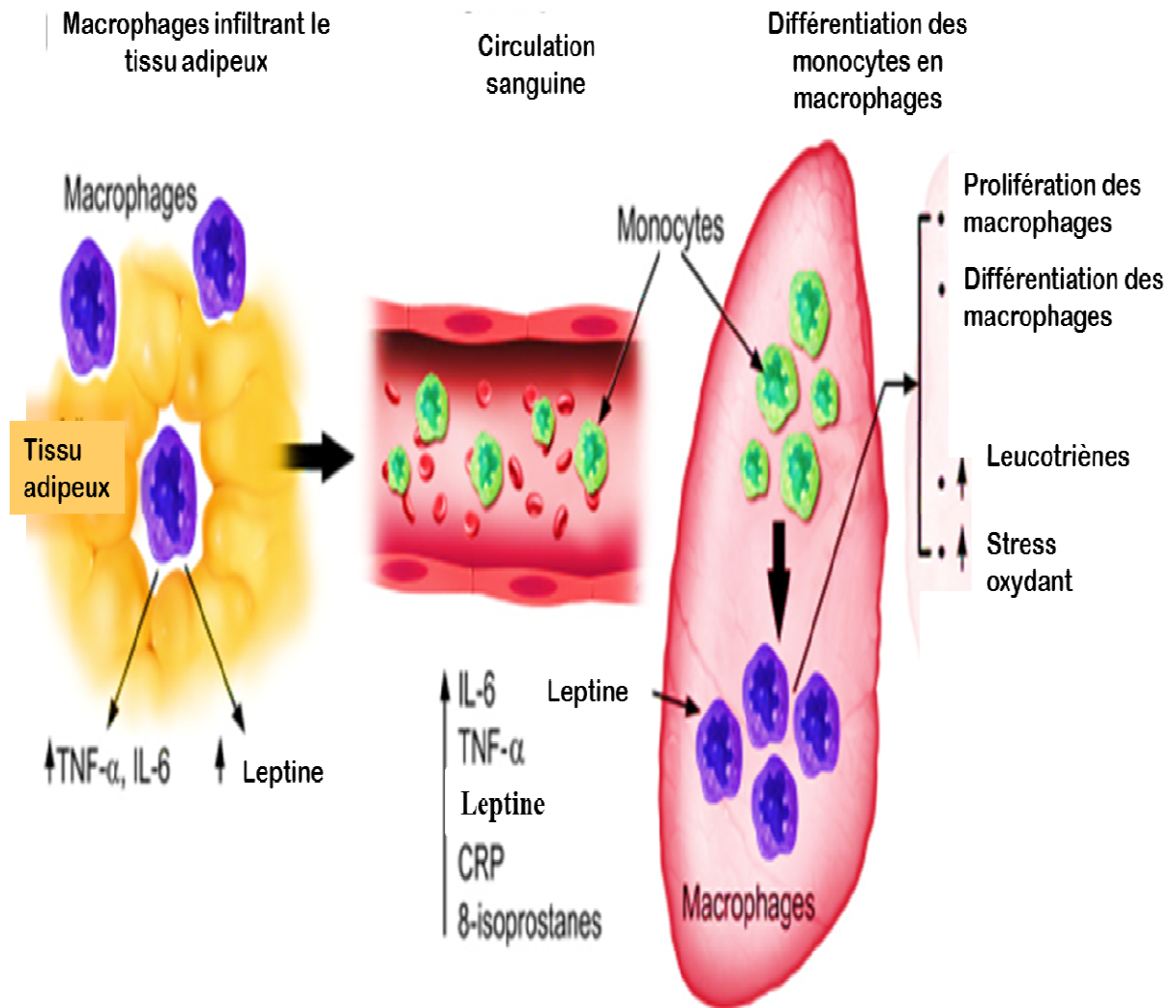


Figure 5: Tissu adipeux chez les sujets obèses [LUGOGO et al., 2011]

Par exemple, une augmentation plasmatique importante des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α (+56 %) et l'IL6 (+75 %) a été détectée après l'ingestion d'un régime hyperlipidique mais pas après l'ingestion d'un régime hyperglucidique chez l'homme sain. De façon intéressante, l'augmentation du taux d'acides gras libres plasmatiques était positivement corrélée à l'élévation de la concentration sanguine en TNF- α après le repas [ESPOSITO et al., 2002].

Au cours des dernières années, plusieurs mécanismes impliqués dans le réseau physiologique complexe qui régule la balance énergétique ont été identifiés. Les deux découvertes centrales dans l'élucidation de cette toile sont ceux de la leptine codée par le gène *ob* et son récepteur Ob-R [ROHNER-JEANRENAUD ET JEANRENAUD, 1996]. Le mot leptine provient de la racine grecque leptos, qui signifie « mince ». Au moment de sa découverte, la leptine était considérée comme une cytokine produite par les adipocytes dont la principale fonction est de lutter contre l'obésité. Actuellement, il est bien établi que son rôle est beaucoup plus complexe (Figure 6), notamment en tant que messager global des réserves d'énergie systémique pour le système nerveux central [MYERS et al., 2010].

La leptine agit au niveau de l'hypothalamus, le mésencéphale, et les neurones du tronc cérébral (Figure 7). Cela induit une stimulation des dépenses énergétiques et une inhibition de la consommation alimentaire. L'action de la leptine implique une expression accrue du peptide anorexigène alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH) et une diminution de l'expression des peptides orexigènes neuropeptide Y (NPY) et agouti-related peptide (AgRP) [WAELPUT and al., 2006]. Ainsi, la leptine peut avoir un impact sur les deux côtés (apport et dépense) de l'équation énergétique.

Un déficit en leptine aboutit à l'obésité aussi bien chez l'homme que chez les rongeurs, dû à l'hyperphagie et au métabolisme inadéquat suscité par le système nerveux central, qui perçoit une carence énergétique en présence de réserves suffisantes. Les individus obèses sont moins sensibles à l'action de la leptine. Ceci nous mène au concept de la résistance à la leptine.

Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer la résistance à la leptine, notamment une déficience de transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique, le stress du réticulum endoplasmique (RE), l'inflammation, ainsi que l'atténuation de la signalisation leptine par SOCS3 et protéine tyrosine phosphatases (PTPs) [MYERS et al., 2010; WAELPUT et al., 2006].

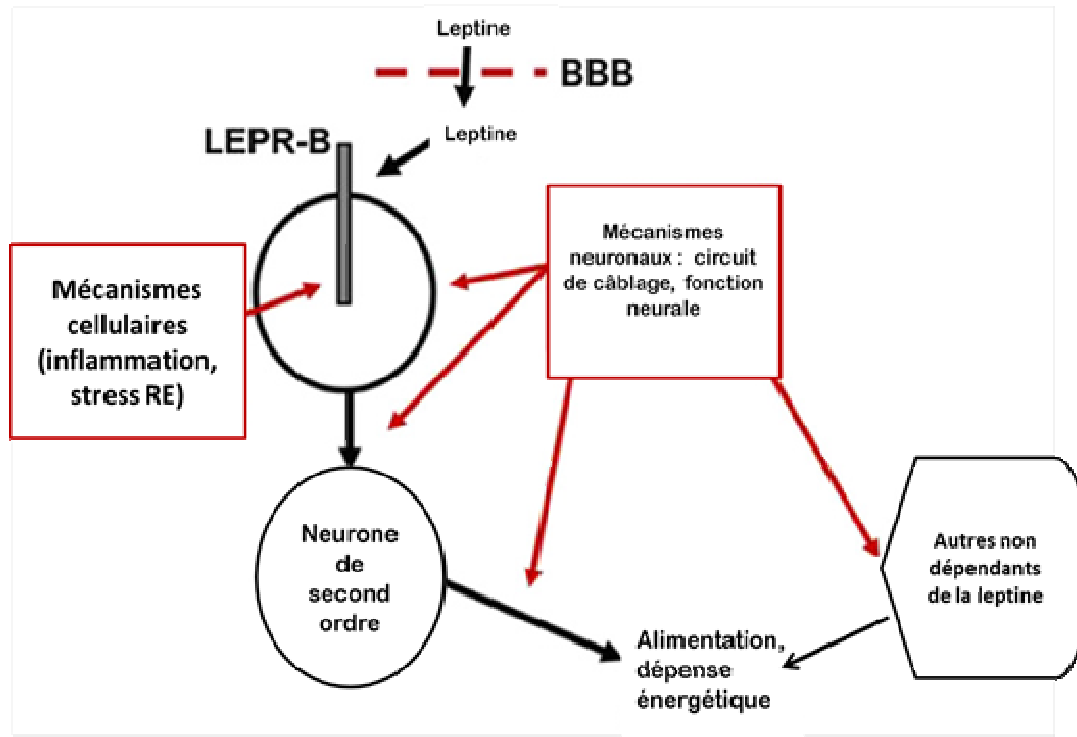


Figure 6: Sites potentiels et mécanismes interférant avec la régulation de l'équilibre énergétique aboutissant à l'obésité [MYERS et al., 2012]

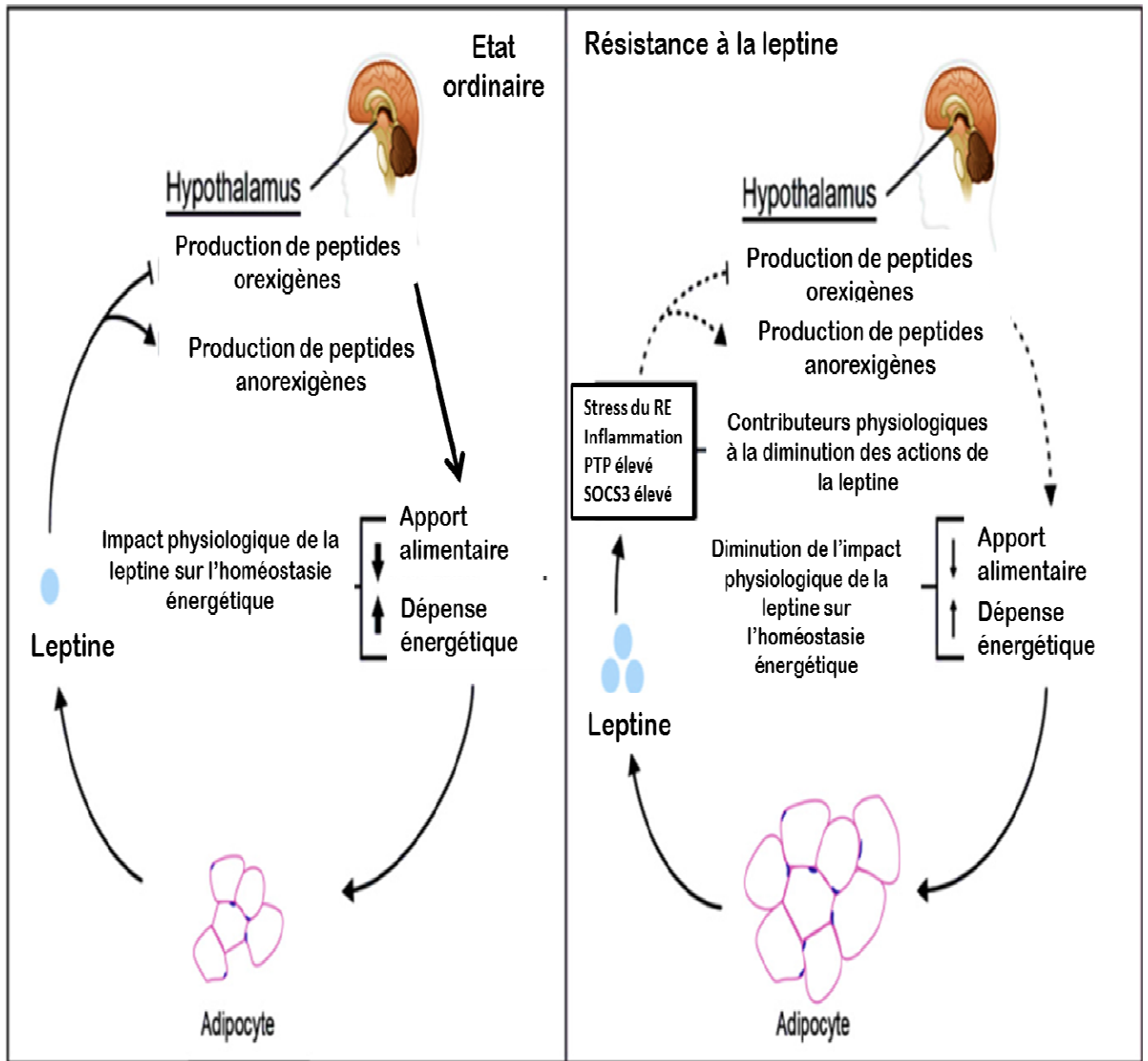


Figure 7: Physiologie de la résistance à la leptine [ST-PIERRE et TREMBLAY, 2012]

Mise à part l'homéostasie énergétique, la leptine est impliquée dans la régulation des fonctions immunitaire, neuroendocrine, reproductive et métabolique [LAGO et al., 2008; Mircea et al., 2007]. Les formes communes d'obésité sont associées à une hyperleptinémie et à une résistance à la leptine [MÜNZBERG, 2010].

Plusieurs études ont montré que les taux de leptine sérique élevés sont associés au syndrome métabolique et à une insulino-résistance [YUN et al., 2010; ALMEIDA-PITITTO et al., 2005]. En effet, plusieurs rapports ont révélé que l'hyperleptinémie est corrélée positivement avec plusieurs marqueurs liés au syndrome métabolique tels que des taux élevés de triglycérides sériques et une réduction des taux du HDL-cholestérol [SAMARA et al., 2010], la résistance à l'insuline [SHIN et al., 2006] et l'inflammation [LAGO et al., 2008].

Les organes effecteurs (tissu adipeux, foie, muscle squelettique, pancréas) sont en mesure de communiquer directement sans que le système nerveux central n'intervienne. Le PPARs (Peroxisome Proliferator-activated Receptor), un récepteur nucléaire, est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires activés par les molécules de nutriments et leurs dérivés qui a été identifié au début des années quatre-vingt-dix chez *Xenopus laevis* [DUAN et al., 2009]. Depuis, les PPARs ont également été identifiés chez les humains, les rats, les poissons, les hamsters [DESVERGNE et al., 2009]. Les PPARs représentent une famille de trois récepteurs: PPAR α (NR1C1), PPAR δ (NR1C2) et PPAR γ (NR1C3). Le PPAR α est exprimé dans le foie, le tissu adipeux, les reins, le cœur et le muscle squelettique. Le PPAR δ est présent dans tous les tissus alors que le PPAR γ , dont il existe deux isoformes γ 1 et γ 2, est présent majoritairement dans le tissu adipeux blanc, et en moindre quantité dans le colon et les organes lymphoïdes [MADRAZO et KELLY, 2008].

Les PPAR α et PPAR γ ont des rôles opposés et complémentaires dans la régulation du métabolisme lipidique. En effet, le PPAR α contrôle un ensemble de gènes impliqués dans diverses étapes du catabolisme des lipides (le transport des acides gras à travers les membranes, leur transport intra cytoplasmique, et leur oxydation microsomale, peroxisomale et mitochondriale) alors que les PPAR γ contrôlent positivement des gènes impliqués dans la lipogénèse et font partie intégrante du processus de différenciation adipocytaire [MADRAZO et KELLY, 2008]. Le rôle du PPAR δ n'est pas complètement élucidé mais son rôle potentiel dans la différenciation adipocytaire est bien connu [GREGOIRE, 2001].

L'obésité provoque des dommages fonctionnelles et morphologiques via des facteurs circulants appelés cytokines [LAZAR, 2005]. Elle est à l'origine d'un état inflammatoire chronique et de faible intensité, dit «de bas grade», caractérisé par une augmentation significative des concentrations plasmatiques de différentes cytokines pro-inflammatoires et

dont l'implication dans la prévalence de l'obésité et des maladies qui y sont associées est aujourd'hui très largement constatée [DUNCAN et SCHMIDT, 2006]. Il est bien établi qu'un apport excessive en énergie peut entraver le bon fonctionnement du système immunitaire ce qui justifie le lien souvent établi entre obésité et taux de maladies infectieuses[DAS, 2001]. Les fonctions biologiques des adipocytokines ainsi que les conséquences de l'augmentation de leurs concentrations circulantes suggèrent fortement qu'elles pourraient jouer un rôle déterminant dans la mise en place et le développement de la plupart des complications physiopathologiques de l'obésité[MAURY et BRICHARD, 2010].

L'obésité est également associée à une augmentation du stress oxydatif systémique. En effet, plusieurs travaux ont mis l'accent sur les taux particulièrement élevés des marqueurs du stress oxydatif aussi bien chez l'humain que chez les modèles animaux. La concentration urinaire en 8-épi-PGF2 α est directement corrélée à une augmentation de l'indice de masse corporelle [POU et al., 2007]. Une autre étude montre que le taux plasmatique du 8-épi-prostaglandine F2 α (marqueur de la peroxydation lipidique) est sensiblement augmenté chez les obèses [KEANEY et al., 2003]. L'induction de l'obésité chez les rats, par un régime hyperlipidique, induit l'oxydation de l'albumine et augmente, de manière significative, les concentrations circulantes des marqueurs de la peroxydation lipidique ainsi que les taux des protéines carbonylées plasmatiques, érythrocytaires et tissulaires [BOUANANE et al, 2009].

La cause directe du déséquilibre oxydatif au cours de l'obésité n'est pas tout à fait claire mais les altérations de la fonction mitochondriale semblent être l'origine la plus probable (Figure 8). En condition physiologique, l'oxydation du glucose et des acides gras génèrent à partir de la respiration mitochondriale de l'ATP et une petite quantité de peroxyde d'hydrogène. Lorsque l'apport calorique est excessif (Régime hyperlipidique ou/et hyperglucidique), il est possible que la consommation accrue de glucose et d'acides gras génère plus de substrats pour la respiration mitochondriale. Par conséquent, le nombre d'électrons donné à la chaîne respiratoire va augmenter, ce qui va générer des niveaux plus élevés de superoxyde [BROWNLEE, 2001]. En effet, il a été démontré que le traitement des cultures cellulaires par des acides gras libres augmente la production des ERO [FURUKAWA et al., 2004]. Plusieurs travaux ont fait le lien entre l'augmentation de l'apport calorique ou l'obésité et la production du superoxyde. La consommation d'un régime hypergras, aussi bien chez les humains que chez les rongeurs augmente significativement la production du H₂O₂ au niveau de la mitochondrie isolée du muscle squelettique [ANDERSON et al., 2009]. D'autres études ont également fait état des taux élevés de superoxyde au niveau des mitochondries extraites des reins [RUGGIERO et al., 2011], du foie [CRESCENZO et al., 2008] et du tissu adipeux

[CURTIS et al., 2010] prélevés à partir d'animaux obèses ou nourris avec un régime hypergras. L'état inflammatoire chronique associé à l'obésité peut également contribuer à l'augmentation du stress oxydatif. En effet, l'inflammation chronique peut induire un déséquilibre de la balance redox grâce à l'élévation des radicaux libres produits par les cellules immunitaires [STYSKAL et al., 2012].

L'obésité est associée à un taux élevé de mortalité d'autant plus qu'elle survient plus tôt dans la vie adulte. Elle expose l'organisme à des complications métaboliques (Figure 9) qui se traduisent par des pathologies chroniques qui sont loin d'être bénignes [DIXON, 2010]. L'obésité est significativement corrélée au diabète de type II : 75 % des patients diabétiques de type II sont obèses. Pour une valeur d'IMC supérieure ou égale à 30, le risque de diabète de type II est multiplié par 10 chez la femme et par 8 chez l'homme. La surcharge pondérale augmente la prévalence de l'hypertension artérielle en particulier en cas d'obésité à distribution abdominale [BASDEVANT, 2006]. Les effets de l'obésité sur la fonction cardiaque ne sont plus à démontrer. En effet, le taux d'insuffisance cardiaque augmente sensiblement chez le sujet obèse avec risque de mort subite [WONG et MARWICK, 2007]. L'obésité entraîne également des complications respiratoires, des contraintes mécaniques des surfaces articulaires et différents types de cancer [RABEC et al., 2011].

Afin d'étudier les mécanismes de développement de l'obésité nutritionnelle, de mettre en évidence le rôle de la consommation hypercalorique/ hyperlipidique et dans le but de mieux cerner ses conséquences métaboliques, plusieurs études ont été entreprises sur des modèles animaux. Ces études ont utilisé une multitude de modèles chez la souris spiny, la souris C57BL/6J, et notamment le rat Wistar. Chez ce dernier, la consommation d'un régime hyperlipidique et hypercalorique pendant 2 mois entraîne une augmentation de la prise alimentaire et du poids corporel, une élévation des concentrations sériques en glucose, insuline, leptine et une accumulation des lipides dans le tissu adipeux [MILAGRO et al., 2006]. Le régime cafétéria est une excellente illustration expérimentale. En effet, ce régime composé d'une variété d'aliments agréables et savoureux peut induire une obésité nutritionnelle tout à fait proche de celle observée chez l'homme suite à la surconsommation de ce genre d'aliments. Les rats consommant le régime cafétéria présentent une hyperphagie et une accumulation du tissu adipeux viscéral [REUTER, 2007].

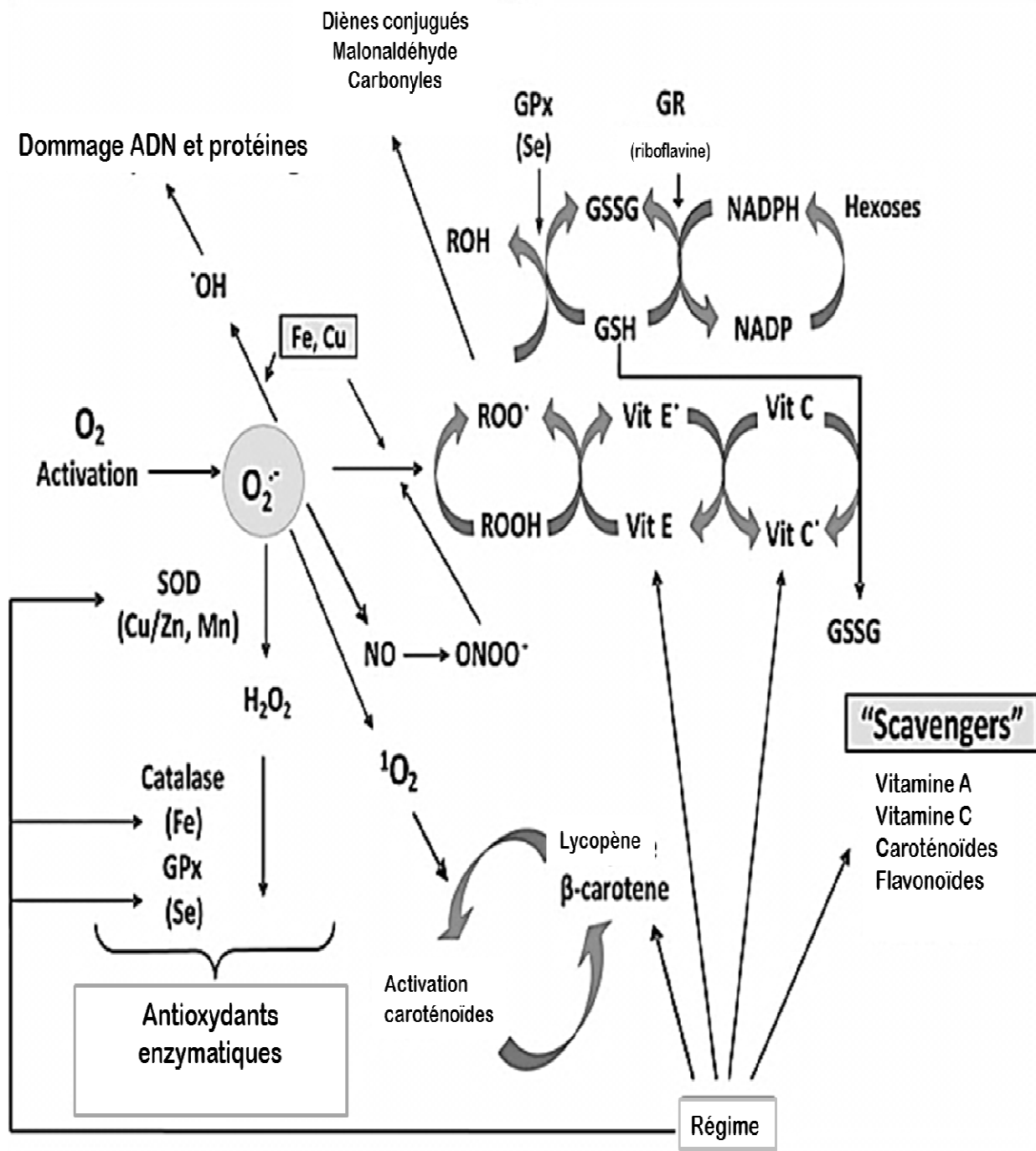


Figure 8: Effet du régime alimentaire sur le métabolisme oxydatif

[CODONER-FRANCH et al., 2011]

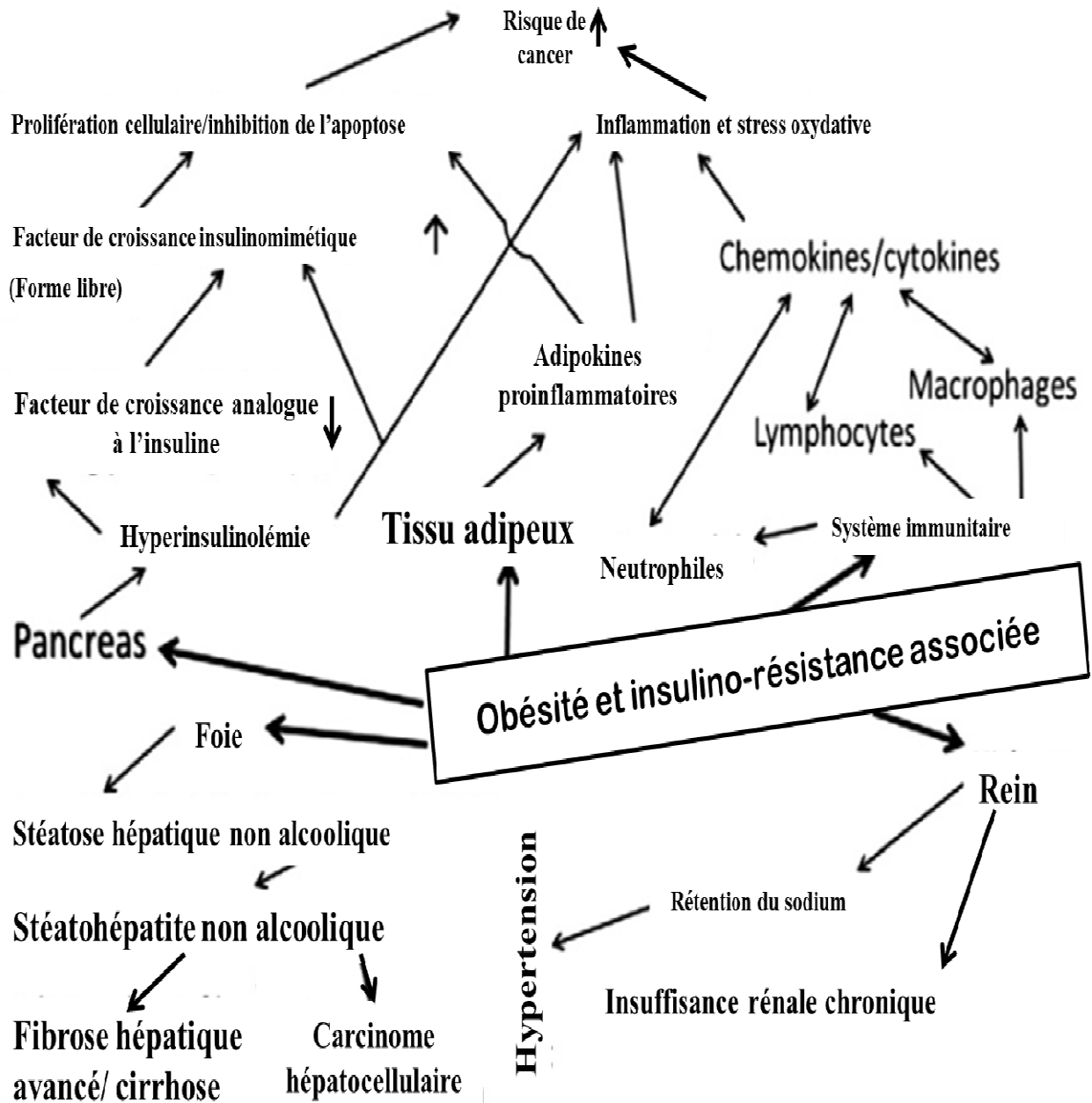


Figure 9 : Vue d'ensemble des effets de l'obésité et de l'insulino-résistance associée sur les organes et systèmes pertinents du corps [RAY et CLEARY, 2012]

II. Effets des différents acides gras sur le métabolisme et la balance oxydant/antioxydant

Les acides gras font actuellement l'objet d'une littérature scientifique abondante qui fait état de l'intérêt croissant porté à ces molécules appartenant à la classe des lipides. Les acides gras jouent un rôle crucial dans l'équilibre de l'organisme puisqu'ils participent à une multitude de processus physiologiques et énergétiques ce qui justifie l'attention croissante portée aux bonnes et aux mauvaises sources de ces molécules.

Les acides gras sont des acides carboxyliques à chaîne aliphatique hydrophobe qui diffèrent par la longueur de cette dernière, mais également par le nombre, la position et la structure (cis, trans) des doubles liaisons. Ils font l'objet de plusieurs nominations. Une nomenclature internationale normalisée a été fixée par International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry Commission on Biochemical Nomenclature, 1968 ; 1978, selon laquelle, il faut d'abord déterminer le nombre d'atome de carbone de la molécule, et le carbone du groupement carboxyle est toujours noté 1. Les autres carbones portent leurs numéros d'ordre. On peut également attribuer aux atomes de carbones adjacents au carbone 1 les lettres de l'alphabet grec (α , β , etc. La lettre ω désigne toujours le carbone du groupement méthyle). Malgré l'avis défavorable de la commission, il existe une autre nomenclature dite « nomenclature oméga » utilisée notamment par les nutritionnistes. Ainsi le carbone du méthyle terminal est noté 1. Les acides gras font, par ailleurs, l'objet d'une autre nomenclature dite usuelle qui ne s'applique qu'aux composés présent à l'état naturel lorsque les isomères de la molécule existent. Il existe trois types d'acides gras qui se distinguent par leur degré d'insaturation : les acides gras saturés (AGS), monoinsaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI) [KOHRINGA, 1994].

Les acides gras saturés ne possèdent aucune double liaison sur leur chaîne aliphatique. Leur formule chimique générale est la suivante : $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$. Les acides gras saturés peuvent avoir un grand nombre de conformations possibles puisque les liaisons sont simples, elles ont un grand pouvoir de rotation. Les AGS se trouvent dans les graisses animales (beurre, viande, fromage, etc.) mais aussi dans certaines huiles végétales telles que l'huile de palme, de coprah, le beurre de cacao etc. Les acides gras insaturés contiennent entre 1 et 6 doubles liaisons. Une seule double liaison définit les acides gras monoinsaturés. Les acides gras ayant plus de 2 doubles liaisons sont dits polyinsaturés [CUVELIER et al., 2004].

Les AGMI sont des acides gras dont la chaîne hydrocarbonée comprend une seule double liaison située généralement au niveau du carbone 9 (oméga-9). Le principale acide gras

oméga-9 est l'acide oléique. Les AGMI peuvent être synthétisés par l'organisme à partir des gras saturés [WATERMAN et LOCKWOOD, 2007]. Ils peuvent également être fournis par l'alimentation dont les principales sources sont : l'olive et l'huile d'olive [LOPEZ et al., 2011]. L'huile d'olive est la matière grasse principale du régime méditerranéen (appelé également régime crétois). Ce régime fait l'objet d'une littérature abondante qui vante ses vertus et ses mérites pour la santé et le maintien du poids [Lopez-Miranda et al., 2008]. Le régime méditerranéen est fondé sur une alimentation variée et diversifiée caractérisée par une consommation abondante de légumes, fruits, céréales avec l'utilisation de l'huile d'olive comme source quasi-exclusive de lipides et une faible consommation de viande et de produit laitiers [HUANG et SUMPIO, 2008].

L'huile d'olive provient du fruit de l'olivier *Olea Europea*, il appartient à la famille des oleaceae. L'olivier est le symbole emblématique de l'agriculture méditerranéenne. Il existe plusieurs types d'huile d'olive classés par la communauté européenne en quatre qualités selon leurs caractéristiques :

- L'huile d'olive extra vierge : elle est extraite par simple procédé physique ou mécanique des olives. Elle présente un taux d'acidité inférieur à 1 g par 100 g d'huile.
- L'huile d'olive vierge : elle est également obtenue par des méthodes mécaniques ou physiques est dont le taux d'acidité ne dépasse pas 2 g par 100 g d'huile.
- L'huile d'olive : c'est une huile raffinée supplémentée par l'huile d'olive vierge pour le goût. Son degré d'acidité ne dépasse pas 1,5 g pour 100 g d'huile.
- L'huile d'olive raffinée : c'est une huile qui a perdue la majorité de sa valeur nutritive à cause des traitements chimiques ou organiques qu'elle a subie.

Les AGPI sont classés en 4 grandes familles (n-7, n-9, n-6, n-3). Les deux premières familles sont dites non essentielles car leurs précurseurs respectifs : l'acide palmitoléique et l'acide oléique peuvent être synthétisés par l'organisme. Les n-6 et n-3 sont essentiels car leurs précurseurs doivent absolument être apportés par l'alimentation. L'acide α -linoléique est le précurseur de la famille des ω -3 et l'acide linoléique est le précurseur des ω -6. Les principaux AG de longue chaîne dérivés de ces précurseurs par un processus de désaturation et d'élongation sont l'acide arachidonique (20:4 n6) pour la famille ω -6 et les acides eicosapentaénoïque (EPA, 20:5 n3) et docosahexaénoïque (DHA, 22:6 n3) pour la famille ω -3 [GIBSON et al., 2011]. L'acide linoléique se trouve dans les noix, les graines et les huiles végétales (maïs, tournesol, carthame, colza et l'huile de soja) tandis que l'acide α -linoléique se trouve dans les noix, les chloroplastes des feuilles vertes des légumes et

également dans les graines du lin [COMBE et BOUE, 2001]. Les poissons des mers profondes sont d'excellentes sources d'EPA et de DHA puisque l'origine des acides gras sont les algues de l'écosystème aquatique [PEIRERA et al., 2004].

L'usage du lin par l'homme est attesté depuis plus de 30000 ans. Son nom scientifique *Linum Usitatissimum* « lin de tous les usages » est amplement mérité. Le lin procure des fibres, du textile, du cordage, des matériaux d'isolation, de l'huile pour peinture et vernis, ainsi que des graines aux vertus nutritionnelles. On trouve de nombreuses références au lin dans les écrits de l'ancienne Egypte ou dans la Grèce antique où le lin apparaît dans les traités de médecine (Hippocrate citant l'usage du lin dans de nombreuses préparations). De nombreuses traditions citant l'usage de la graine du lin cuite dans quasiment toutes les cultures du monde [BASCH et al., 2007].

Les acides gras n'ont pas le même effet sur le métabolisme et la balance oxydante. En effet, Il a été démontré que les acides gras saturés sont associés à une réduction de la sensibilité à l'insuline ce qui entraîne le développement du diabète de type II, et à une augmentation des teneurs plasmatiques en triglycérides et cholestérol. Les AGS sont également corrélés positivement avec plusieurs pathologies chroniques telle que l'obésité, les maladies cardiovasculaires, le cancer qui peuvent être le résultat du stress oxydatif intense associé aux AGS [FUENTES et al., 2008].

Une relation étroite et significative entre la résistance à l'insuline mesurée par l'insulinémie à jeun et les apports alimentaires en AGS a été observée chez des hommes souffrant de maladie coronarienne. De façon intéressante, cette relation était indépendante de la présence d'une obésité. Il a également été montré dans des études d'intervention sur de courtes périodes, que l'ingestion d'AGS induisait une diminution de la sensibilité à l'insuline alors que l'ingestion d'AGMI ou d'AGPI n'avait pas d'effet [XIAO et al., 2006].

La plupart de ces effets sont interconnecté par une régulation supérieure commune, telle que le facteur nucléaire kappa-B (NF-kB). Il a été démontré qu'après un repas riche en AGS, mais pas si le repas contient l'huile d'olive vierge, NF-kB est transitoirement activé précédant l'augmentation postprandiale des marqueurs de l'inflammation, l'oxydation, et la thrombose [BELLIDO et al., 2004].

Il a été montré, par des études utilisant la culture de cellules préadipocytaires immortalisées ou des biopsies de tissus adipeux chez l'homme ou le rongeur, que les AG alimentaires se comportent comme de véritables hormones adipogéniques actives sur les préadipocytes. Ces observations ont permis d'établir un lien entre les lipides alimentaires, le flux d'AG, et la formation d'adipocytes. Un lien moléculaire plus direct a pu être établi grâce au clonage de

récepteurs nucléaires qui se comportent comme de véritables détecteurs d'AG dans la cellule, en se révélant capables de lier ceux-ci ainsi que certains de leurs métabolites : c'est la famille des peroxisome proliferator-activated receptors ou PPARs [XU et al., 1999].

Plusieurs études récentes ont prouvées que les régimes riches en AGMI notamment l'acide oléique ont des effets positifs sur plusieurs troubles métaboliques. Les AGMI améliorent la sensibilité à l'insuline et le profil lipidique. La consommation de régimes riches en huile d'olive tel que le régime méditerranéen est associé à une réduction de la prévalence et la mortalité due aux maladies cardiovasculaires, le cancer et les maladies neuro- dégénératives [BOS et al., 2010].

Plusieurs études ont confirmé que la consommation de régimes riches en AGMI est associée à une faible prévalence d'obésité [BERGUIGNAN et al., 2009]. Cependant, d'autres résultats récents indiquent que l'adhérence au régime méditerranéen est inversement proportionnelle à l'obésité abdominale mais pas à l'IMC [ROMAGUERA et al., 2009]. Une autre étude prospective a prouvée que l'utilisation massive de l'huile d'olive n'est pas corrélée à la prise de poids [BES-RASTROLLO et al., 2006]. Les régimes restrictifs en terme de calories qui sont relativement riches en lipides à cause de l'incorporation de l'huile d'olive sont d'excellentes alternatives aux traditionnels régimes pauvres en graisse pour la perte initiale de poids et la maintenance [SHAI et al., 2008]. En effet, une autre étude menée pendant 3 mois a montré que les régimes riches en AGMI n'entraînent pas un gain de poids [ESTRUCH et al., 2006]. L'effet rassasiant de l'huile d'olive peut expliquer l'absence d'un effet d'engraissement. A cet égard, des données expérimentales récentes ont confirmé que la mobilisation du messenger lipidique de la satiété (intestinally-derived oleoylethanolamide) est activé par la consommation d'un repas riche en acide oléique [SCHWARTZ et al., 2008].

Plusieurs études épidémiologiques suggèrent que le régime occidental augmente la prévalence du syndrome métabolique alors qu'un régime riche en fruits, légumes, noix, poisson et faible en lipides a des effets préventifs [LUTSEY et al., 2008]. Deux études menées chez les populations sud-européennes ont montré que l'adhérence au régime méditerranéen réduit la prévalence [PANAGIOTAKOS et al., 2004] et l'incidence [ESPOSITO et al., 2004] du syndrome métabolique. Une autre étude montre que la substitution d'un régime hyperglucidique par un régime riche en AGMI prévient la redistribution de la masse grasse au niveau viscéral chez les patients souffrants de surpoids et d'insulino-résistance [PANIAGUA et al., 2007].

Le diabète est une complication fréquente du syndrome métabolique. Il est probable donc que le régime méditerranéen puisse le prévenir [GIUGLANO et al., 2008]. Plusieurs études

prospectives suggèrent que l'adhérence au régime méditerranéen est inversement associée au développement du diabète chez les sujets sains [MARTINEZ-GONZALEZ et al., 2008] et également chez les rescapés de l'infarctus du myocarde [MOZAFFARIAN et al., 2007]. Les AGS induisent une réduction de la sensibilité à l'insuline qui peut être corrigée par leur substitution par des AGMI [RICCARDI et al., 2004]. L'hyperlipidémie post prandiale et l'homéostasie glucidique sont améliorées par la consommation des repas riches en AGMI par rapport aux AGS [LOPEZ et al., 2008 ; PANIAGUA et al., 2007].

Plusieurs études ont signalé le rôle des AGMI dans la prévention des maladies cardiovasculaires. La consommation de régimes riches en huile d'olive extra-vierge est associée à une augmentation des taux du HDL-cholestérol, ce qui prouve son effet anti-hypertensif [ESTRUCH et al., 2006], et une amélioration du profil thrombotique aussi bien chez les personnes saines que chez les sujets souffrant de l'hypercholestérolémie. L'huile d'olive protège l'organisme des pathologies cardiovasculaires par les mécanismes suivants : l'amélioration du profil lipidique par réduction du taux du LDL-cholestérol et l'augmentation du taux du HDL-cholestérol [ESTRUCH et al., 2006]. La consommation d'AGMI préserve la fonction endothéliale [FUENTES et al., 2008]. Par ailleurs, les facteurs NF-kB des cellules mononuclées sont moins activés après la consommation d'un régime riche en AGMI par rapport à un régime alimentaire occidental [PEREZ-MARTINEZ et al., 2007].

Il a été reporté que les AGMI améliorent le statut redox en enrichissant les lipoprotéines et les membranes biologiques, les protégeant ainsi des dommages causés par le stress oxydant [REAVEN et al., 1996]. Des études réalisées sur les rats montrent que les membranes plasmiques riches en AGMI sont plus résistantes aux processus oxydatives protégeant ainsi les cellules âgées. La consommation de régime enrichi en huile d'olive extra-vierge améliore la structure et l'intégrité des mitochondries et également la résistance de l'ADN à l'oxydation chez les rats [QUILES et al., 2006].

Plusieurs études prospectives ont prouvé que l'adhérence au régime méditerranéen améliore l'espérance de vie et réduit le taux de mortalité [TRICHOPOULOU et DILIS, 2007]. La mauvaise hygiène de vie est associée à environ 80% des cancers humains notamment le cancer du sein, de l'ovaire, de la prostate, le cancer colorectal [TRICHOPOULOU et al., 2000]. L'incidence des différents types de cancer chez les populations adhérant au régime méditerranéen (dont la principale source de lipides est l'huile d'olive) tels que l'Espagne, la Grèce et l'Italie est moins importante que celle observée en Europe du nord, en Amérique du nord et en Australie [LAVECCHIA, 2004].

Au cours de la dernière décennie, un intérêt croissant a été porté au rôle potentiel des AGPI dans la prévention de plusieurs désordres métaboliques (Figure 10). Les omégas 3 et les omégas 6 sont dits AGE parce qu'ils doivent être impérativement fournis par l'alimentation puisque le corps humain est incapable de les synthétiser vu l'absence des deltas 12 et des deltas 15 désaturases (Figure 11) nécessaires à l'insertion d'une double liaison à la position n-3 et n-6 de la chaîne carbonée de l'acide gras [WALLIS et al., 2002].

La différence entre les deux classes d'AGPI réside dans la position de la première double liaison en allant de la fonction méthyle terminale de l'AG. En effet, la première double liaison des AGPI oméga 3 se situe entre le 3^{ème} et le 4^{ème} carbone alors que la première double liaison des omégas 6 se situe entre le 6^{ème} et le 7^{ème} carbone. L'acide alpha-linolénique est le précurseur de la famille des omégas 3 alors que l'acide linoléique est le précurseur de la famille des omégas 6.

Plusieurs études ont souligné que l'équilibre entre les AGPI oméga 3 et oméga 6 est nécessaire pour le bon fonctionnement des membranes mais également pour la préservation de la machinerie cellulaire [PUCA et al., 2008].

Les effets bénéfiques des AGPI n-3 s'exercent à plusieurs niveaux. Tout d'abord, ils jouent un rôle structural car ce sont les constituants naturels des phospholipides membranaires. Ils régulent les activités des enzymes, des transporteurs et des récepteurs membranaires en modifiant leurs propriétés physico-chimiques. Les AGPI participent également au processus de communications intercellulaires car ils sont les précurseurs incontournables de la voie de synthèse des eicosanoïdes qui sont impliqués dans la régulation de plusieurs fonctions biologiques [PUCA et MURPHY, 2009; STILLWELL et WASSALL, 2003].

Les scientifiques considèrent que le DHA doit être fourni à des rations suffisantes pour permettre une fonction neurologique optimale [COLE et FRAUTSCHY., 2010]. Plusieurs études épidémiologiques ont souligné le rôle bénéfique du DHA dans la préservation de la fonction synaptique et les capacités de la mémoire chez les individus âgés [HASHIMOTO et HOSSAIN, 2011].

Le DHA possède des propriétés neuro-protectives qui sont à l'origine de la mise en place de stratégies capables de prévenir l'apparition de cette affection mais également des autres altérations associées aux lipides et à l'âge dont la prévalence ne cesse d'augmenter chez la population âgée [GRIMM et al., 2011]. Une autre étude a prouvé que la supplémentation en DHA améliore la dysfonction cognitive chez les sujets amnésiques [KOTANI et al., 2006]. Les effets neuro-protecteurs du DHA sont étroitement liés à son incorporation au sein des phospholipides membranaires, qui conduisent à la modification du contenu lipidique et par conséquent la réorganisation des constituants de la bicouche lipidique dont les canaux, les récepteurs et les protéines impliquées dans la transduction du signal (Tableau 1).

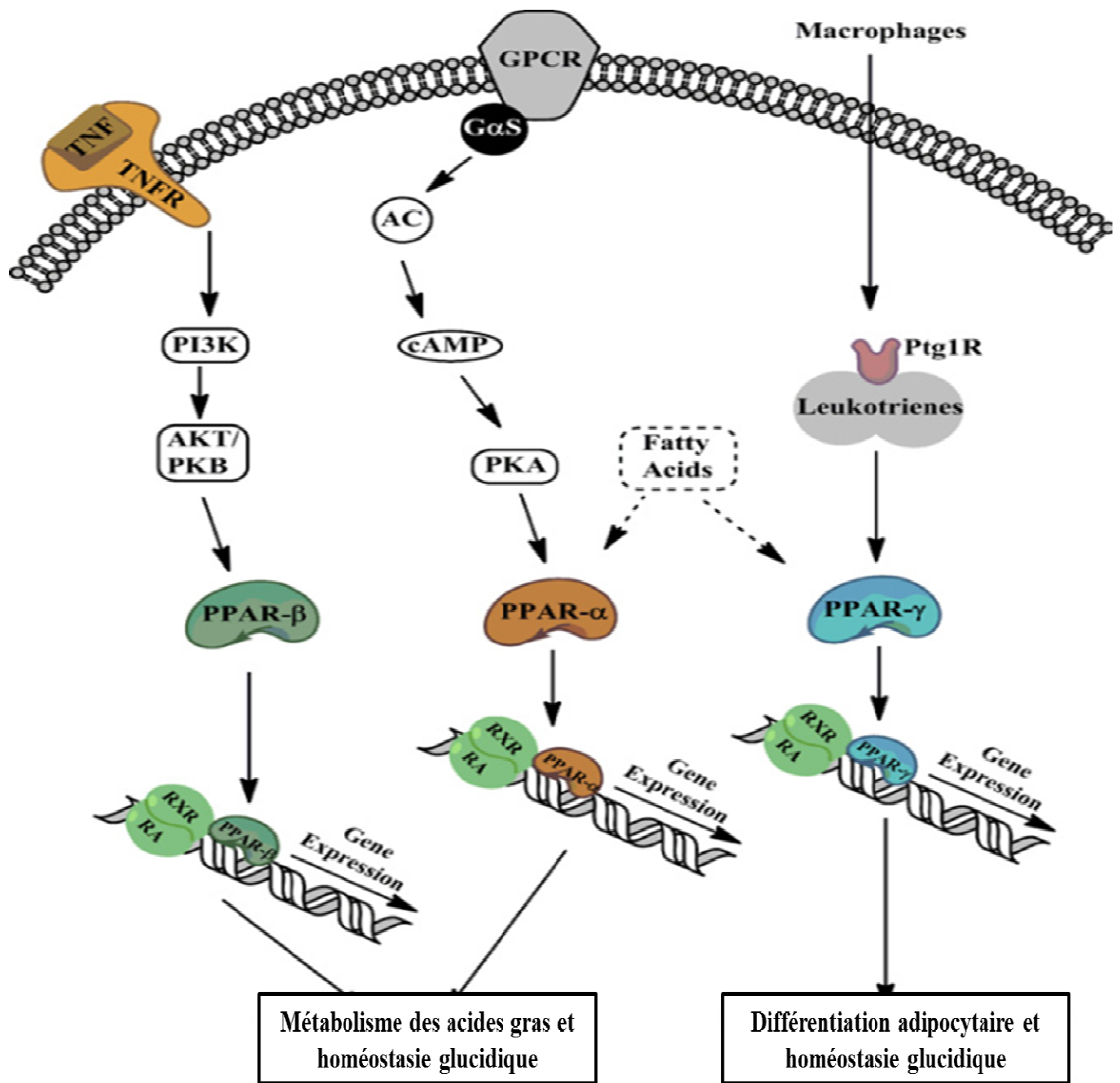


Figure 10: Contrôle du métabolisme des lipides et des glucides par les AGPI de la famille

n-3 [POUDYAL et al., 2011]

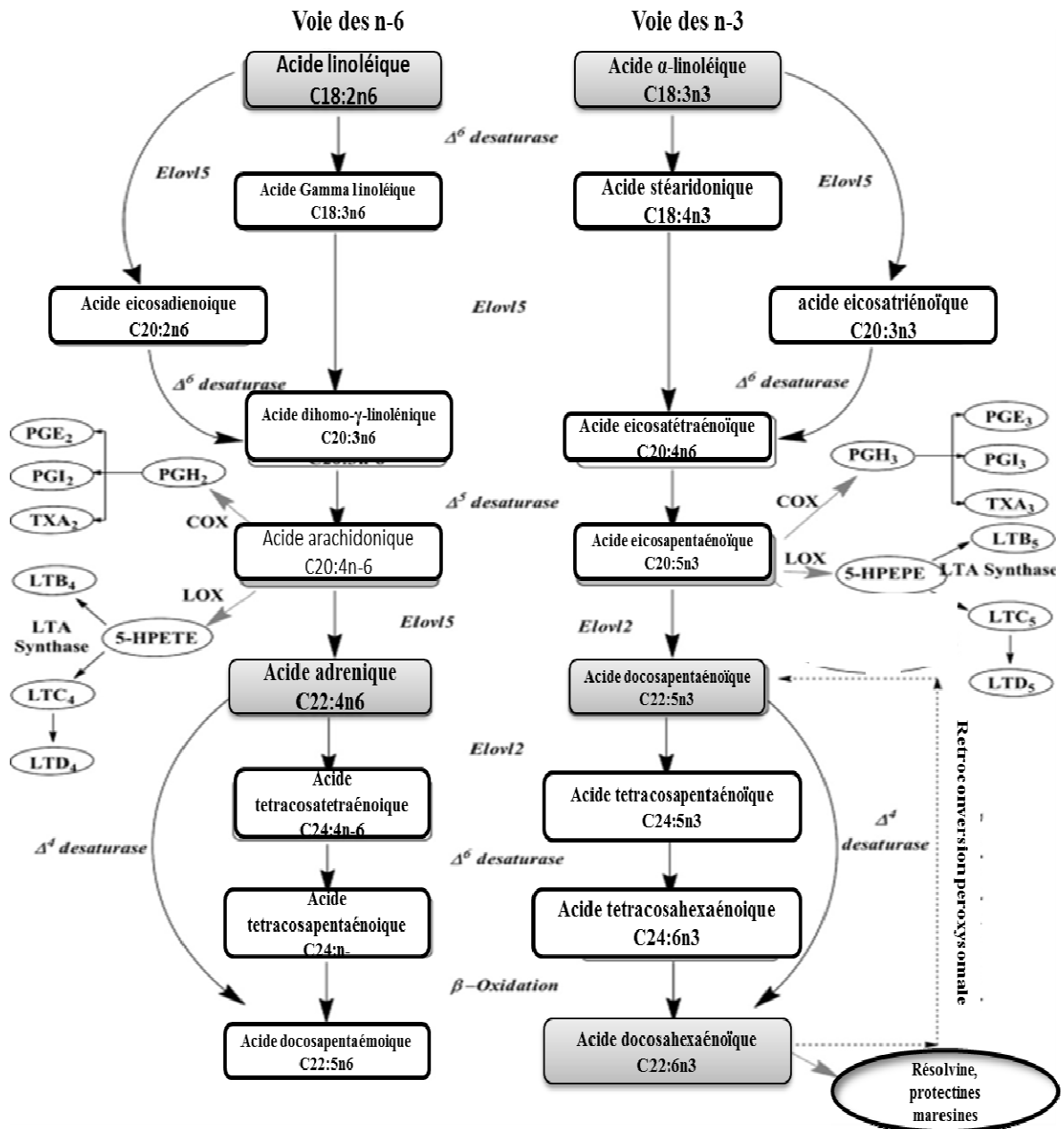


Figure 11: Les voies métaboliques des AGPI de la famille n-3 et n-6 [POUDYAL et al., 2011]

Plusieurs mécanismes identifiés, notamment grâce aux études in vitro, peuvent être induits par ces changements [OSTER et PILLOT, 2010].

Une littérature scientifique abondante expose les vertus des AGPI n-3 pour la santé. Les preuves fournies par les études cellulaires et moléculaires montrent que les effets bénéfiques des omégas 3 sont le résultat d'une synergie entre des mécanismes multiples et intriqués qui impliquent des effets anti-inflammatoires, la modulation des canaux ioniques cardiaques, la réduction du taux des triglycérides [POUDYAL et al., 2011]. Il a été démontré que la consommation des AGPI n-3 de longue chaîne (EPA, DHA) contenus dans les poissons gras est corrélée à des faibles taux de décès par les maladies cardiovasculaires chez les populations qui en consomment de grandes quantités bien que sa consommation est liée à des niveaux élevés de mercure [MOZAFFARIAN et GRIMM, 2006].

L'huile de poisson possède également des propriétés immunosuppressives, qui peuvent avoir des applications cliniques pour le traitement des symptômes associés aux maladies auto-immunes et inflammatoires [GALLI et CALDER, 2009]. En outre, il a été reporté que l'huile de poisson peut réduire le risque des troubles cognitifs et prévenir la progression de certains cancers, améliorer la sensibilité à l'insuline, réduire les marqueurs de l'inflammation [BARCELO-COBLIJN et MURPHY, 2009].

Les études réalisées au cours des 20 dernières années ont démontré que les AGPI de longue chaîne sont bénéfiques pour la santé des os. Des études réalisées chez les humains prouvent que les AGPI de longue chaîne augmentent la formation des os, affectent le pic de masse osseuse chez les adolescents et réduisent la perte osseuse. Les mécanismes cellulaires de l'action des AGPI de longue chaîne sont complexes et impliquent la modulation des métabolites des acides gras tels que les prostaglandines, les resolvines et les protectines, plusieurs voies de signalisation, les cytokines et les facteurs de croissance [KRUGER et al., 2010].

Il a été démontré que les AGPI n-3 possèdent des effets bénéfiques sur le stress oxydatif qui est à l'origine de plusieurs pathologies [KIM et al., 2005].

III. Effets du vieillissement sur le métabolisme et la balance oxydant/antioxydant

Le vieillissement est un phénomène qui continue à fasciner les biologistes de tous les horizons, qu'ils s'intéressent à l'évolution, à la génétique, à la signalisation ou à la toxicité de l'environnement. C'est un processus extrêmement complexe et multifactoriel impliquant un ensemble de facteurs psychologiques et physiologiques, qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr.

Tableau 1: Synthèse des réponses et des sites cibles probables de l'ALA, EPA et DHA
[POUDYAL et al., 2011]

Facteurs de risque	Réponses physiologiques		Cibles probables	
	ALA	EPA et DHA	ALA	EPA et DHA
Adiposité	Aucune	- Réduction de l'adiposité viscérale - augmentation de la biogénèse mitochondriale	inconnue	Non connu Leptine, PPAR-a, PPAR-c, peroxisomale acyl-CoA oxydase
Dyslipidémie	Réduction du Cholestérol total, LDL-cholestérol et des triglycérides (TG)	- Augmentation du HDL-cholestérol Réduction des TG - Augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase - Réduction de la TG lipase	inconnue	Régulation ApoE
Insulino-résistance	- Aucune chez les humains -Les études animales montrent une correction de la tolérance au glucose et de l'index de l'insulino- résistance		inconnue	Aucune chez les humains Les études animales suggèrent les PPAR-a et JNK comme cibles
Hypertension	Réduction de la pression systolique		Inhibition de la Sécrétion de la rénine -Réduction de la formation de thromboxane A2	- Inhibition ACE - modification structural des vaisseaux sanguins -Inhibition Na ⁺ /K ⁺ -ATPase et Na ⁺ /Ca ²⁺ échange
Stress oxydatif	Résultats variés	Ne réduit pas les altérations oxydatives mais améliore les taux des enzymes antioxydantes Etudes animales : réduction des altérations oxydatives mais réponse pro-oxydante à l'EPA et DHA à fortes doses	Possible: inhibition/réduction de l'activation de la NADPH oxydase	
Inflammation	Réduction des cytokines pro-inflammatoires		Suppression de la voie des AGPI n-6 et correction des actions des résolvines, protectines et maresines dérivées de EPA et DHA	

Il est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques (vieillessement intrinsèque) et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie. Le vieillissement a pour caractéristique d'être progressif, universel, et classiquement inéluctable et irréversible [BAROUKI, 2006].

Le vieillissement se caractérise par une détérioration physiopathologique progressive qui conduit à une altération homéostatique avec diminution progressive de la capacité physiologique, réduction de la capacité de répondre de manière adaptative aux stimuli environnementaux avec l'âge, susceptibilité accrue aux maladies [DEL VALLE, 2011].

De nombreuses théories, parfois contradictoires, sont proposées pour rendre compte des mécanismes de vieillissement, perçus par certains comme le résultat d'un programme inéluctable, par d'autres comme le fruit d'une suite d'agressions qui pourraient être évitées ou réparées. Parmi ces théories proposées pour expliquer le vieillissement seules deux retiennent l'intérêt des scientifiques. La première, proposée par HAYFLICK [1985], suggère que le génome contrôle le processus de vieillissement (programmed theory). Au sein de chacun, il existerait une horloge interne qui compterait les divisions cellulaires et fonctionnerait pour une période de temps donnée. Les gènes transporterait ainsi des instructions spécifiques, qui contrôleraient non seulement la croissance et la maturation mais aussi le déclin et la mort. La limitation programmée des divisions cellulaires pourrait être attribuée au fait que les gènes codant pour des protéines impliquées dans l'arrêt des mitoses soient déprimées après un certain nombre de divisions cellulaires. L'étude du syndrome de vieillissement accéléré (maladies de Hutchinson-Gilford, de Werner et de Down), pour lesquels un dysfonctionnement dans le contrôle génétique est bien établi, a permis de mieux comprendre le processus du vieillissement [BAROUKI, 2006].

La deuxième théorie a été formulée en premier par HARMAN, en 1956 avant même que la pertinence biologique des radicaux libres eut été démontrée. Cette hypothèse dite «radicalaire» met au premier plan l'accumulation d'agressions oxydantes provoquées par les radicaux libres provenant principalement du métabolisme de l'oxygène (Figure 12).

Cette théorie propose que les espèces réactives de l'oxygène (ERO) s'insèrent dans un processus d'usure générale, lié au temps mais indépendant de la fréquence des mitoses cellulaires [BREWER, 2010]. En effet, la sagesse populaire qui recommande de se méfier de ses meilleurs amis s'applique parfaitement à l'oxygène, molécule dont on ne pourrait se passer au-delà de quelques minutes et qui est pourtant à l'origine de métabolites toxiques.

Théorie des radicaux libres (vieillesse et neurodégénérescence)

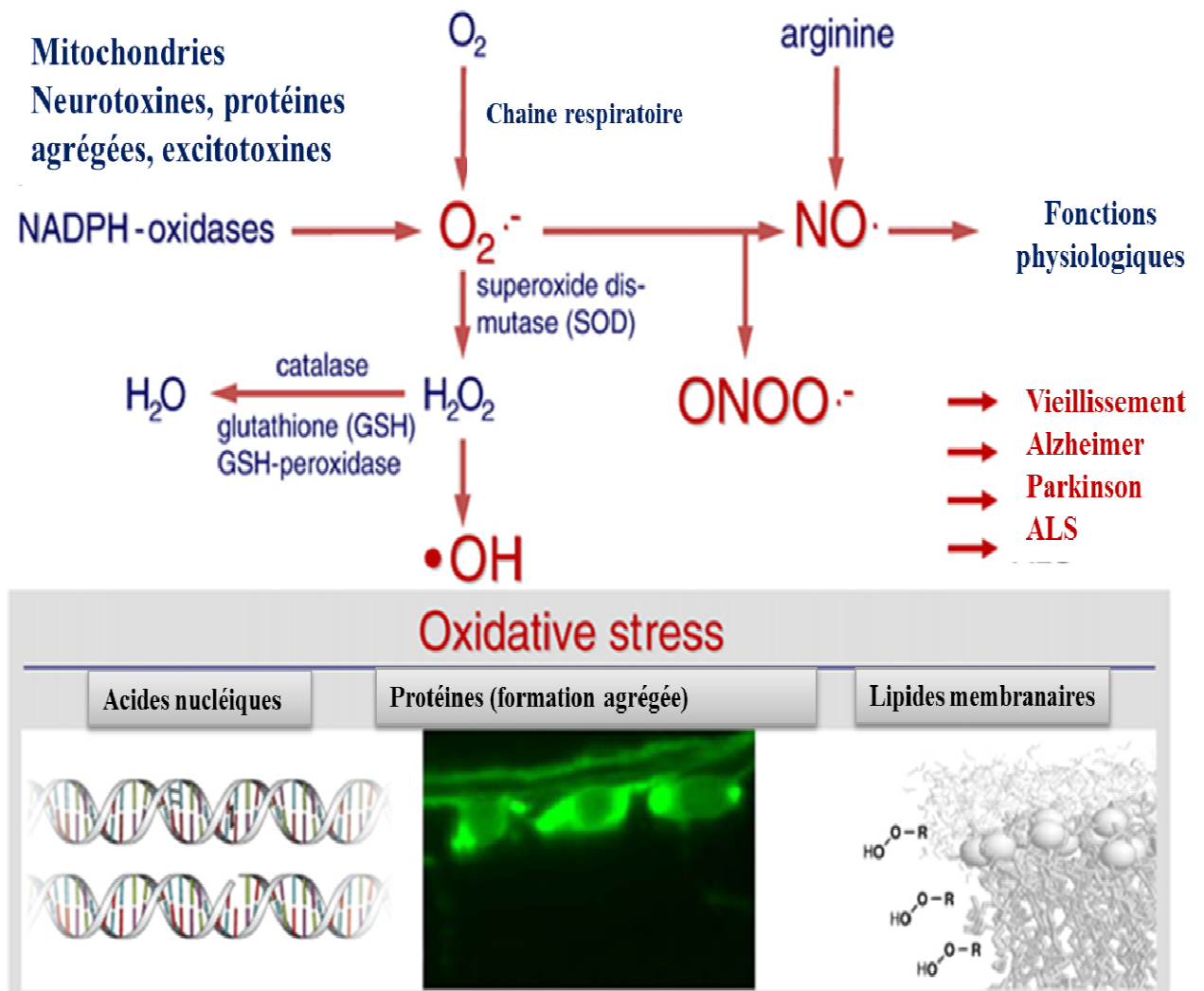


Figure 12: Oxygène libre et radicaux azotés comme force motrice du vieillissement et des maladies neurodégénératives [KERN et BEHL, 2009]

Notre relation avec l'oxygène est cependant plus compliquée que cela et remonte aux origines de la vie. Les ERO peuvent être produites par des agents physiques comme les rayonnements, des réactions chimiques et surtout enzymatiques (Figure 13). En effet, toute réaction impliquant de l'O₂ et un système réducteur de transfert d'électrons est susceptible de libérer des ERO. La mitochondrie représente le site majeur de production d'ERO : dans les sites non-phagocytaires, 80 % de l'anion superoxyde proviennent du fonctionnement de la chaîne respiratoire. De part leur caractère instable, les ERO interagiront avec toute une série de substrats biologiques présents dans l'environnement où elles sont produites. Les ERO seront à la base de dégâts cellulaires importants (Figure 14) en provoquant des mutations au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN), en inactivant des protéines ou encore en induisant des processus de peroxydation lipidique au sein des acides gras polyinsaturés de la membrane cellulaire ou des lipoprotéines. Si la cellule peut continuer à fonctionner en dépit de la formation des ERO, c'est qu'il existe un équilibre très délicat entre la production d'énergie et celle de molécules hautement oxydantes générées par la mitochondrie [CATALDI, 2010]. Cet équilibre est assuré par plusieurs systèmes de défense antioxydante, qui permettent de réguler la production des ERO. Ces moyens de protection sont composés d'enzymes: les superoxydes dismutases à cuivre-zinc (Cu-Zn SOD) et manganèse (Mn-SOD), la catalase, les glutathion peroxydases (GPx), le couple thiorédoxine-thiorédoxine-réductase), de protéines transporteuses du fer (transferrine, ferritine), de molécules antioxydantes de petite taille (glutathion, acide urique, bilirubine, vitamine A, C, E, ubiquinone, caroténoïdes, flavonoïdes etc.); et d'oligoéléments (cuivre, zinc, sélénium). Un système de défense secondaire, composé d'enzymes protéolytiques, dont le rôle consiste à empêcher l'accumulation dans la cellule de protéines, de lipides et d'ADN oxydés et à dégrader leurs fragments toxiques, complète la panoplie de moyens de protection contre les ERO. Les ERO sont ainsi responsables de l'accumulation de mutation dans l'ADN ou d'erreurs de fabrication conduisant à des protéines vieillissantes non fonctionnelles.

La théorie radicalaire a gagné en crédit auprès des scientifiques pour plusieurs raisons : d'abord parce qu'elle constitue un excellent modèle permettant l'analyse de mécanismes moléculaires liés au vieillissement; ensuite, elle permet de réaliser des approches expérimentales chez l'animal et enfin, elle permet d'expliquer les interactions entre vieillissement et l'apparition de plusieurs pathologies [AFANAS'EV, 2010]. La production d'ERO augmente avec l'âge chez les mammifères et chez les oiseaux [NABBEN et HOEKS, 2008]. Sur le plan physiologique, le vieillissement est caractérisé par le déclin de nombreuses fonctions biologiques susceptibles de réduire sérieusement la qualité de vie.

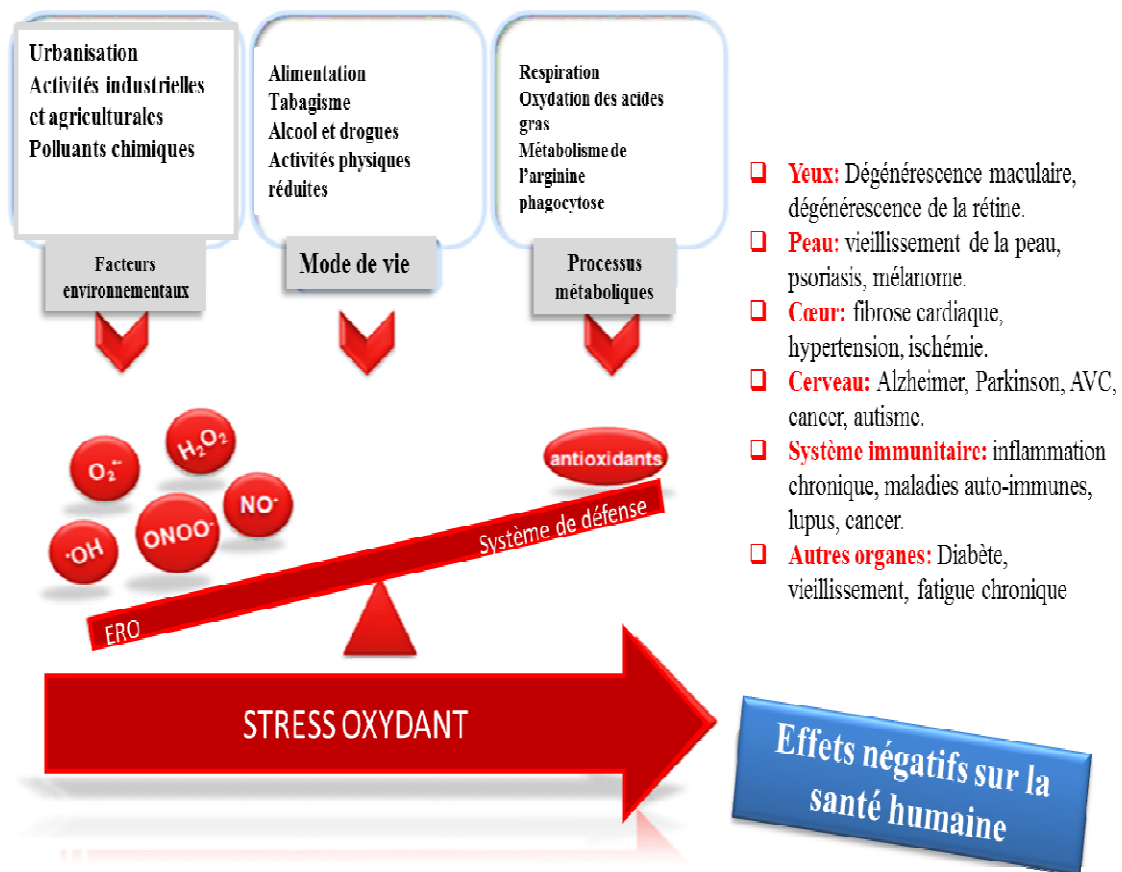


Figure 13: Les principaux facteurs et protagonistes dans le développement du stress oxydatif ainsi que les résultats négatifs potentiels sur la santé humaine [GHANOTAKIS et GIARDI, 2011]

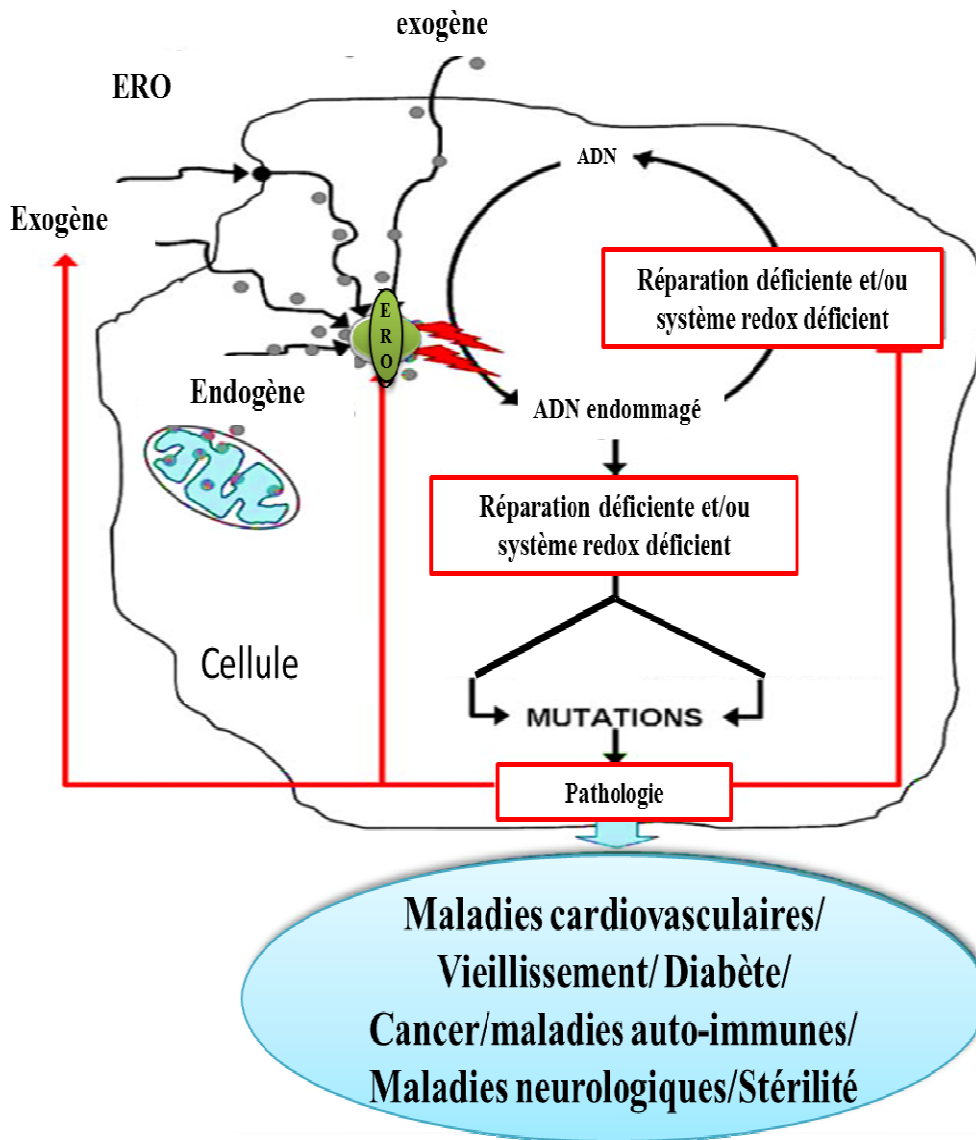


Figure 14: Stress oxydatif et pathologies humaines [SEDELNIKOVA et al., 2010]

Parmi les altérations liées au processus de sénescence, la fonte musculaire appelée encore sarcopénie qui se définit comme étant une perte de la masse, de la qualité et de la force des muscles squelettiques et qui représente le principal impact du vieillissement sur le métabolisme des protéines. Les conséquences de cette fonte musculaire sont multiples (faiblesse, fatigabilité, risque accru de chutes et de fractures, perte d'autonomie). En effet, le vieillissement s'accompagne à poids constant, d'une réduction de la masse maigre (en particulier chez le sujet sédentaire) et d'une majoration proportionnelle de la masse grasse (en particulier viscérale). Ainsi, alors que la musculature représente en moyenne 30 % du poids du corps entre 20 et 30 ans, elle ne constitue plus que 17 % à 70 ans [THOMAS, 2007]. La synthèse et la dégradation des protéines est sous l'influence de l'apport nutritionnel, notamment en protéines et en énergie, les imprégnations hormonales ou encore l'exercice physique. Ainsi, les vitesses de synthèse et de dégradation des protéines de l'organisme seraient plus faibles chez la personne âgée comparativement à l'adulte jeune. Le taux de synthèse basale de l'ensemble des protéines du muscle *vastus lateralis* est inférieur de 39 % chez des sujets âgés de plus de 60 ans par rapport à celui des sujets de moins de 24 ans [YARASHESKI et al., 1993]. Pour d'autres auteurs, une diminution de la synthèse absolue des protéines myofibrillaires atteindrait 44 %, chez des sujets âgés comparativement à des sujets adultes. De l'autre côté, entre 20 et 85 ans, la proportion de masse grasse évolue de 18 à 36 % chez l'homme et de 33 à 44 % chez la femme [WELLE et al., 1993].

Le vieillissement est associé à des perturbations du métabolisme des glucides chez une population notable de sujets âgés. La tolérance à une charge en glucose est réduite chez les personnes âgées indemnes de diabète sucré ou d'obésité, témoignant d'un certain degré de résistance à l'insuline. Ces modifications contribuent à augmenter le niveau de glycémie en situation postprandiale ou en situation de stress ce qui peut majorer les processus de glycation non enzymatique des protéines [SZOKE et al., 2008].

Le métabolisme des lipides est également perturbé. L'augmentation de la cholestérolémie vers 50 ans est due à celle des LDL en raison d'une baisse de leur clairance. L'hypertriglycémie correspond à l'accroissement des VLDL dont la clairance est diminuée par la baisse de l'activité de la lipoprotéine lipase. Par ailleurs, il semblerait que l'oxydation des lipides soit réduite chez le sujet âgé en raison de la réduction de la masse musculaire qui est l'un des principaux sites de leur utilisation oxydative.

Les aspects les plus importants des modifications qui affectent le métabolisme des minéraux concernent le métabolisme du calcium et les problèmes de perte de masse osseuse, le contrôle de l'équilibre acido-basique et le métabolisme d'éléments traces qui sont des cofacteurs pour

de nombreuses enzymes et/ou participent au contrôle du potentiel oxydant des radicaux libres. L'ostéoporose de type I est associée au déficit œstrogénique qui suit la ménopause. La perte osseuse tardive (type II) résulte en partie d'un déficit d'apport calcique au niveau de l'os soit par défaut d'ingestion ou d'absorption en raison d'une carence en vitamine D. L'apport potassique peut jouer un rôle important dans le contrôle de l'équilibre acido-basique. Enfin, chez le sujet âgé, les effets délétères d'une carence ou d'un excès en oligo-éléments sont souvent irréversibles sur des tissus fragilisés du fait de la baisse des défenses anti-oxydantes. Ce problème concerne surtout le zinc dont l'assimilation et les besoins diminuent, le sélénium composant des glutathion peroxydases sélénodépendantes et le chrome dont la forme active diminue et dont la carence pourrait favoriser le développement de l'insulino-résistance. Le cuivre participe aussi aux défenses antioxydantes (superoxyde dismutase et céruléoplasmine). Enfin, parmi les vitamines, certaines jouent un rôle particulier au cours du vieillissement : les vitamines B6, B9 et B12 sont impliquées dans le métabolisme de la méthionine ; la vitamine D intervient dans le contrôle de la masse osseuse ; diverses vitamines et substances associées sont dotées de propriétés anti-oxydantes : vitamine C, vitamine E et β -caroténoïdes [PATUREAU, 1999 ; TRICHOPOULOU et al., 1995].

La fréquence de plusieurs maladies augmente rapidement avec l'âge (Figure 15), notamment celle des maladies dégénératives et métaboliques : les cancers, les maladies cardiovasculaires, le diabète ainsi que les démences et, en particulier, la maladie d'Alzheimer [NOWOSSADECK, 2012]. En effet, le vieillissement altère progressivement tous les aspects de la santé. La santé physique est atteinte par la sénescence physiologique, qui touche tous les tissus et organes, notamment les systèmes sensoriels (ouïe, vue), le système locomoteur, le système immunologique (baisse de la résistance contre les infections). On observe aussi une augmentation avec l'âge de la fréquence de nombreux cancers (notamment sein et prostate, colorectaux) et des maladies cardiovasculaires [TUBIANA, 2002].

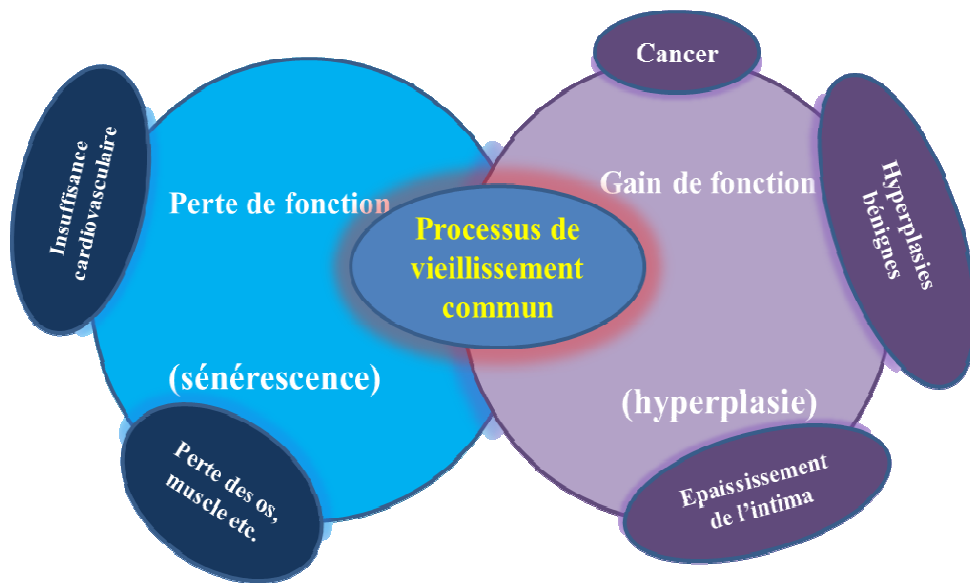


Figure 15: Relations entre les pathologies liées au vieillissement [CAMPISI et al., 2011]

MATERIEL ET METHODES

I. Protocole expérimental

I.1. Animaux et régimes

L'étude est réalisée sur des rats de type Wistar élevés à l'animalerie au niveau du département de biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers, université Aboubekr BELKAID-TLEMCEN. Les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture.

Les rats mâles âgés de dix mois pesant entre 350 et 400 g sont séparés en six groupes et sont nourris de six régimes différents :

- ❖ **Un lot témoin** : constitué de 8 rats qui consomment le régime standard commercial.
- ❖ **Un lot témoin olive** : constitué de 8 rats consommant le régime standard enrichi en huile d'olive à 5 %.
- ❖ **Un lot témoin olive/lin** : constitué de 8 rats consommant le régime standard enrichi en huile d'olive et de lin à 5 % (2,5 % huile d'olive et 2,5 % huile de lin).
- ❖ **Un lot obèse** : constitué de 8 rats qui consomment le régime cafeteria, composé de 30 g de régime standard et 30 g de mélange de pâté-biscuits secs-fromage-chips-chocolat-cacahuètes dans les proportions 2 :2 :2 :1 :1 :1 selon le protocole DARIMONT et al. (2004).
- ❖ **Un lot obèse olive** : constitué de 8 rats consommant le régime cafeteria enrichi en huile d'olive à 5 %.
- ❖ **Un lot obèse olive/lin** : constitué de 8 rats consommant le régime cafeteria enrichi en huile d'olive et de lin à 5 %.

La composition des différents régimes est donnée dans le Tableau 2.

Les rats reçoivent le régime pendant deux mois. Le poids corporel et la nourriture ingérée sont notés quotidiennement.

I.2. Sacrifices et prélèvements de sang

Après 2 mois de régime, les rats sont anesthésiés au pentobarbital sodique (60 mg/kg de poids corporel) et sont sacrifiés après 12 h de jeune. Le sang est prélevé par ponction dans l'aorte abdominale. Une quantité du sang prélevé est récupérée dans des tubes à EDTA et l'autre partie est recueillie dans des tubes secs. Les échantillons prélevés sur tubes EDTA sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 15 min. Le plasma est prélevé pour le dosage des paramètres du stress oxydatif (vitamine C, MDA, protéines carbonylés, catalase, glutathion, diènes conjugués).

Tableau 2: Composition des régimes consommés par les rats

Composition (% pondéraux)	Régime					
	T	TO	TOL	C	CO	COL
Protéines	19	19	19	21	21	21
Glucides	58	58	58	31	31	31
Lipides	3,5	3,5	3,5	30	30	30
Huile tournesol	5	0	0	5	0	2,5
Huile olive	0	5	2,5	0	5	0
Huile lin	0	0	2,5	0	0	0
Fibres	8	8	8	4	4	4
Humidité	5	5	5	3	3	3
Minéraux	1	1	1	1	1	1
Vitamines	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Composition (% énergétique)						
Protéines	20	20	20	16	16	16
Glucides	60	60	60	24	24	24
Lipides	20	20	20	60	60	60
Energie (Kcal/100g)	386	386	386	523	523	523
Acides gras:						
AGS	29	22	20	44	39,5	34
AGMI	21	30	28	28	33	31
C18:2n-6	44	46	34	27	26,5	23
C18:3n-3	3	3	15	1	1	12
C20:4n-6	1	1	1	0	0	0
n-9 / n-3	7	7	1,87	28	33	2,58

La détermination de la composition des régimes est réalisée au laboratoire de Produits naturels, Faculté SNVTU, Université de Tlemcen. La composition en acides gras est réalisée par HPLC au laboratoire UPRES lipides, Faculté des sciences Gabriel, Université de Bourgogne Dijon, France. T : régime témoin ; TO : régime témoin enrichi en huile olive ; TOL : régime témoin enrichi en huile olive/lin ; C : régime cafeteria ; CO : régime cafeteria enrichi en huile olive ; COL : régime cafeteria enrichi en huile olive/lin.

Les érythrocytes restants sont lavés avec de l'eau physiologique trois fois de suite, puis sont lysés par addition de l'eau distillée glacée et incubation pendant 15 min dans la glace. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 5000 tr/min pendant 5 min. Le lysat est ensuite récupéré afin de doser l'enzyme antioxydante érythrocytaire catalase et le glutathion réduit.

Après coagulation du sang prélevé sur tubes secs, et centrifugation à 3000 tr/min pendant 15 min, le sérum est récupéré et conservé avec une solution NaN_3 à 0,2 % et de Na_2EDTA à 10 %, à raison de 10 $\mu\text{l/ml}$, à -20°C en vue du dosage des différents paramètres du métabolisme des lipoprotéines et la détermination de la composition en acides gras.

Les dosages du glucose, de la vitamine C et de la LCAT se font le jour même du prélèvement sur du sérum frais.

I.3. Prélèvements d'organes

Après le prélèvement sanguin, le foie, le muscle gastroméien, le tissu adipeux viscéral, et une partie de l'intestin sont soigneusement prélevés, rincés avec du NaCl à 0,9 %, ensuite pesés. Une partie aliquote des différents organes est immédiatement broyée dans le tampon PBS, pH 7,4. L'homogénat obtenu est utilisé pour la détermination des différents paramètres du statut oxydant/antioxydant. Une autre partie aliquote du tissu adipeux est homogénéisée dans le même tampon de broyage supplémenté de 20 mg/ml leupeptine, 2 mg/ml antipaine et 1 mg/ml pepstatine (leupeptine, antipaine et pepstatine étant des inhibiteurs des protéases donc de la protéolyse intracellulaire) selon le protocole de KABBAJ et al. [2003]. L'homogénat obtenu est utilisé pour la détermination de l'activité de l'enzyme LHS. Pour l'activité LPL, les homogénats des quatre organes cibles sont préparés dans une solution de NaCl à 0,9 % (p/v) contenant de l'héparine (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.), selon MATHE et al. [1991].

Les restes des organes sont conservés à -80°C , en vue des dosages lipidiques, protéiques et la détermination de leur composition en acides gras.

II. Analyses biochimiques

II.1. Détermination des teneurs en glucose

Le glucose sérique est déterminé par la méthode enzymatique et colorimétrique en présence du glucose oxydase (GOD). Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (le 4- amino-antipyrine) incolore en couleur rouge à structure quinonéimine. La coloration

obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 505 nm (Kit Prochima).

II.2. Détermination des protéines totales

Les protéines totales sont dosées sur les fractions de lipoprotéines et sur les organes (après leur broyage comme précédemment décrit) par la méthode de LOWRY et al. [1951] utilisant l'albumine sérique bovine comme standard (Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA). En milieu alcalin, le complexe formé par les ions Cu^{2+} et les groupements tyrosine et tryptophane des protéines est réduit par le réactif de Folin. La coloration bleue développée est proportionnelle à la quantité de protéines de l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 689 nm.

Sur le sérum total, les protéines totales sont déterminées grâce à l'utilisation du réactif de biuret (Kit Prochima).

II.3. Dosage de l'insuline

Le taux d'insuline est déterminé par la méthode de dosage immunoenzymatique en phase solide, ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) selon le kit LINCO (St Louis, MO, USA). Le principe de la méthode est basé sur l'utilisation des plaques ELISA dont les micropuits ont un revêtement d'anticorps monoclonal anti-insuline de rat. L'insuline présente dans l'échantillon se lie aux anticorps adsorbés dans les micropuits. Un deuxième anticorps polyclonal anti-insuline conjugué à la biotine est ajouté et se lie à l'insuline capturée par le premier anticorps. Après lavage qui permet d'éliminer l'anticorps biotinylé non lié, une enzyme (Peroxydase de Raifort appelée Horse dish peroxydase HRP) est ajoutée et se lie à l'anticorps biotinylé immobilisé. Après lavage, le substrat de la peroxydase (3,3', 5,5' tetra methylbenzidine) est ajouté aux puits. La quantification du complexe anticorps-enzyme est réalisée en suivant l'activité de la peroxydase en présence de son substrat. Ainsi, un produit coloré est formé proportionnellement à la quantité d'insuline présente dans l'échantillon. La réaction est terminée par l'addition d'un acide et l'absorbance est mesurée à 450 nm.

La concentration en insuline est déterminée à l'aide d'une gamme étalon d'insuline de rat.

II.4. Dosage de la leptine

Le taux de leptine est déterminé par la méthode ELISA selon le Kit LINCO (St Louis, MO, USA). Le principe de la méthode est basé sur l'utilisation de micropuits avec un revêtement d'anticorps anti-leptine de rat, d'anticorps anti-leptine conjugué à la biotine, de l'enzyme peroxydase de Raifort et de son substrat le tetramethylbenzidine. Le protocole expérimental

est semblable à celui utilisé pour l'insuline. La coloration du milieu est directement proportionnelle à la concentration de leptine de l'échantillon. Cette concentration est déterminée à l'aide d'une gamme étalon de leptine de rat.

II.5. Dosage de l'adiponectine

Le dosage de l'adiponectine est un dosage de type Sandwich qui utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques et de forte affinité, selon le Kit LINCO (St Louis, MO, USA). L'adiponectine présente dans les échantillons se lie d'abord au premier anticorps fixé sur la microplaque. Lors de l'étape suivante, le deuxième anticorps spécifique de l'adiponectine se lie à son tour à l'adiponectine immobilisée. Le second anticorps est biotinylé (conjugué à la biotine). Il est incubé avec le Conjugué enzymatique Streptavidine-Peroxydase. Lors de la réaction avec le substrat, le changement de couleur est catalysé de façon quantitative, en fonction de la quantité d'adiponectine présente dans les échantillons. Cette concentration est déterminée à l'aide d'une gamme étalon d'adiponectine de rat.

II.6. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du sérum, des lipoprotéines et des organes

II.6.1. Séparation des lipoprotéines

Les lipoprotéines totales sont isolées à partir du sérum par précipitation selon la méthode de BURSTEIN et al. [1970,1989]. A pH neutre, les poly anions, en présence de cations divalents, peuvent former des complexes insolubles avec les lipoprotéines (lipopolyanions-cations) donc la précipitation se fait grâce aux poly anions qui se combinent aux lipides des lipoprotéines. Généralement, les poly anions utilisés sont les sulfates (SO_4^{3-}), les polysaccharides (héparine) et l'acide phosphotungstique, alors que les cations sont les Ca^{2+} , Mn^{2+} et Mg^{2+} . L'utilisation du même réactif de précipitation à différentes concentrations, permet de précipiter sélectivement les fractions des lipoprotéines ; et ainsi à concentration de plus en plus élevée, ce réactif permet la séparation à partir du sérum, d'abord des VLDL ensuite des LDL et en dernier des HDL. Ce principe est analogue à celui de l'ultracentrifugation en gradient de densité des lipoprotéines. En effet, lorsque la concentration varie, la densité du milieu varie aussi et permet une précipitation sélective. Les lipoprotéines, précipitées par l'acide phosphotungstique et le MgCl_2 à différentes concentrations, sont par la suite solubilisées grâce à une solution de solubilisation contenant du tampon citrate trisodique et NaCl.

II.6.2. Détermination des teneurs en cholestérol et en triglycérides

Le cholestérol total et les triglycérides sont dosés par des méthodes enzymatiques (Kit Prochima), sur le sérum total, les différentes fractions lipoprotéiques, et les homogénats des organes (préparés par broyage d'une partie aliquote dans du tampon phosphate/ EDTA, pH 7,2, addition de lauryl sulfate de sodium (SDS 1%) (1/1, v/v), et centrifugation à 3000 t/min pendant 10 min).

II.6.3. Extraction des lipides du sérum et des organes et détermination de la composition en acides gras

L'extraction lipidique se fait à partir du sérum par un mélange méthanol/chloroforme/NaCl (2M) (1 /1/0,9 ; v /v/v) pour 0,5 ml d'échantillon, selon la méthode de BLIGH et DYER [1959]. Les lipides des organes (foie, muscle gastrocnémien, tissu adipeux) sont extraits par la méthode de FOLCH et al. [1957] après le broyage d'une partie aliquote de l'organe (300 mg) dans 1 ml de NaCl (2M) par l'ultraturax (Bioblockscientific, III Kirch, France).

Une quantité déterminée (30 µl) d'étalon interne (acide heptadécanoïque 17 :0, C₁₇H₃₄O₂ dilué dans du benzène à 2mg/ml) est ajoutée.

Après extraction, les acides gras sont saponifiés avec 1ml de NaOH méthanolique 0,5N, mélangés au vortex et chauffés à 80°C pendant 15 min. La réaction est arrêtée par un choc thermique en mettant les tubes dans de la glace. Les acides gras sont par la suite méthylés en ajoutant 2 ml de BF₃ méthanol (Bromotrifluorométhanol à 14%) [SLOVER et LANZA, 1979]. Après mélange au vortex, les tubes sont fermés sous azote, étuvés à 80°C pendant 20 min. La réaction est arrêtée par un choc thermique. 2 ml de NaCl saturé (35%) et 2 ml d'hexane sont ensuite ajoutés aux tubes. Après passage au vortex, deux phases se forment. La phase supérieure est prélevée pour l'injection dans le chromatographe.

L'analyse se fait par la CPG (chromatographie en phase gazeuse ; Becker instruments, downersgrove, IL) ; la colonne capillaire (Applied Sciences Labs, State college, PA) est en pyrex de 50 m de longueur et 0,3 mm de diamètre interne, remplie avec du carbowax 20m (Spiral-RD, Couternon, France). Le chromatographe est équipé d'un injecteur de type ROS et d'un détecteur à ionisation de flamme relié à un intégrateur- calculateur Enica 21 (DELSI instruments, Suresnes, France). L'identification des acides gras est réalisée par comparaison de leur temps de rétention avec ceux des standards d'acides gras (Nucheck-prep, Elysiam, MN, USA). La surface des pics d'acides gras est proportionnelle à leur quantité; elle est calculée à l'aide d'un intégrateur.

II.7. Détermination de l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT, EC 2.3.1.43)

L'activité de la LCAT est déterminée sur du sérum frais, par estimation de la conversion du cholestérol sérique en cholestérol estérifié. Le cholestérol estérifié est dosé avant et après une incubation du sérum frais à 37°C pendant 1 heure. Le cholestérol estérifié est dosé après précipitation du cholestérol libre par la digitonine. L'augmentation des taux de cholestérol estérifié correspond à l'activité enzymatique de la LCAT qui est exprimée en nmoles de cholestérol estérifié/h/ml de sérum.

II.8. Dosage des lipases tissulaires

II.8.1. Détermination de l'activité de l'enzyme LPL (LPL, EC 3.1.1.34)

L'activité lipase est déterminée à partir du niveau d'hydrolyse des TG d'un substrat synthétique en mesurant la quantité d'acides gras libérés par titrimétrie selon la technique PH – STAT [TAYLOR, 1985; TIETZ et al., 1989]. Une émulsion d'huile d'olive et de gomme arabique solubilisées dans H₂O est préparée par sonication (3 fois 45 minutes). Le substrat synthétique contient l'émulsion, la solution de sérum albumine bovine (à 4% dans du tampon tris/HCl) et le sérum humain chauffé à 56°C. Une prise aliquote de substrat synthétique est incubée avec le surnageant (source enzymatique) dans le tampon NaCl 100 mmol/L, CaCl₂ 5 mmol/L ; PH 8, à température ambiante et sous agitation pendant 5 min. Après incubation le PH du milieu (devenu acide suite à la libération des AGL) est ramené à sa valeur initiale par addition de NaOH 0,05 mol/L. Le volume de NaOH versé est alors noté et correspond après conversion au nombre d'acides gras libérés (mol).

Une unité lipase est la quantité d'enzyme qui permet la libération d'une micromole d'acide gras en une minute.

II.8.2. Détermination de l'activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS ; EC 3.1.1.3)

L'activité lipolytique est mesurée quantitativement selon la méthode décrite par KABBAJ et al. [2003]. Cette activité est dosée avec l'ester *p*-nitrophényle-butyrates (PNPB), hydrolysé en présence de la lipase en *p*-nitrophénol et l'acide butyrique. La libération du *p*-nitrophénol se traduit par l'apparition d'une coloration jaune détectée à 400 nm. Les homogénats de tissu adipeux sont incubés avec le PNPB dans le tampon (0,1 M NaH₂PO₄, pH 7,25, 0,9% NaCl, 1 mM dithiothreitol) à 37°C pendant 10 minutes. La réaction est stoppée par addition d'un mélange méthanol / chloroforme / heptane (10/9/7). Après centrifugation à 800 g pendant 20 minutes, les solutions sont incubées pendant 3 minutes à 42°C. L'absorbance lue à 400 nm

permet de calculer la concentration en utilisant un coefficient d'extinction molaire de $12,75 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ pour le *p*-nitrophénol.

Une unité enzymatique est la quantité d'enzyme capable de libérer une μmole de *p*-nitrophénol par minute et par mg de protéines.

III. Détermination du statut oxydant/antioxydant

III.1. Dosage de la vitamine C

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de ROE et KUETHER [1943] utilisant le réactif de coloration, le Dinitrophenylhydrazine- Thiourée- Cuivre (DTC) et une gamme étalon d'acide ascorbique.

Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, une prise aliquote du surnageant est mélangée au réactif de DTC (acide sulfurique 9 N, 2,4-dinitrophenylhydrazine à 3%, thiourée à 0,4% et sulfate de cuivre à 0,05%). Le mélange est incubé pendant 3 heures à 37°C . La réaction est stoppée par addition d'acide sulfurique à 65% (v/v), et la lecture de l'absorbance se fait à 520 nm. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C présente dans l'échantillon. La concentration est déterminée à partir de courbe étalon obtenu grâce à une solution d'acide ascorbique.

III.2. Détermination des protéines carbonylées

Les protéines carbonylées du plasma ou tissulaires (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4- dinitrophénylhydrazine selon la méthode de LEVINE et al. [1990]. Le plasma ou l'homogénat d'organes est incubé 1h à température ambiante en présence de la dinitrophénylhydrazine (DNPH ; préparée dans HCL) ou avec seulement du HCL pour le blanc. Ensuite, les protéines sont précipitées avec l'acide trichloroacétique (TCA) et lavées 3 fois par l'éthanol: ethylacetate 1:1 (v/v) et 3 fois par le TCA.

Le culot est solubilisé dans une solution de guanidine.

Les lectures se font à 350 et 375nm. La concentration des groupements carbonylés est calculée selon un coefficient d'extinction ($E = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$).

III. 3. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

Le malondialdéhyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique. Ce dosage est réalisé selon la méthode de DRAPER et HADLEY [1990], par un traitement acide à chaud, grâce à l'utilisation de l'acide thiobarbiturique (TBA). Le plasma ou l'homogénat

d'organes est incubé 20 minutes à 100°C avec le TBA et l'acide trichloroacétique (TCA). Après incubation, refroidissement et une centrifugation à 4000t/min pendant 10 min, la lecture est réalisée sur le surnageant qui contient le MDA. Le TBA réagit avec les aldéhydes pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA dont l'absorption se fait à 532 nm. La concentration en MDA plasmatique ou tissulaire est calculée en utilisant une courbe étalon de MDA ou le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($E=1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 532 nm)

III.4. Détermination des diènes conjugués et du taux d'oxydation des lipoprotéines

L'oxydation in vitro des lipoprotéines sériques, induite par les métaux (cuivre), est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation des diènes conjugués selon la méthode d'ESTERBAUER et al. [1989]. Les diènes sont considérés comme les produits primaires de l'oxydation lipidique et présentent une absorption dans l'ultraviolet à 234 nm. L'addition de CuSO_4 (100 μM) au sérum provoque l'oxydation des lipoprotéines sériques qui se traduit par l'augmentation progressive de la densité optique à 234 nm, après une phase de latence. Cette augmentation de l'absorbance marque la formation de plus en plus importante des diènes conjugués dont la concentration est estimée en utilisant le coefficient d'extinction ($E = 29,50 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$; à 234 nm). Les variations de l'absorbance des diènes conjugués en fonction du temps permettent de tracer la courbe cinétique où trois phases consécutives sont déterminées : phase de latence, phase de propagation et phase de décomposition. A partir de cette courbe cinétique, plusieurs marqueurs de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques sont déterminés:

- $t(\text{lag})_{\text{min}}$ correspond à la durée de la phase de latence et marque le début de l'augmentation de la densité optique par rapport à la valeur initiale. Le $t(\text{lag})$ permet de d'estimer la résistance des lipoprotéines à l'oxydation in vitro.

- Taux initial des diènes conjugués ($\mu\text{mol/l}$)

- Taux maximum des diènes conjugués ($\mu\text{mol/l}$)

- $t(\text{max})_{\text{min}}$ correspond au temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale. Il marque la fin de la phase de propagation et le début de la phase de décomposition. Il se calcule sur la courbe cinétique en projetant la valeur de densité optique maximale sur l'axe des X (temps exprimé en minutes).

Le taux d'oxydation des lipoprotéines est calculé par :

(Taux maximal des diènes conjugués- Taux initial des diènes conjugués) / $t(\text{max})- t(\text{lag})$.

III.5. Détermination de l'activité de la catalase (CAT ; EC 1.11.1.6)

Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène [AEBI, 1974]. En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H₂O₂ en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient le lysat érythrocytaire dilué au 1/500, le H₂O₂, et le tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation, le réactif de coloration, titanium oxyde sulfate (TiOSO₄) (préparé dans H₂SO₄ 2N) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H₂O₂ restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂ avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO₄ de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/l.

Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est :

$$A = \log A_1 - \log A_2.$$

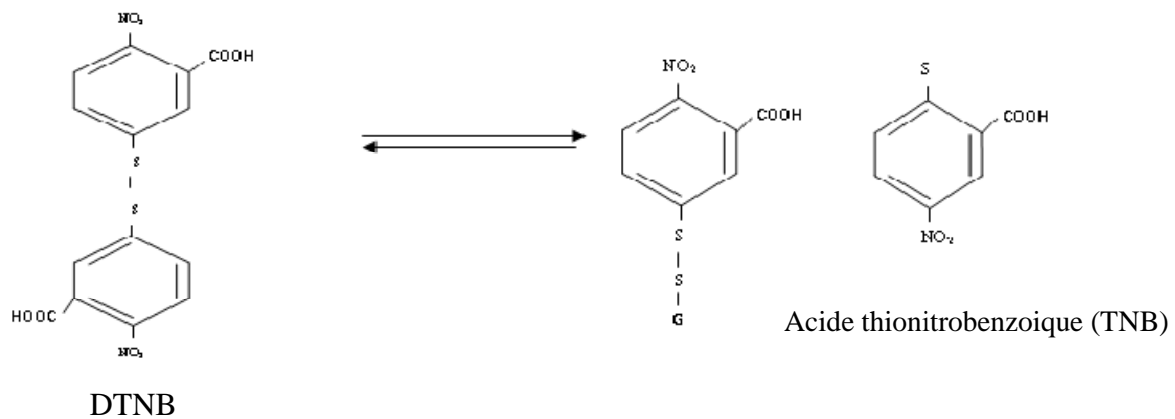
A1 est la concentration de H₂O₂ de départ

A2 est la concentration de H₂O₂ après incubation

L'activité spécifique est exprimée en U/g Hb ou en U/ml.

III.6. Dosage du Glutathion réduit (GSH)[ELLMAN, 1959]

Le dosage du glutathion réduit (GSH) est réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB). La réaction consiste à couper la molécule d'acide 5,5dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH, ce qui libère l'acide thionitrobenzoïque (TNB) selon la réaction suivante :



Le thionitrobenzoïque (TNB) à pH (8-9) alcalin présente une absorbance à 412 mn avec un coefficient d'extinction égal à 13,6 mM⁻¹.cm⁻¹.

IV. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

RESULTATS ET INTERPRETATION

I. Poids corporel et consommation alimentaire chez les différents lots de rats (Tableau 3)

Le poids corporel présente des variations significatives entre les différents lots de rats. En effet, les rats obèses consommant le régime cafeteria (C) ont un poids sensiblement plus élevé que celui des rats témoins consommant le régime standard (T). Il en est de même pour les rats obèses consommant le régime cafeteria enrichi en huile d'olive (CO) et les rats obèses consommant le régime cafeteria enrichi en huile d'olive et de lin (COL) par rapport aux rats témoins consommant le régime standard enrichi en huile d'olive (TO) ou en huile d'olive et de lin (TOL). La supplémentation du régime en huile d'olive entraîne une réduction du poids auprès des rats aussi bien chez les témoins que chez les obèses. Le régime olive/lin induit également une diminution du poids chez les rats témoins et obèses mais moins importante que celle entraînée par l'huile d'olive.

La consommation alimentaire quotidienne (exprimée en g/j/rat) est significativement élevée chez les C par rapport aux T. Il en est de même pour les rats CO par rapport aux TO. Par contre, aucune différence n'est notée entre les rats obèses et témoins nourris aux régimes enrichis en mélange olive/lin. Par ailleurs, chez les témoins, l'enrichissement du régime par l'huile d'olive entraîne une diminution plus significative de la quantité de nourriture ingérée que celle induite par la combinaison olive/lin. Cependant, chez les obèses, l'huile d'olive ainsi que le mélange olive/lin entraînent la même réduction de la consommation alimentaire.

Quand à l'apport énergétique (exprimé en Kcal/J/rat), des variations sont constatées entre les lots obèses et les lots témoins quelque soit le type du régime. En effet, une élévation de l'apport énergétique est observée chez les rats C comparés aux T, chez les CO par rapport aux TO, et chez les COL par rapport aux TOL. Le régime olive/lin réduit l'apport énergétique de manière plus importante que le régime olive chez les témoins. Cependant, les deux régimes induisent une diminution similaire de l'apport énergétique chez les rats obèses.

II. Paramètres biochimiques et hormonaux

II.1. Teneurs sériques en glucose et en protéines totales chez les différents lots de rats (Figure 16 et Tableau A₁)

Une augmentation significative des teneurs sériques en glucose est observée chez les C par rapport aux T et chez les COL comparés aux TOL. Par contre, aucune différence significative n'est observée entre les CO et TO. L'huile d'olive ainsi que la combinaison des huiles d'olive et de lin entraînent une diminution similaire de la glycémie chez les témoins tandis que chez les obèses, l'effet de l'huile d'olive est plus significatif que celui de l'huile de lin.

Tableau 3: Poids corporel et consommation alimentaire chez les différents lots de rats

Paramètres Lots	Poids corporel (g)	Nourriture ingérée (g/j/rat)	Apport énergétique (Kcal/j/rat)
Rats témoins	541,66 ± 6,73 ^c	44,38 ± 1,67 ^b	171.66±8.89 ^b
Rats témoins olive (5°/°)	463,33 ± 5,47 ^e	28,13 ± 1,38 ^d	108.58±7.18 ^d
Rats témoins olive/lin (5°/°)	501,43 ± 6,76 ^d	31,88 ± 1,04 ^c	123.05±6.01 ^c
Rats obèses	616,67 ± 8,13 ^a	48,88 ± 2,67 ^a	277.51±13.08 ^a
Rats obèses olive (5°/°)	530,00 ± 7,31 ^c	31,88 ± 2,12 ^c	180.73±9.3 ^b
Rats obèses olive/lin (5°/°)	565,71 ± 6,14 ^b	33,75 ± 1,77 ^c	191.52±8.9 ^b
<i>P</i> (ANOVA)	0,0001	0,001	0,001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

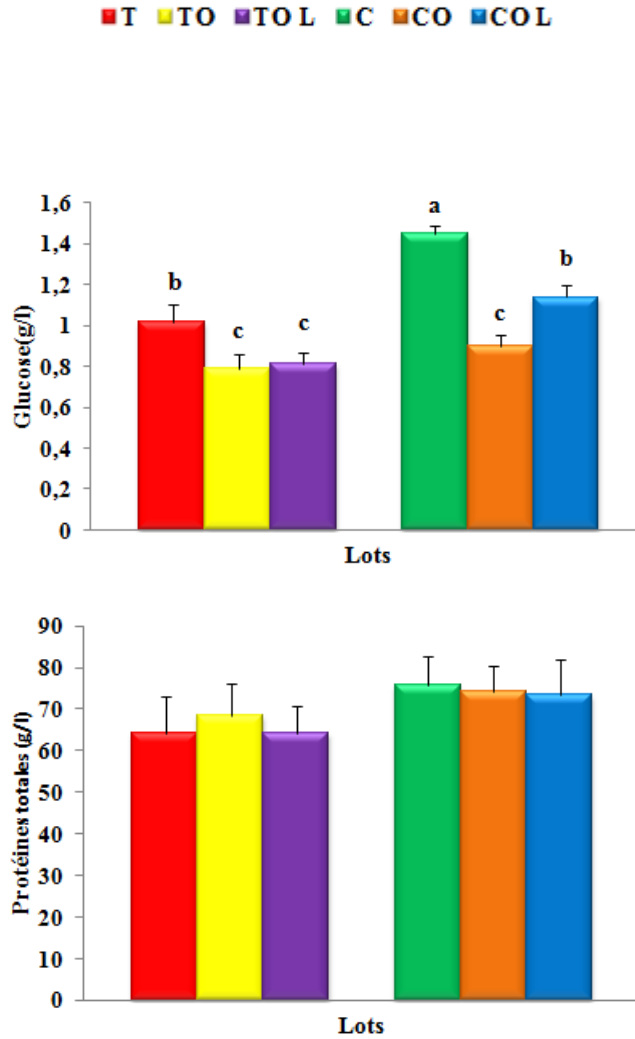


Figure 16 :Teneurs sériques en glucose et en protéines totales chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Les teneurs sériques en protéines totales ne présentent aucune variation entre les différents groupes de rats étudiés quel que soit le type du régime.

II.2. Teneurs sériques en insuline (ng/ml), leptine (ng/ml) et adiponectine ($\mu\text{g/ml}$) chez les différents lots de rats (Figure 17 et Tableau A₂)

Les teneurs en insuline sérique sont significativement augmentées chez les C par rapport aux T, chez les CO par rapport aux TO et chez les COL comparés aux TOL. La combinaison d'olive/lin entraîne une réduction plus significative que l'huile d'olive chez les obèses alors que chez les témoins, aucune variation n'est notée.

La leptine sérique est significativement augmentée chez les C comparés aux T, chez les CO comparés aux TO et chez les COL par rapport TOL. La supplémentation du régime en mélange olive/lin entraîne une réduction plus significative des teneurs en leptine par rapport à l'huile d'olive chez les obèses alors que chez les témoins, aucune différence n'est notée.

Les teneurs en adiponectine sérique sont significativement élevés chez les C comparés aux T, chez les CO par rapport aux TO et chez les COL comparés aux TOL. La consommation du régime enrichi en huile d'olive/lin entraîne une diminution plus significative des teneurs en adiponectine que l'huile d'olive chez les obèses alors que chez les témoins, aucune différence significative n'est notée.

II.3. Teneurs en cholestérol (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats (Figure 18 et Tableau A₃)

Le cholestérol sérique est significativement augmenté chez les C comparés aux T, chez les CO par rapport aux TO, et chez les COL comparés aux TOL. Le régime olive ainsi que le régime olive/lin induisent la même diminution de la cholestérolémie aussi bien chez les témoins que chez les obèses.

Les teneurs en cholestérol des différentes fractions lipoprotéiques sont significativement plus élevées chez les différents groupes d'obèses par rapport à leurs homologues témoins, à l'exception des teneurs en C-HDL qui sont diminuées chez les C comparés aux T.

La consommation de régimes enrichis en huile d'olive/lin ou en huile d'olive induit une réduction des taux de C-VLDL et C-LDL aussi bien chez les témoins que chez les obèses. La combinaison olive/lin provoque un effet plus important sur le C-LDL que celui de l'huile d'olive.

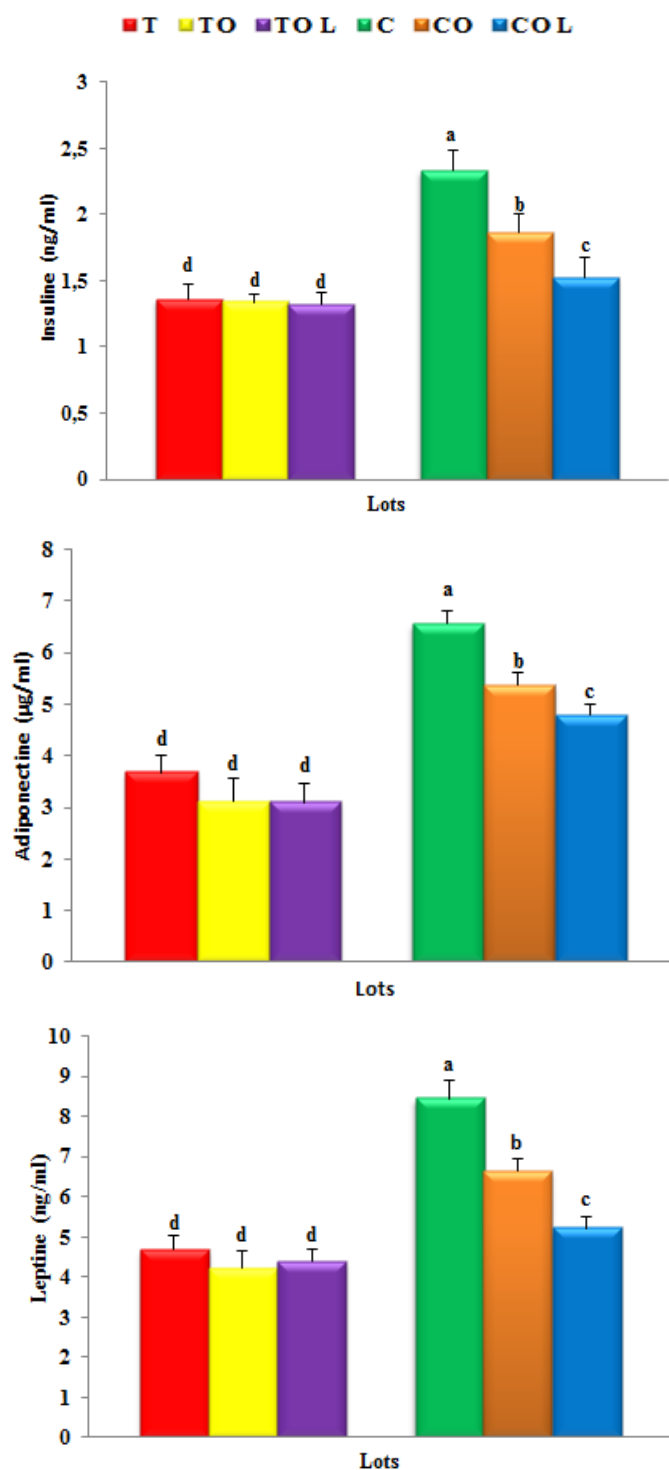


Figure 17 : Teneurs en insuline (ng/ml), leptine (ng/ml) et adiponectine (µg/ml) chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

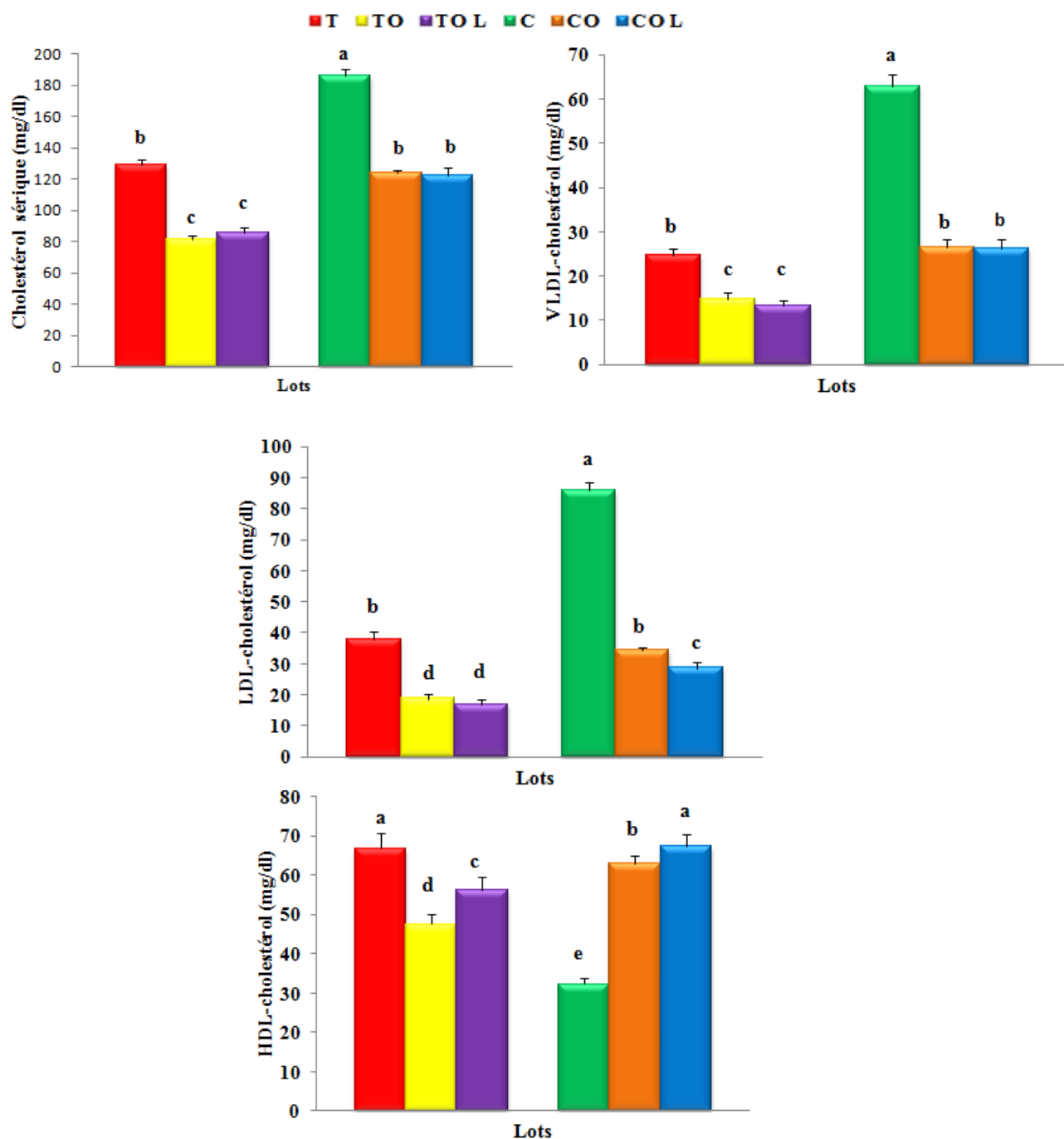


Figure 18 : Teneurs en cholestérol (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes (P < 0,05).

En ce qui concerne le C-HDL, le régime enrichi en huile d'olive et de lin induit une élévation plus significative que celle provoquée par le régime olive chez les obèses, par contre, le régime olive diminue plus significativement le C-HDL que le régime olive-lin chez les témoins.

II.4. Teneurs en triglycérides (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats (Figure 19 et Tableau A₄)

Les teneurs en triglycérides sériques et au niveau des lipoprotéines sont significativement augmentées chez les rats obèses comparés aux rats témoins quelque soit le régime consommé sauf pour les TG-HDL chez les obèses nourris au régime enrichi en huile d'olive/lip (OOL) qui sont similaires à leurs témoins (TOL).

La combinaison olive/lip entraîne une réduction significative des TG sériques et lipoprotéiques chez les rats obèses. Le régime olive diminue également les TG au niveau du sérum et des fractions des lipoprotéines mais son effet est moins important que celui du mélange olive-lip. Le même effet est noté chez les témoins, exception faite pour les TG-HDL ou les deux régimes ne provoquent pas de variation significative par rapport au régime standard.

II.5. Teneurs en protéines (mg/dl) des lipoprotéines chez les différents lots de rats (Figure 20 et Tableau A₅)

Les teneurs en protéines des différentes fractions lipoprotéiques présentent des variations significatives entre les différents lots de rats. En effet, une augmentation est notée au niveau des VLDL et LDL chez les obèses comparés aux témoins quelque soit leur régime. Le mélange olive/lip entraîne une diminution plus importante des protéines des fractions VLDL et LDL que celle induite par l'huile d'olive aussi bien chez les rats obèses que chez les rats témoins.

Les protéines des HDL sont significativement diminuées chez les C par rapport aux T et chez les CO comparés aux TO. Cependant, aucune variation significative n'est observée chez les COL comparés aux TOL. Le régime olive réduit de manière plus significative le taux de protéines au niveau des HDL que le régime olive-lip chez les témoins. Chez les obèses, on note une augmentation hautement significative des teneurs en protéines au niveau des HDL des rats consommant le régime olive/lip. Le régime olive induit également une élévation des protéines des HDL mais moins importante que celle induite par le régime olive-lip.

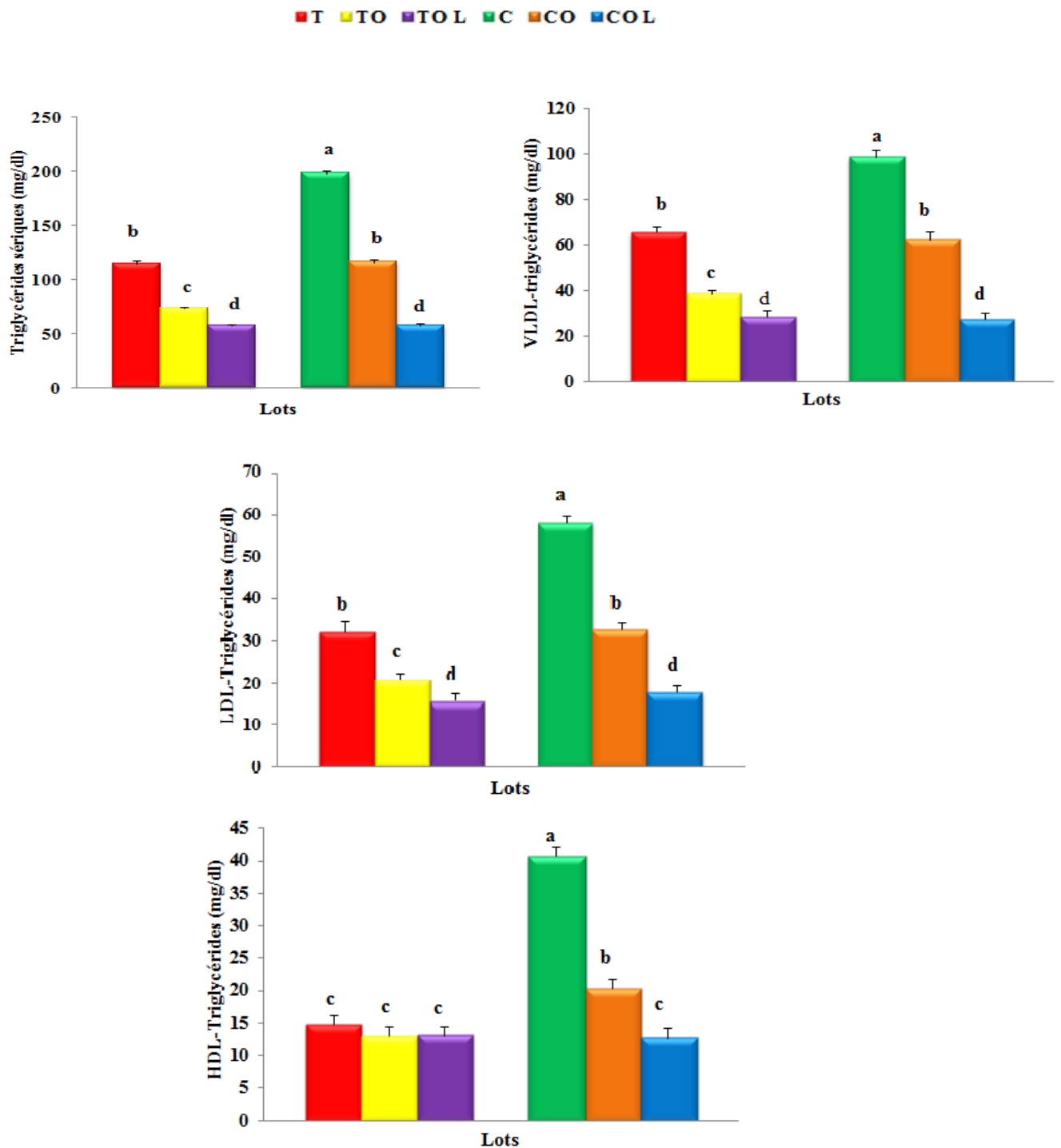


Figure 19 : Teneurs en triglycérides (mg/dl) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes (P < 0,05).

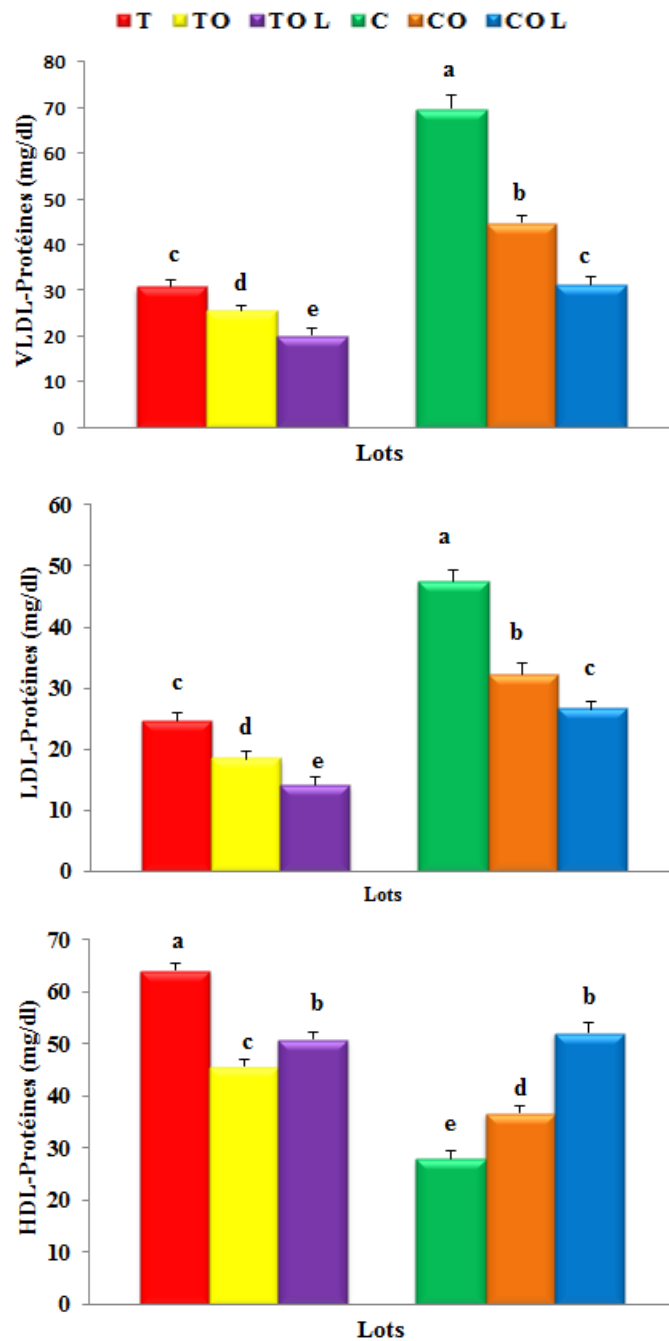


Figure 20: Teneurs en protéines (mg/dl) des lipoprotéines chez les différents lots de rats
 Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

II.6. Composition en acides gras des lipides totaux sériques chez les différents lots de rats (Tableau 4)

Au niveau du sérum, le taux d'acides gras saturés présente des variations significatives entre les groupes de rats étudiés. En effet, le taux d'acides gras saturés (AGS) augmente chez les rats C comparés aux T, chez les CO par rapport aux TO et chez les COL par rapport aux TOL. La consommation de régime enrichi en huile d'olive ou en huile d'olive/lin entraîne la même diminution du taux d'acides gras saturés chez les témoins alors que chez les obèses, la consommation du régime olive-lin entraîne une réduction plus significative et plus importante des AGS comparée au régime enrichi en huile d'olive.

En ce qui concerne les acides gras monoinsaturés (AGMI), aucune différence n'est notée entre les C et les T. Cependant, une diminution est observée chez les CO comparés aux TO et chez les COL par rapport aux TOL. La consommation du régime olive entraîne une élévation d'AGMI sériques plus importante que celle engendrée par la combinaison olive/lin chez les témoins ainsi que chez les obèses.

Aucune différence significative des teneurs en C18:2n-6 n'est observée chez les CO par rapport aux TO et chez les OOL par rapport aux TOL. Toutefois, une élévation est notée chez les C comparés aux T. Le régime olive-lin diminue significativement les teneurs en C18:2n-6 aussi bien chez les témoins que chez les obèses. L'huile d'olive n'influence pas le taux de C18:2n-6 chez les témoins. Néanmoins, elle diminue les teneurs en C18:2n-6 chez les obèses mais son effet est moins important que celui de la combinaison olive-lin.

Aucune variation des teneurs en C18:3n-3 n'est notée entre les groupes obèses et leurs homologues témoins. L'huile d'olive n'influence pas les taux sériques de C18:3n-3.

En revanche, la consommation du régime olive-lin entraîne une élévation significative des teneurs sériques en C18:3n-3 chez les obèses ainsi que chez les rats témoins.

Une diminution des teneurs en C20:4n-6 sérique est notée chez les C comparés aux T et chez les CO comparés aux TO. Par contre, aucune variation significative n'est constatée chez les COL par rapport aux TOL. Chez les témoins, le régime olive n'influence pas les teneurs sériques en C20:4n-6, par contre le régime olive-lin les diminue significativement. Chez les obèses, les deux régimes enrichis en huile augmentent le taux de C20:4n-6 par rapport au régime cafeteria standard..

Les teneurs en C22:6n-3 sériques présentent une diminution chez les C et les COL par rapport aux T et TOL respectivement. Cependant aucune variation significative n'est notée chez les CO comparés aux TO. Le régime olive-lin élève les teneurs en C22:6n-3 aussi bien chez les témoins que chez les obèses, par contre le régime olive n'influence pas les taux plasmatiques

Tableau 4: Composition en acides gras des lipides totaux sériques chez les différents lots de rats

AG (°/°) Lots	AGS	AGMI	C18:2n-6	C18:3n-3	C20:4n-6	C22:6n-3
Rats témoins	38,86±1,11 ^b	16,52±1,05 ^d	19,10±1,28 ^b	0,80 ± 0,08 ^b	22,54±1,28 ^a	2,17 ±0,32 ^c
Rats témoins olive (5°/°)	27,03±1,23 ^e	30,05±1,24 ^a	18,71±1,62 ^b	0,65 ± 0,07 ^b	21,01±1,13 ^a	2,01 ±0,28 ^c
Rats témoins olive/lin (5°/°)	26,35±1,02 ^e	25,30±1,12 ^b	16,19±1,02 ^c	6,95 ± 0,46 ^a	19,20±1,02 ^b	5,48 ±0,44 ^a
Rats obèses	45,02±1,46 ^a	16,47±1,01 ^d	24 ± 1,36 ^a	0,66 ± 0,08 ^b	13 ± 1,05 ^c	1,04 ±0,21 ^d
Rats obèses olive (5°/°)	34,12±1,33 ^c	24,45±1,02 ^b	20,21±1,27 ^b	0,78 ± 0,06 ^b	18,21±1,55 ^b	1,87 ±0,37 ^c
Rats obèses olive/lin (5°/°)	29,07±1,04 ^d	22,11±1,08 ^c	16,47±1,19 ^c	7,88 ± 1,03 ^a	19,62±1,27 ^b	4,35 ±0,50 ^b
<i>P</i> (ANOVA)	0,0001	0,0001	0,001	0,01	0,001	0,001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

de C22:6n-3 chez les témoins alors que chez les obèses une augmentation est observée mais moins importante que celle induite par le régime le régime olive-lin comparée aux valeurs du régime cafeteria standard.

III. Paramètres tissulaires

III.1. Poids des organes chez les différents lots de rats (Figure 21 et TABLEAU A₆)

Le poids du foie est significativement plus élevé chez les C comparés aux T, chez les CO comparés aux TO, et chez les COL comparés aux TOL. Les deux régimes (olive et olive-lin) réduisent le poids du foie chez les obèses tandis qu'ils ne l'influencent pas chez les témoins.

Le poids du muscle est significativement élevé chez les C comparés aux T. Cependant, aucune variation n'est constatée chez les CO et les COL comparés aux TO et TOL respectivement. Le poids du muscle ne diffère pas entre les rats témoins quelque soit leur régime. Par contre, la consommation du régime olive et olive-lin entraîne une réduction du poids musculaire chez les obèses.

Des variations significatives du poids du tissu adipeux sont notées entre les différents lots de rats étudiés quelque soit le régime consommé. En effet, le poids du tissu adipeux chez les rats C, les CO et les COL est significativement plus important que celui des rats T, TO et TOL respectivement. Le régime olive-lin entraîne une diminution du poids du tissu adipeux aussi bien chez les témoins que chez les obèses. Le régime olive entraîne aussi une réduction du poids du tissu adipeux mais moins importante que celle obtenue avec le régime olive-lin.

III.2. Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats (Figure 22 et tableau A₇)

Les teneurs en lipides totaux du foie, du muscle et du tissu adipeux sont augmentées significativement chez les différents groupes de rats obèses comparés à leurs homologues témoins. Cependant, les teneurs en lipides totaux de l'intestin ne diffèrent pas entre les lots de rats obèses et témoins. Chez les témoins, le régime olive diminue plus significativement, comparé au régime olive-lin les lipides totaux du foie et du muscle. Par contre, le régime olive n'influence pas les lipides totaux de l'intestin tandis que le régime olive-lin les réduit. Au niveau du tissu adipeux, les deux régimes entraînent une diminution similaire.

Chez les rats obèses, la consommation du régime olive et olive-lin entraîne la même réduction des teneurs en lipides totaux hépatiques et musculaires, le régime olive n'influence pas les lipides intestinaux alors que le régime olive-lin les réduit.

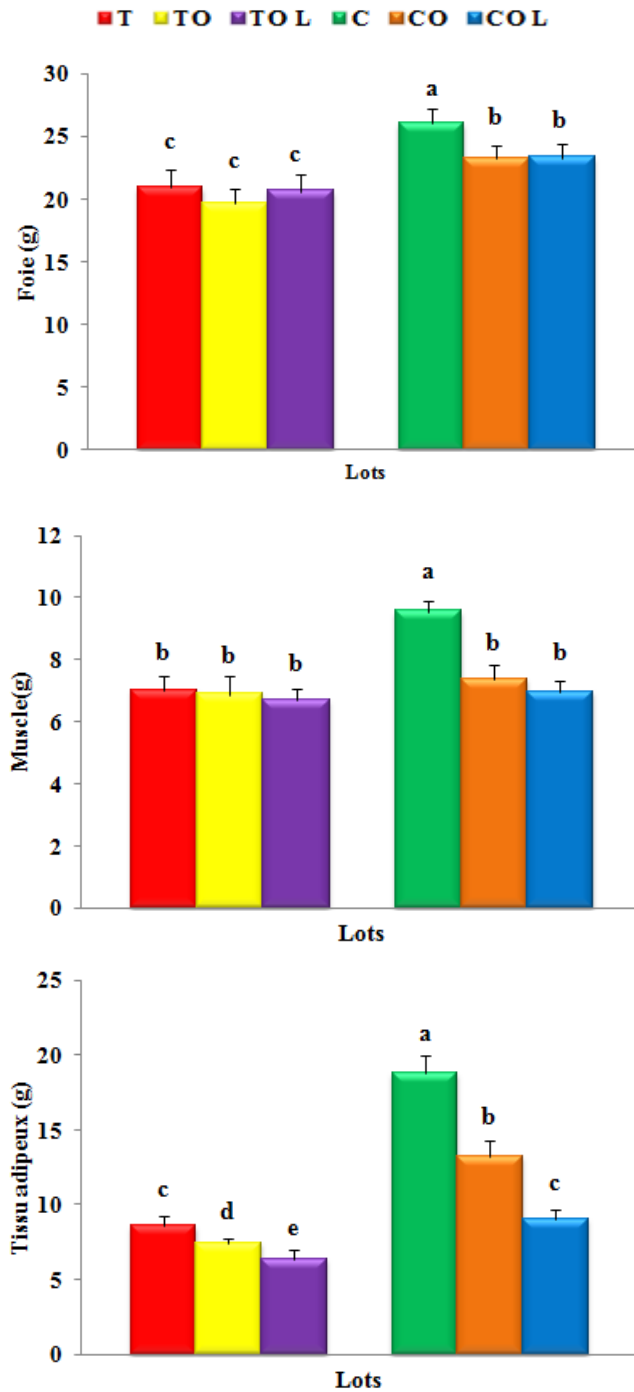


Figure 21 : Poids des organes chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n=8$. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

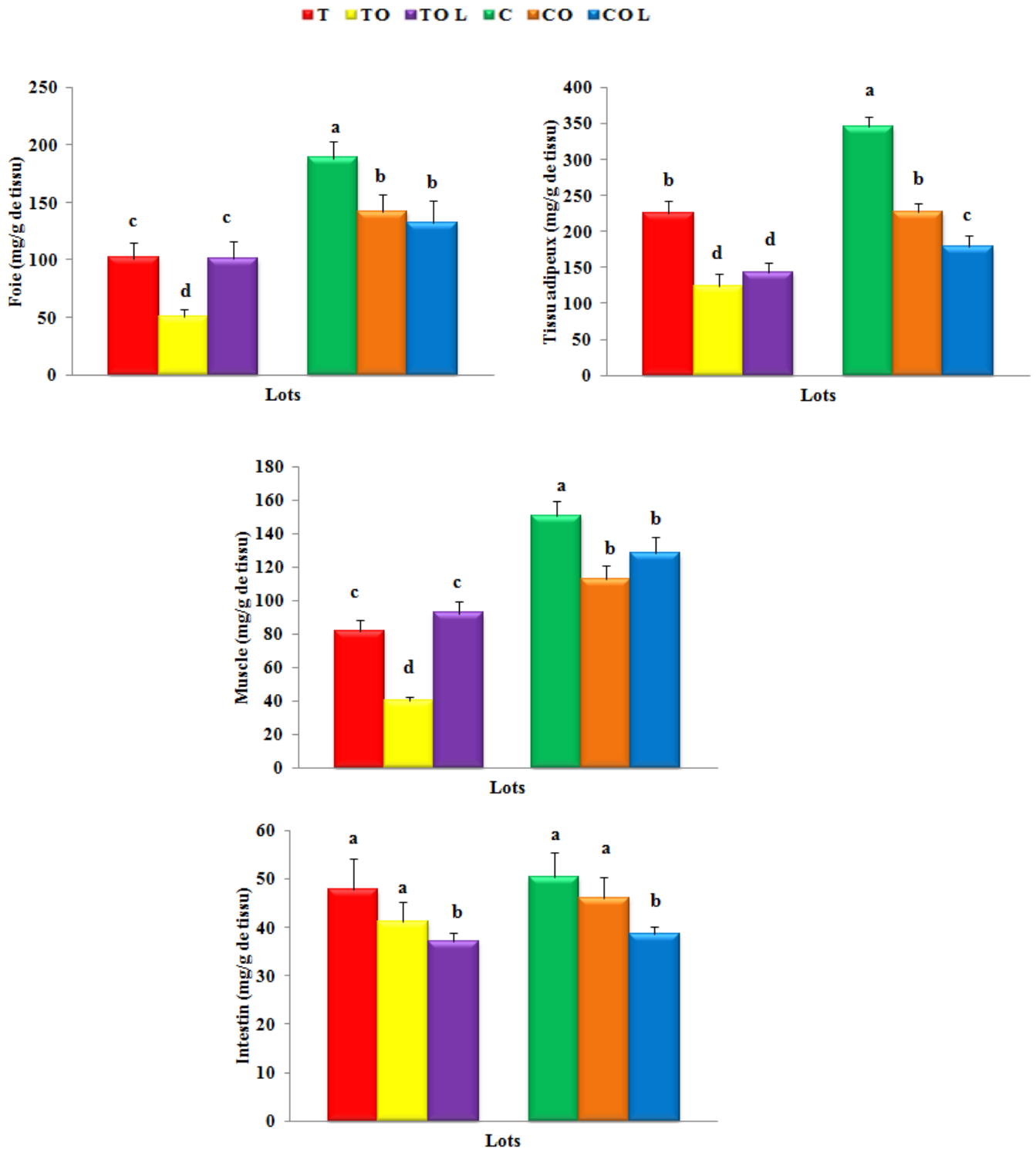


Figure 22: Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats
 Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).
 La combinaison olive-lin diminue significativement les lipides du tissu adipeux. L'huile d'olive entraîne aussi une réduction mais moins importante que celle du mélange olive-lin.

III.3. Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats (Figure 23 et Tableau A₈)

Les teneurs en protéines totales des quatre organes cibles ne varient pas entre les C et les T. Cependant, elles sont significativement plus élevées chez les CO et COL par rapport aux TO et TOL respectivement.

Les deux régimes réduisent de manière similaire le taux de PT du foie et du muscle aussi bien chez les témoins que chez les obèses. La consommation du régime olive diminue plus significativement par rapport au régime olive-lin, le taux de protéines hépatiques chez les témoins alors que le contraire se produit chez les obèses. Les deux régimes olive et olive-lin diminuent les protéines totales du tissu adipeux chez les témoins alors qu'ils n'ont pas d'action chez les obèses.

III.4. Composition en acides gras tissulaires

III.4.1. Composition en acides gras des lipides hépatiques chez les différents lots de rats (Tableau 5)

Au niveau hépatique, la composition en AGS des lipides présentent une augmentation chez les C comparés aux T, chez les CO comparés aux TO et chez les COL comparés aux TOL. La combinaison olive-lin entraîne une diminution significative des teneurs en AGS des lipides hépatiques aussi bien chez les témoins que chez les obèses. L'huile d'olive induit également une diminution mais moins importante que celle du mélange olive-lin.

Les teneurs en AGMI hépatiques chez les obèses C sont similaires à celles des témoins T. Le régime olive ainsi que le régime olive-lin augmentent significativement le taux d'AGMI chez les rats étudiés obèses ou témoins. Cependant, les rats obèses CO et COL ont des taux en AGMI plus faibles que ceux des témoins TO et TOL.

Les teneurs en C18:2n-6 sont significativement augmentés chez les C, CO, et COL comparés aux T, TO, et TOL respectivement. Le régime olive-lin réduit significativement le taux de C18:2n-6 chez les témoins et chez les obèses. Le régime olive entraîne également une diminution du taux de C18:2n-6 chez les obèses mais pas chez les témoins.

Les rats obèses, quel que soit leur régime, ne présentent pas de variation des teneurs hépatiques en C18:3n-3 comparés aux témoins quel que soit leur régime.

■ T ■ TO ■ TOL ■ C ■ CO ■ COL

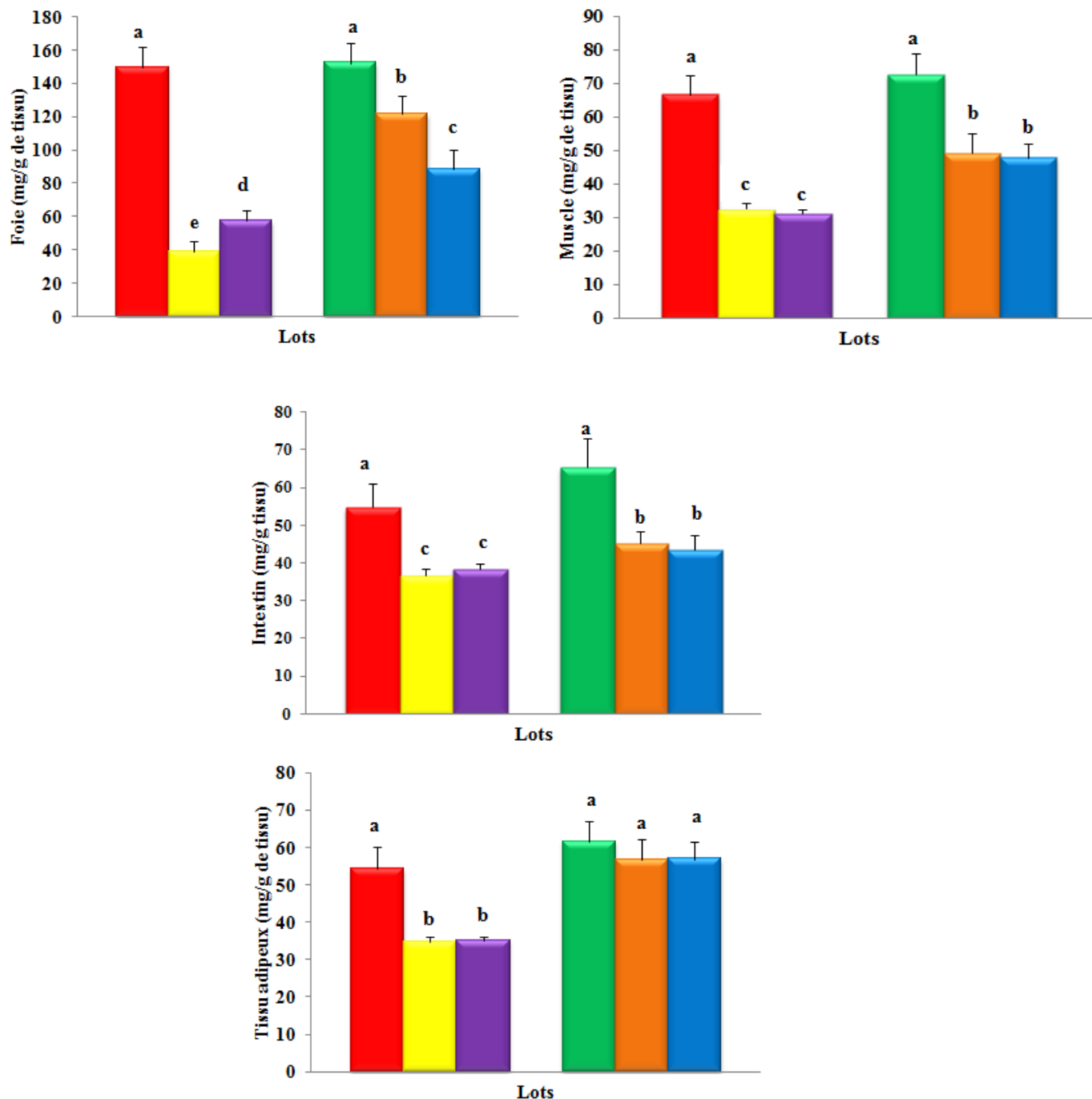


Figure 23: Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau 5: Composition en acides gras des lipides hépatiques chez les différents lots de rats

AG (°/°) Lots	AGS	AGMI	C18:2n-6	C18:3n-3	C20:4n-6	C22:6n-3
Rats témoins	42,23±1,34 ^b	17,68±1,01 ^d	19,22±1,21 ^b	0,50±0,06 ^b	17,31±1,23 ^a	3,46 ±0,54 ^b
Rats témoins olive (5°/°)	29,67±1,41 ^e	28,23±1,05 ^a	19,92±1,20 ^b	0,44±0,05 ^b	18,51±2,55 ^a	2,98 ±0,58 ^b
Rats témoins olive/lin (5°/°)	25,94±1,33 ^f	25,26±1,12 ^b	17,96±1,04 ^c	7,88±1,01 ^a	16,92±1,33 ^a	5,85 ±0,56 ^a
Rats obèses	47,97±1,48 ^a	18,02±1,02 ^d	22,39±1,11 ^a	0,46±0,07 ^b	9,15 ±1,04 ^c	1,63 ±0,39 ^c
Rats obèses olive (5°/°)	39,67±1,22 ^c	22,02±1,48 ^c	20,67±1,35 ^b	0,67±0,14 ^b	14,26±1,11 ^b	1,54 ±0,42 ^c
Rats obèses olive/lin (5°/°)	31,06 ±1,58 ^d	20,51±1,66 ^c	19,12±1,08 ^b	7,73±0,93 ^a	17,02±1,25 ^a	4,53 ±0,77 ^a
<i>P</i> (ANOVA)	0,0001	0,0001	0,001	0,001	0,001	0,001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,e,f) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Le régime oliven'entraîne aucune variation de teneurs en C18:3n-3 aussi bien chez les témoins que chez les obèses. Par contre, le régime olive-lin élève le taux de C18:3n-3 chez les témoins et chez les obèses.

Les teneurs en C20:4n-6 sont réduites de manière significative chez les C par rapport aux T et chez les CO comparés aux TO. Cependant, aucune variation n'est notée entre les COL et les TOL. Le taux de C20:4n-6 ne diffère pas entre les trois groupes de rats témoins étudiés. Cependant, une élévation plus significative du taux de C20:4n-6 est notée chez les obèses nourris au régime olive-lin comparés à ceux consommant le régime olive ou le régime cafeteria standard.

Une réduction des teneurs en C22:6n-3 est observée chez les C comparés aux T et chez les CO comparés aux TO. Par contre, aucune différence n'est notée chez les COL par rapport aux TOL. Le régime olive n'influence pas les teneurs en C22:6n-3 aussi bien chez les témoins que chez les obèses. Le régime olive-lin augmente significativement ces taux chez les rats obèses et témoins.

III.4.2. Composition en acides gras des lipides du tissu adipeux chez les différents lots de rats (Tableau 6)

Les AGS sont significativement augmentés chez les rats obèses par rapport aux témoins quelque soit leur régime. Les deux régimes diminuent de manière significative les teneurs en AGS du tissu adipeux chez les témoins alors que chez les obèses, l'effet du régime olive-lin est plus important que celui du régime olive.

Les teneurs en AGMI présentent une élévation chez les C par rapport aux T, une diminution chez les CO comparés aux TO, alors qu'aucune variation n'est notée entre les COL et les TOL. L'enrichissement du régime en huile d'olive ou en mélange olive/lipin augmente de manière similaire les teneurs en AGMI chez les obèses, alors que chez les témoins l'effet de l'huile d'olive est plus important que celui de la combinaison olive/lipin.

Les teneurs en C18:2n-6 sont augmentées significativement chez les C par rapport aux T tandis qu'elles sont diminuées chez les CO et COL comparés aux TO et TOL respectivement.

Les deux régimes (O et OL) n'influencent pas les teneurs en C18:2n-6 chez les témoins. Chez les obèses, la consommation du régime olive diminue plus significativement les teneurs en C18:2n-6 que le régime olive-lipin.

Aucune variation des teneurs en C18:3n-3 n'est observée entre les C, CO et les T, TO respectivement.

Tableau 6: Composition en acides gras des lipides du tissu adipeux chez les différents lots de rats

AG (°/°)	AGS	AGMI	C18:2n-6	C18:3n-3	C20:4n-6	C22:6n-3
Lots						
Rats témoins	31,74±1,22 ^c	28,73±1,06 ^d	26,99±1,41 ^b	0,85±0,10 ^c	10,74±1,72 ^a	0,60±0,05 ^b
Rats témoins olive (5°/°)	22,54±1,15 ^e	40,19±1,44 ^a	26,30±1,67 ^b	0,64±0,06 ^c	9,33±1,31 ^a	0,50±0,07 ^b
Rats témoins olive/lin (5°/°)	23,17±1,23 ^e	35,66±1,67 ^b	25,08±1,84 ^b	5,48±0,88 ^a	8,22±1,83 ^a	1,88±0,26 ^a
Rats obèses	36,62±1,11 ^a	33,84±1,24 ^c	29,82±1,35 ^a	0,58±0,07 ^c	3,14±0,55 ^b	0,53±0,04 ^b
Rats obèses olive (5°/°)	34,13±1,04 ^b	37,87±1,57 ^b	18,22±1,22 ^d	0,52±0,08 ^c	8,38±1,77 ^a	0,50±0,06 ^b
Rats obèses olive/lin (5°/°)	28,70±1,25 ^d	36,14±1,63 ^b	22,07±1,21 ^c	3,09±0,54 ^b	8,23±1,62 ^a	1,60±0,41 ^a
<i>P</i> (ANOVA)	0,0001	0,0001	0,001	0,001	0,01	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Par contre, on note une diminution chez les COL par rapport aux TOL. Le régime olive n'influence pas les teneurs en C18:3n-3 aussi bien chez les témoins que chez les obèses. Cependant, le régime olive/lin les augmente significativement.

Une réduction significative des teneurs en C20:4n-6 est notée chez les C par rapport aux T. Par contre, aucune variation n'est observée chez les CO comparés aux TO et chez les COL par rapport TOL. Les régimes olive et olive-lin n'influencent pas les teneurs en C20:4n-6 chez les témoins tandis que chez les obèses, une augmentation est notée chez les rats nourris aux régimes olive et olive-lin.

Les teneurs en C22:6n-3 ne varient pas entre les témoins et les obèses quelque soit le régime consommé. Aucun effet n'est noté chez les TO comparés aux T et chez les CO comparés aux TO. Cependant, les teneurs en C22:6n-3 augmentent chez les obèses et les témoins nourris au régime olive/lin par rapport à leurs témoins.

III.5. Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats (Figure 24 et tableau A₉)

Les teneurs en cholestérol du foie, du muscle, de l'intestin et du tissu adipeux sont augmentées significativement chez les rats obèses par rapport aux témoins quelque soit le régime consommé. Les régimes olive et olive/lin induisent une réduction des teneurs en cholestérol hépatique, musculaire, intestinale et du tissu adipeux. Les rats nourris au régime olive/lin présentent des diminutions plus significatives des teneurs en cholestérol du tissu adipeux que ceux consommant le régime olive aussi bien chez les obèses que chez les témoins.

III.6. Teneurs en triglycérides des organes des différents lots de rats (Figure 25 et Tableau A₁₀)

Les TG hépatiques sont augmentées significativement chez les C et les CO par rapport aux T et TO. Cependant, aucune variation n'est notée chez les COL comparés aux TOL. La combinaison olive-lin ainsi que l'huile d'olive réduisent significativement le taux des TG du foie; l'effet de la première est plus important que celui du second.

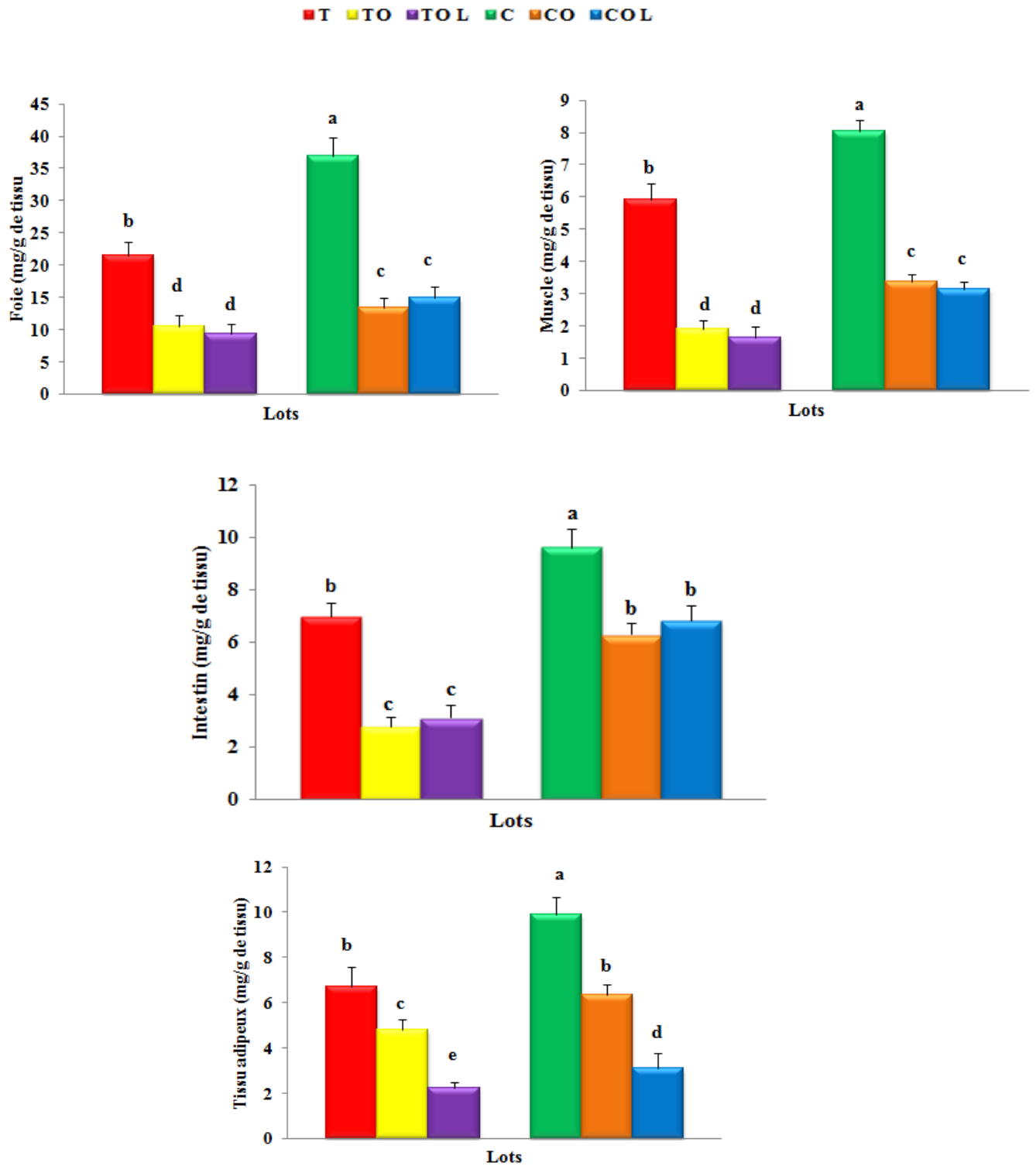


Figure 24: Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

■ T ■ TO ■ TOL ■ C ■ CO ■ COL

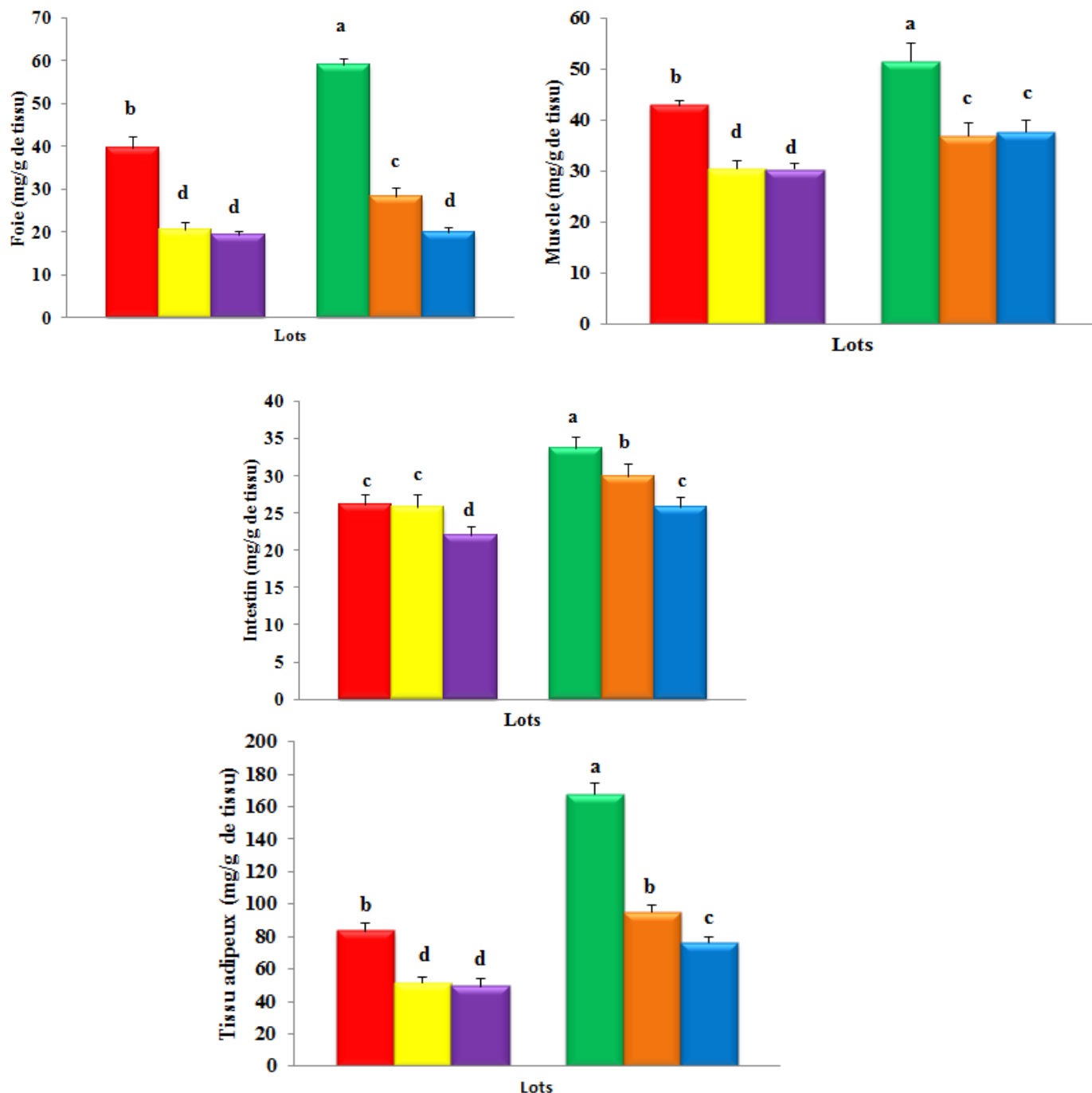


Figure 25 : Teneurs en triglycérides des organes des différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes (P < 0,05).

Les TG musculaires sont élevées de manière significative chez les obèses par rapport aux témoins quelque soit le type de régime consommé. Le régime olive ainsi que le régime olive-lin réduisent significativement le taux de TG musculaires aussi bien chez les témoins que chez les obèses.

Les TG intestinaux sont sensiblement augmentés chez les obèses comparés aux témoins quelque soit le régime consommé. Le régime olive-lin diminue significativement les taux des TG intestinaux aussi bien chez les témoins que chez les obèses. L'huile d'olive n'influence pas les teneurs en TG de l'intestin chez les témoins, cependant il les diminue significativement chez les obèses mais son effet est moins important que celui du mélange olive-lin.

Les TG du tissu adipeux sont significativement augmentés chez les obèses par rapport aux témoins quelque soit le type du régime. La consommation de régime enrichi en huile d'olive ou en mélange olive/lipin induit une diminution significative des teneurs en TG au niveau du tissu adipeux aussi bien chez les obèses que chez les témoins.

IV. Activités des lipases tissulaires et de la LCAT plasmatique

IV.1. Activités des enzymes lipoprotéine lipases des organes des différents lots de rats (Figure 26 et Tableau A₁₁)

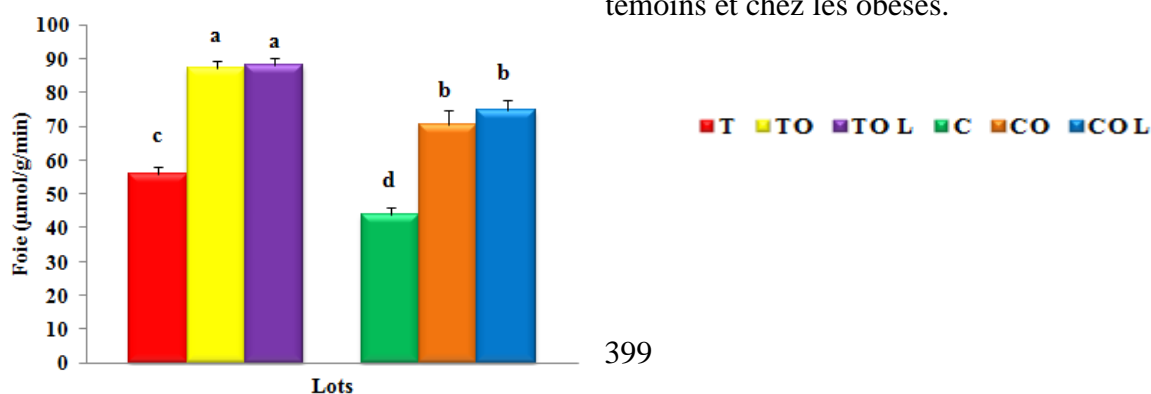
L'activité de la LPL est diminuée significativement chez les obèses comparés aux témoins au niveau des quatre organes cibles à l'exception de la LPL du tissu adipeux des rats obèses C et CO dont l'activité ne diffère pas par rapport aux témoins T et TO.

Le régime olive ainsi que le régime olive-lin entraînent une élévation de l'activité de la LPL hépatique et musculaire aussi bien chez les témoins que chez les obèses. Cependant, le régime olive entraîne une augmentation de l'activité de la LPL intestinale et du tissu adipeux plus significative que celle entraînée par le régime olive-lin à l'exception du tissu adipeux des rats témoins où les deux régimes entraînent la même augmentation.

IV.2. Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux des différents lots de rats (Figure 27 et Tableau A₁₂)

L'activité de la LHS présente des augmentations significatives chez les obèses quelque soit leur régime par rapport aux témoins. L'enrichissement des régimes aussi bien par l'huile d'olive que par le mélange huile d'olive-lipin entraîne une diminution de l'activité de l'enzyme LHS chez les

témoins et chez les obèses.



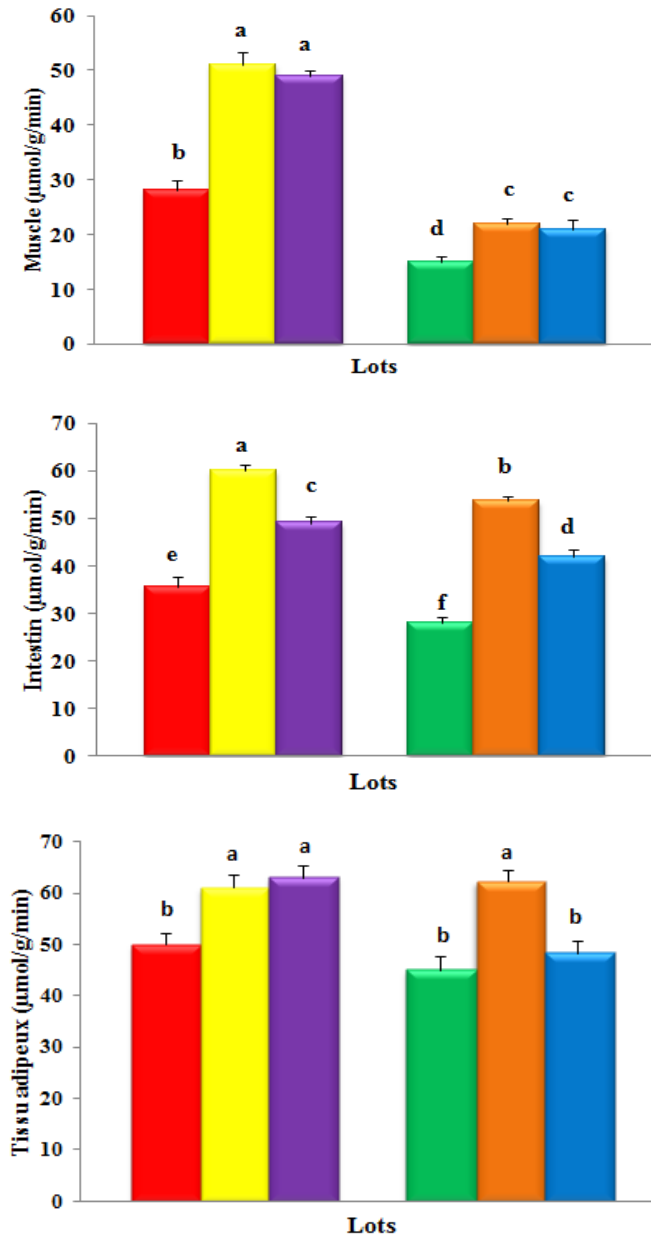


Figure 26 : Activités des enzymes lipoprotéine lipases des organes des différents lots de rats
 Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

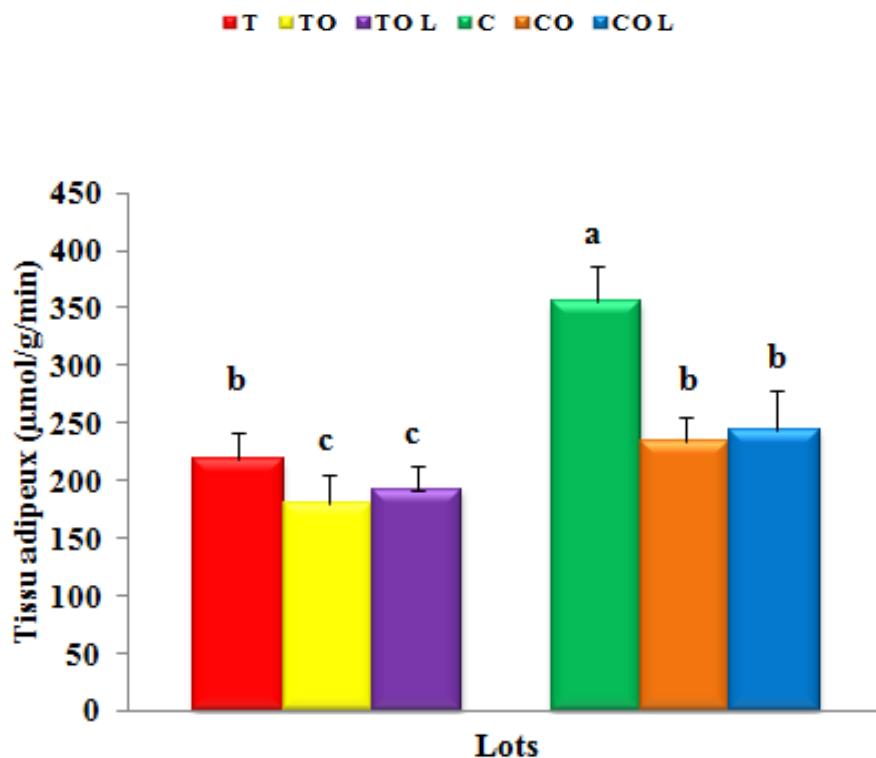


Figure 27 : Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux des différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

IV.3. Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) du plasma des différents lots de rats (Figure 28 et Tableau A₁₃)

L'activité de l'enzyme LCAT présente des variations significatives entre les différents lots de rats. En effet, la LCAT est significativement diminuée chez les obèses par rapport aux témoins quelque soit le régime consommé.

Les régimes olive et olive/lin entraînent une diminution de l'activité de la LCAT chez les témoins, cependant, ils ne l'influencent pas chez les obèses.

V. Statut oxydant/antioxydant

V.1. Teneurs en vitamine C sérique et en glutathion érythrocytaire et activité de l'enzyme érythrocytaire catalase chez les différents lots de rats (Figure 29 et Tableau A₁₄)

Les teneurs plasmatiques en vitamine C sont significativement diminués chez les obèses comparés aux témoins quelque soit le type de régime consommé. Le régime olive augmente plus significativement le taux de vitamine C plasmatique que le régime olive-lin chez les témoins alors que chez les obèses, les deux régimes ont le même effet.

L'activité de la catalase érythrocytaire est augmenté significativement chez les obèses par rapport aux témoins quelque soit le type du régime. Le régime olive-lin réduit plus significativement l'activité de la catalase que le régime olive chez les témoins, cependant, les deux régimes induisent la même réduction chez les obèses.

Les teneurs en glutathion érythrocytaire sont diminuées significativement chez les C et les CO comparés au T et TO, par contre une augmentation significative est notée chez les COL par rapport aux TOL. Les deux régimes (olive et olive-lin) diminuent de manière similaire le taux de GSH érythrocytaire des témoins alors que le régime olive-lin l'augmente plus significativement que le régime olive chez les obèses.

V.2. Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats (Figure 30 et Tableau A₁₅)

Le taux de MDA plasmatique est significativement plus élevé chez les obèses comparés aux témoins quelque soit le type du régime consommé. L'huile d'olive ainsi que le mélange olive/lin réduisent de manière significative le taux de MDA chez les témoins, cependant l'effet de la combinaison est plus important que celui de l'huile d'olive chez les obèses.

■ T ■ TO ■ TOL ■ C ■ CO ■ COL

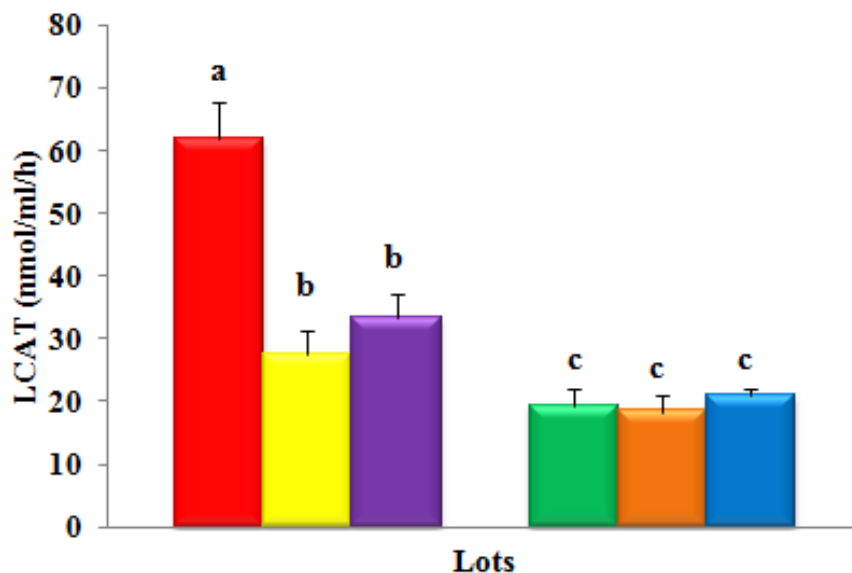
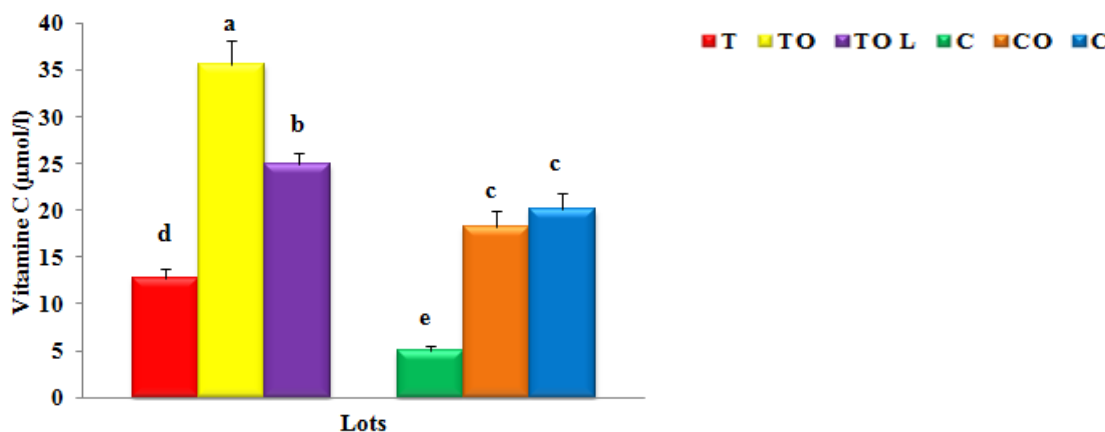


Figure 28:Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) du plasma des différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).



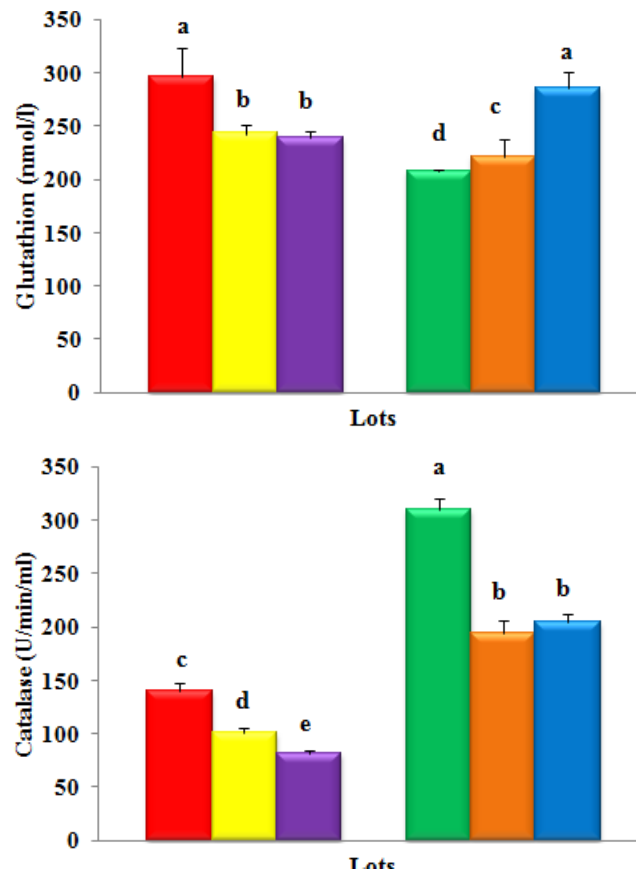


Figure 29 :Teneurs en vitamine C sérique et en glutathion érythrocytaire et activité de l'enzyme érythrocytaire catalase chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

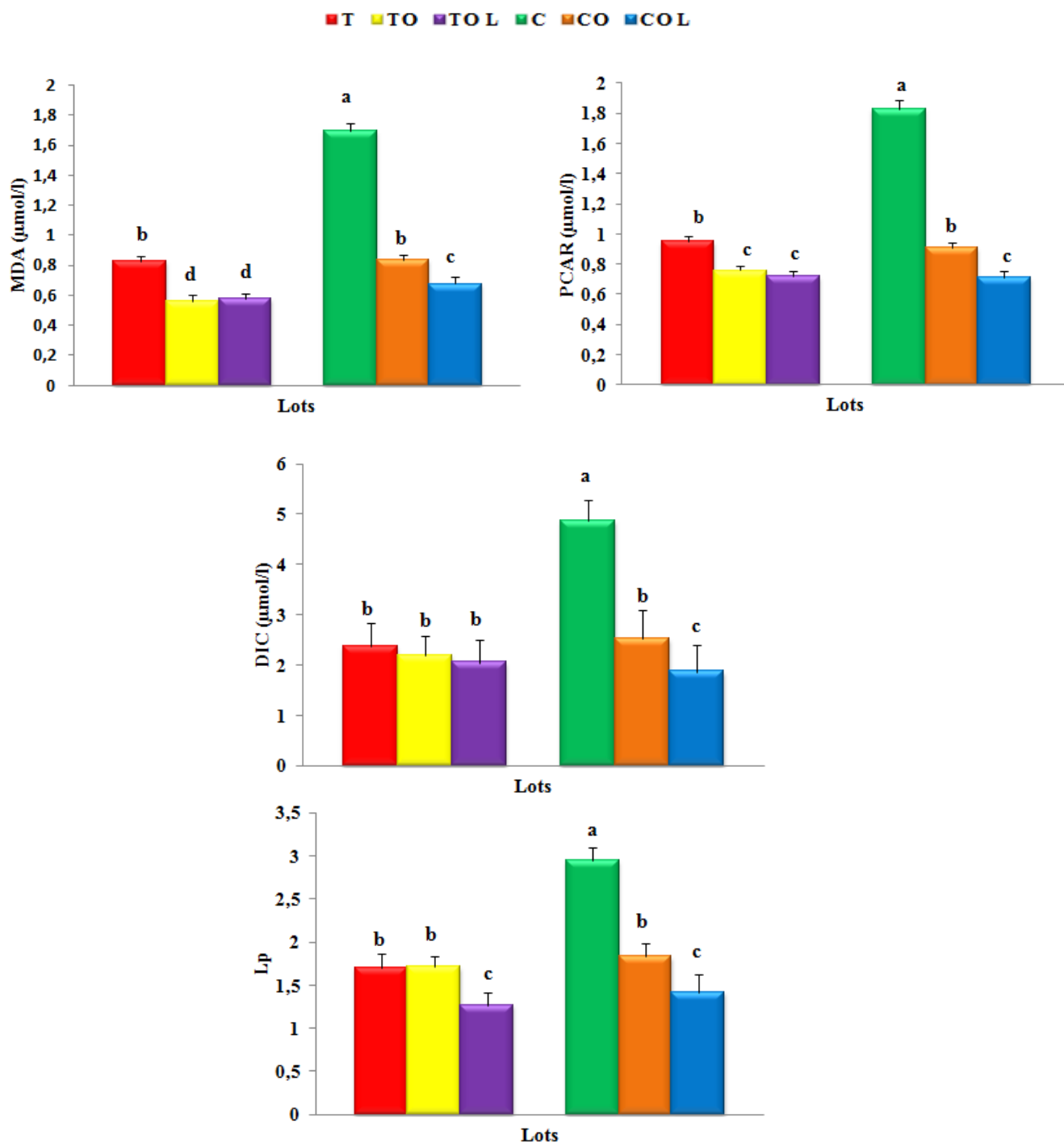


Figure 30 : Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. T : rats témoins standards ; TO : rats témoins olive ; TOL : rats témoins olive/lin ; C : rats obèses standards ; CO : rats obèses olive ; COL : rats obèses olive/lin ; MDA : malondialdéhyde ; PCAR : protéines carbonylées ; DIC : diènes conjuguées ; Lp : taux d'oxydation des lipoprotéines. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes (P < 0,05).

Le taux de protéines carbonylées (PCAR) est significativement plus élevé chez les C et les CO comparés aux T et TO, cependant, aucune différence n'est notée entre les OOL et les TOL. La combinaison olive-lin réduit plus significativement les PCAR que l'huile d'olive chez les obèses, cependant, les deux régimes diminuent de manière similaire les teneurs en protéines carbonylées chez les témoins.

Le taux des diènes conjugués (DIC) est significativement plus élevé chez les C comparés aux T, par contre, il est significativement diminué chez les COL comparés aux TOL tandis qu'aucune différence n'est notée entre les CO et les TO. Le régime olive-lin ainsi que le régime olive n'influencent pas le taux des DIC chez les témoins, cependant, le mélange olive/lin les réduit d'une manière plus importante chez les obèses.

Le taux d'oxydation est augmenté significativement chez les C par rapport aux T, par contre aucune variation n'est notée entre les CO et COL comparés aux TO et TOL respectivement. La combinaison olive/lin diminue significative le taux d'oxydation des lipoprotéines plasmatiques aussi bien chez les témoins que chez les obèses. L'huile d'olive n'influence pas le taux d'oxydation chez les témoins cependant, elle entraîne une diminution chez les obèses mais moins importante que celle entraînée par le mélange olive-lin.

V.3. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats (Figure 31 et Tableau A₁₆)

Les PCAR et le MDA hépatiques sont significativement plus élevés chez les obèses par rapport aux témoins quelque soit le type du régime consommé. Le régime olive ainsi que le régime olive-lin entraînent la même réduction du taux de PCAR et de MDA aussi bien chez les témoins que chez les obèses.

Aucune différence des teneurs en glutathion réduit GSH n'est notée entre les différents groupes de rats étudiés quelque soit le type de régime.

V.4. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rat (Figure 32 et Tableau A₁₇)

Les taux de PCAR musculaires sont significativement plus élevés chez les lots obèses comparés à leurs homologues témoins. La consommation du régime olive ou olive/lin entraîne une diminution du taux des PCAR aussi bien chez les témoins que chez les obèses.

Le MDA et le GSH ne varient pas entre les différents lots de rats quel que soit leur régime.

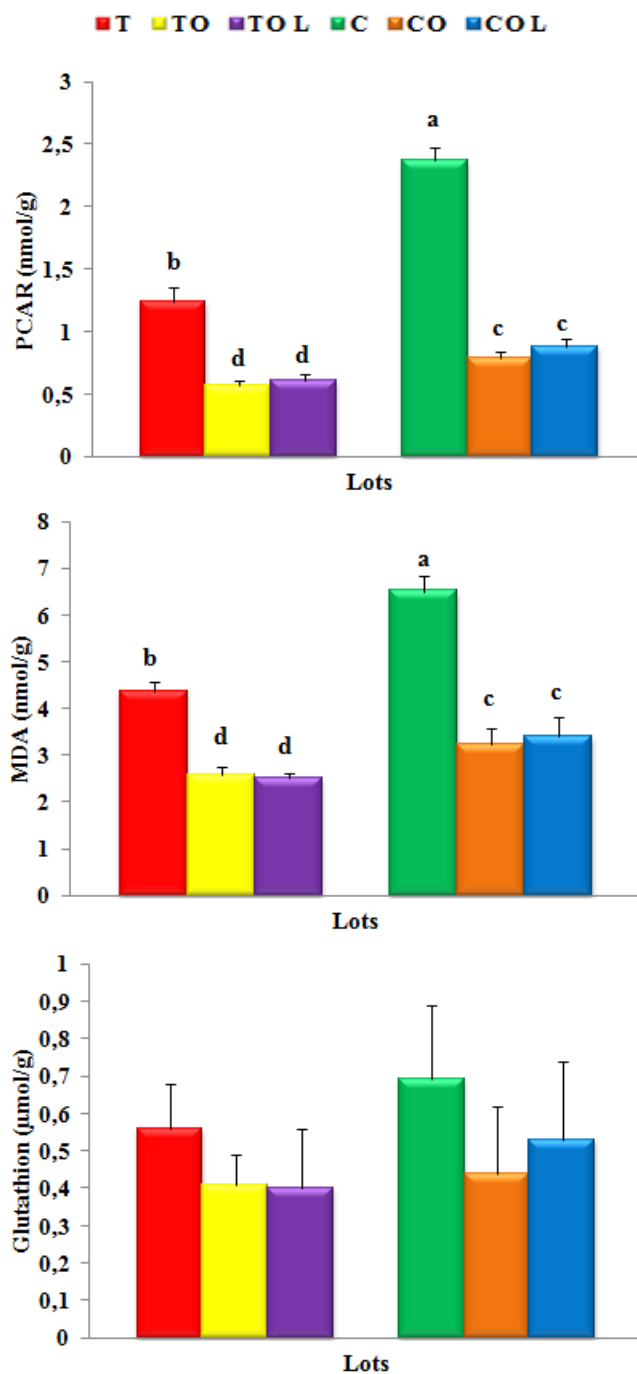


Figure 31 : Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin ; **MDA** : malondialdéhyde ; **PCAR** : protéines carbonylées. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

■ T ■ TO ■ TOL ■ C ■ CO ■ COL

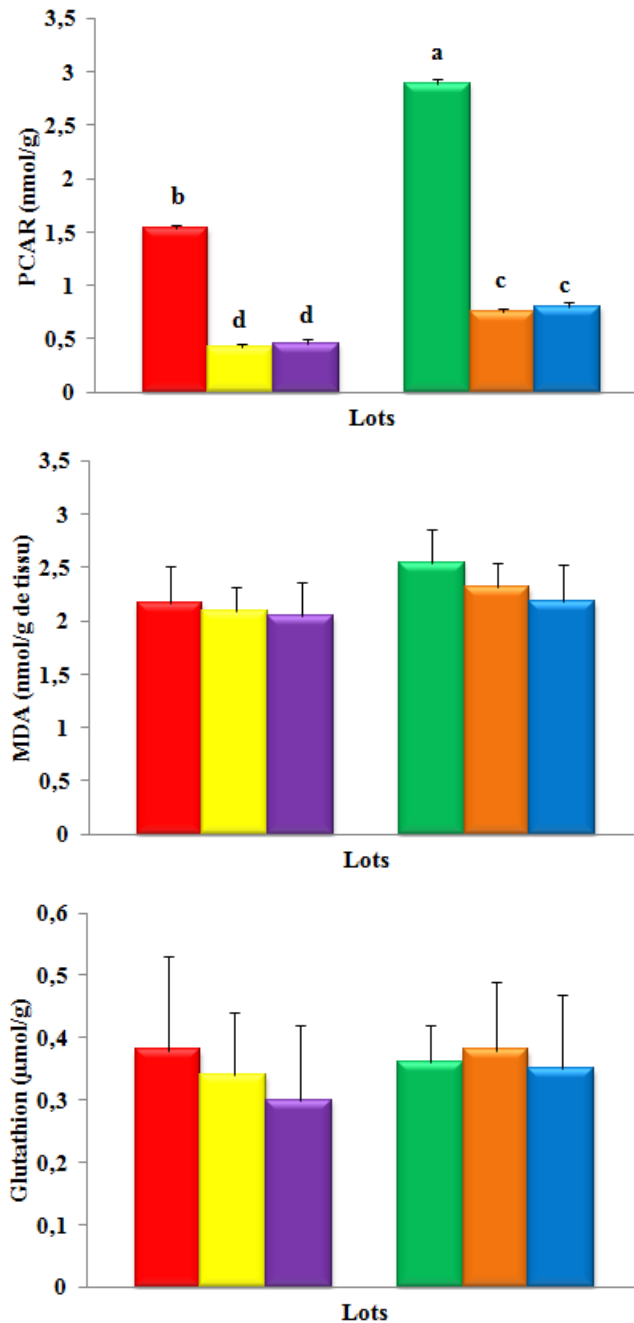


Figure 32 : Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rat

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin ; **MDA** : malondialdéhyde ; **PCAR** : protéines carbonylées. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

V.5. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rats (Figure 33 et tableau A18)

Le MDA du tissu adipeux est significativement augmenté chez les obèses comparés aux témoins quelque soit le régime consommé. Le régime olive-lin réduit plus significativement le taux de MDA au niveau du tissu adipeux que le régime olive chez les obèses. Cependant, les deux régimes (olive et olive-lin) n'influencent pas le taux de MDA chez les témoins.

Aucune différence des teneurs en GSH et en PCAR n'est notée entre les différents groupes de rats quelque soit leur régime.

V.6. Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de l'intestin chez les différents lots de rats (Figure 34 et Tableau A19)

Les PCAR sont augmentées significativement chez les C comparés aux T. Cependant, aucune différence n'est notée entre les CO, COL et les TO, TOL respectivement. Les régimes olive et olive-lin n'influencent pas les PCAR intestinales chez les témoins, cependant, ils les réduisent significativement chez les obèses.

Les teneurs en MDA intestinal sont significativement augmentées chez les C et les CO comparés aux T et TO successivement. Par contre, aucune variation n'est notée chez les COL par rapport aux TOL. Le régime olive n'influence pas le MDA intestinal chez les témoins et chez les obèses. Le régime olive-lin ne l'influence pas également chez les témoins, cependant, il le réduit significativement chez les obèses.

Le GSH intestinal ne présente pas de variations significatives entre les différents lots de rats quelque soit le régime consommé.

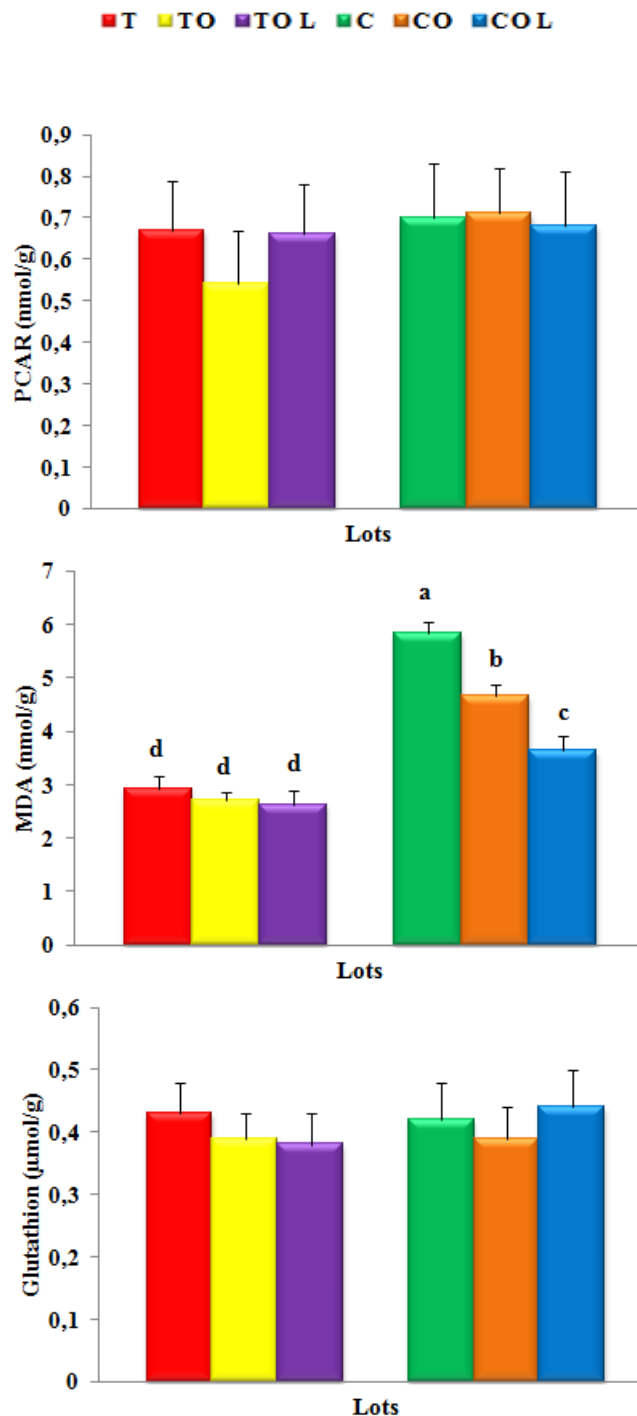


Figure 33 : Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. T : rats témoins standards ; TO : rats témoins olive ; TOL : rats témoins olive/lin ; C : rats obèses standards ; CO : rats obèses olive ; COL : rats obèses olive/lin; MDA : malondialdéhyde ; PCAR : protéines carbonylées. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

■ T ■ TO ■ TOL ■ C ■ CO ■ COL

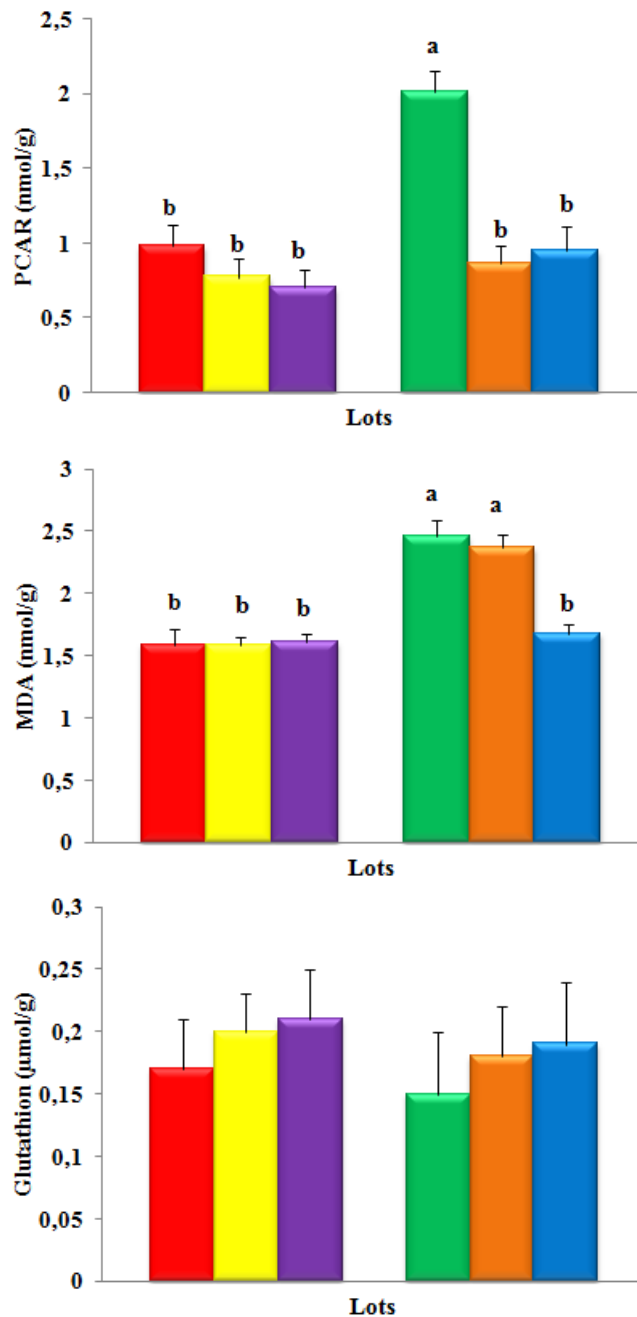


Figure 34 : Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de l'intestin chez les différents lots de rats

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. **T** : rats témoins standards ; **TO** : rats témoins olive ; **TOL** : rats témoins olive/lin ; **C** : rats obèses standards ; **CO** : rats obèses olive ; **COL** : rats obèses olive/lin ; MDA : malondialdéhyde ; PCAR : protéines carbonylées. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

DISCUSSION

Nombreuses sont les études cliniques, physiopathologiques et épidémiologiques à souligner le rôle primordial des facteurs nutritionnels dans l'augmentation ou la limitation de la survenue de nombreuses affections chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer, le diabète, l'hypertension et l'ostéoporose. L'identification des risques nutritionnels et des facteurs protecteurs constitue une étape incontournable dans la lutte pour l'amélioration de l'état de santé générale de la population [HERCBERG et al., 2008].

Dans les sociétés modernes, la diminution de l'activité physique, la transition nutritionnelle et le vieillissement de la population contribuent fortement à l'augmentation de la prévalence de l'obésité et des pathologies métaboliques qui lui sont associées (telles que les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2) [TZANETAKOU et al., 2005, POPKIN et al., 1995]. En effet, il est bien établi que l'obésité est à l'origine de plusieurs troubles métaboliques tels que la diminution de la sensibilité à l'insuline et les altérations de l'homéostasie lipidique aussi bien chez les modèles animaux que chez les humains [CHAPMAN et SPOSITO, 2008]. Aussi, il a été constaté que l'obésité entraîne des troubles du système oxydant [FURUKAWA et al., 2004].

Par ailleurs, un intérêt croissant a été porté aux acides gras notamment les acides gras monoinsaturés et polyinsaturés de la famille n-3, et leurs bienfaits sur les dyslipidémies [KIM et al., 2010; MERZOUK et al., 2008], et sur les troubles de la balance redox [FAN et al., 2012].

Dans le but de comprendre les mécanismes à l'origine du développement d'une obésité nutritionnelle, de mettre en évidence les perturbations métaboliques majeures qu'elle engendre et dans la perspective d'explorer des pistes de prévention nutritionnelles, nous avons utilisé un modèle animal de vieillissement et d'obésité nutritionnelle.

Notre étude traite deux principaux volets. Il s'agit en premier lieu de déterminer les effets d'un régime hyperlipidique et hypercalorique : régime cafeteria, sur le métabolisme et le statut redox chez le rat Wistar âgé. Ensuite de tester l'effet des acides gras mononinsaturés et de la combinaison acides gras monoinsaturés et acides gras polyinsaturés de la famille n-3 sur les principales altérations du métabolisme (lipides, protéines et glucides) et du statut oxydant/antioxydant qu'engendrent l'obésité au cours du vieillissement. En effet, nos résultats prouvent l'effet correcteur des huiles contenant les AGMI et AGPI sur certains troubles métaboliques [AYAD et al., 2013a, b].

Il y a dans l'organisme un lien entre le vieillissement et le métabolisme. De manière générale, plus on vieillit, plus le métabolisme se ralentit et plus se réduit progressivement le nombre de calories nécessaires au maintien du poids corporel. Le gain de poids, au fil des années, est donc un phénomène courant. Les études menées pour comprendre les causes de gain du poids au cours du vieillissement ont apporté une réponse claire, à savoir que la composition corporelle change et que ce changement explique pour l'essentiel le déclin du métabolisme [ALFONZO-GONZALEZ et al., 2006].

Chez les rongeurs, l'obésité nutritionnelle peut être induite par différents régimes et approches. A cet égard, les régimes hyperlipidiques sont considérés comme les régimes de référence pour générer des modèles de l'obésité chez le rongeur et engendrer des pathologies similaires à celles rencontrées chez l'homme. Cependant, ce régime alimentaire est loin d'être standardisé et a été critiqué sur le fait que la prise énergétique totale et non uniquement les lipides régissent l'accumulation de graisse corporelle chez l'homme. Ainsi, les régimes cafeteria ont été introduits : en offrant en plus d'un régime non purifié un choix de plusieurs aliments appétants, de composition, d'apparence et de texture différente, ils permettent le développement de l'obésité en déclenchant l'hyperphagie [ROTHWELL et STOCK, 1988].

La première partie de notre travail a pour objectif de déterminer les effets d'un régime hyperlipidique et hypercalorique à savoir le régime cafeteria, sur le métabolisme et le statut oxydant/antioxydant.

Le régime cafétéria induit une hyperphagie provoquée par des facteurs nutritionnels mais aussi par des stimulations sensorielles qui pourraient influencer directement le contrôle central du comportement [LUIS-SYLVESTRE et al., 1984].

Nos résultats montrent que le régime cafeteria induit une obésité consécutive à une hyperphagie observée chez les différents lots de rats nourris au régime cafeteria, en accord avec d'autres études menées sur des rats plus jeunes [BENKALFAT et al., 2011 ; BOUANANE et al., 2010]. Cette inflation pondérale est expliquée par l'augmentation de l'apport calorique [BOUANANE et al., 2009]. Le régime cafeteria implique la consommation d'un ensemble d'aliments savoureux et au goût agréable afin d'augmenter l'apport calorique [ROTHWELL et STOCK, 1988]. Il est bien établi qu'une alimentation à haute densité énergétique, riche en graisse réduit la satiété et augmente le poids corporel. En effet, l'apport calorique est un déterminant majeur dans la genèse de l'obésité. Il peut résulter d'une augmentation de la ration alimentaire ou bien de la consommation d'aliments à haute densité énergétique. Les lipides sont les déterminants majeurs de la densité calorique de la consommation alimentaire et ceci en raison de leur faible effet sur la satiété et également parce qu'ils fournissent au gramme plus de calories que les glucides (9 kilocalories/gramme vs 4 kilocalories/gramme) [LECERF, 2008].

L'augmentation du poids chez les rats nourris au régime cafeteria s'accompagne d'une augmentation du poids du tissu adipeux et son enrichissement en lipides, confirmant ainsi les propriétés obésogènes du régime cafeteria [KOPELMAN, 2000]. En effet, nos résultats sont en accord avec ceux de MILAGRO et al. [2006] qui confirment que chez le rat Wistar, la consommation d'un régime hyperlipidique et hypercalorique pendant deux mois augmente la prise alimentaire, le poids corporel et induit une accumulation des lipides dans le tissu adipeux. L'accumulation du tissu adipeux et son enrichissement en lipides est une caractéristique de l'obésité induite par le régime cafeteria [CALUWAERTS et al., 2007].

L'augmentation du poids du foie et du muscle chez les rats obèses est le résultat direct de leur enrichissement en graisses en conséquence à l'élévation des apports nutritionnels lipidiques et caloriques. L'accumulation des lipides intestinaux chez les rats obèses témoignent également de la consommation accrue des graisses résultant de l'hyperphagie induite par le régime cafeteria.

Le contenu du foie en lipides est l'un des meilleurs marqueurs de l'insulinorésistance. Une lipogenèse hépatique accrue pourrait participer au développement de la stéatose hépatique [YANG et al., 2010].

L'obésité se caractérise par une inflation de la masse du tissu adipeux et une augmentation de la capacité du stockage du cholestérol et des triglycérides [BENKALFAT et al., 2011]. Dans notre travail, une augmentation des teneurs en cholestérol et en triglycérides hépatiques, musculaires, intestinales et adipocytaires est notée chez les rats obèses. Le flux d'AG vers le foie est un des déterminants majeurs de la production hépatique de triglycérides [ZIEGLER et al., 2001].

Par ailleurs, la composition en acides gras des lipides sériques et des organes est profondément perturbée chez les rats obèses. Concernant la composition en acides gras des lipides sériques, nos résultats montrent une augmentation des acides gras saturés et de l'acide linoléique et une diminution significative des autres AGPI, alors que les AGMI ne changent pas. Le métabolisme des acides gras est localisé au niveau des tissus adipeux, hépatique et musculaire. La synthèse d'acides gras, qui intervient principalement au niveau hépatique et dans le tissu adipeux, se fait à partir de l'acétyl-CoA par le système multi-enzymatique acide gras synthétase (FAS ; Fatty acid synthase) assurant la synthèse des acides gras jusqu'à C16. Des activités élongases permettent en outre le passage à des chaînes supérieures à C16 et des désaturases conduisent, par introduction de doubles liaisons cis, aux acides gras insaturés. Les acides gras proviennent aussi des lipides alimentaires [PORSGAARD et HOY, 2000]. Dès l'ingestion des aliments, l'activité métabolique s'oriente progressivement, sous l'action dominante de l'insuline, vers l'utilisation des substrats alimentaires absorbés qui sont soit directement utilisés comme substrats énergétiques, soit mis en réserve par voie de synthèse des protéines, du glycogène et des triglycérides. Les acides gras issus de l'alimentation proviennent majoritairement des triglycérides. La digestion de ces triglycérides est sous la dépendance des enzymes pancréatiques et des sels biliaires. Cette réaction entraîne la libération de molécules d'acides gras et des monoglycérides qui sous l'action des sels biliaires sont regroupées sous forme de micelles qui sont absorbées. Les acides gras à courte chaîne quant à eux parviennent à entrer directement dans les capillaires sanguins. Une fois dans les cellules intestinales, les acides gras issus des micelles sont activés et réutilisés pour la synthèse des triglycérides qui rejoignent la circulation sanguine sous forme de chylomicrons. Ces acides gras sont alors captés par le foie, le tissu adipeux et le muscle. Le type d'utilisation des acides gras dépend de leur structure [RAMIREZ et al., 2001]. Les acides gras à chaîne courte et moyenne sont utilisés dans le métabolisme énergétique et ceux à chaîne longue préférentiellement stockés sous forme de triglycérides. Les acides gras présentent de nombreuses

et très importantes propriétés biologiques qui expliquent leur importance nutritionnelle. Certains servent non seulement à l'élaboration des phospholipides des membranes cellulaires contribuant à la fluidité membranaire et régulant l'activité des protéines membranaires mais aussi constituent des substrats pour la synthèse des eicosanoïdes (prostaglandines, thromboxanes, prostacyclines.....) qui jouent de nombreux rôles physiologiques. Ainsi toute perturbation de la composition en acides gras des lipides sériques entraîne une perturbation des lipides au niveau des organes avec modifications métaboliques affectant le fonctionnement de la cellule [O'DONNELL et al., 2009].

L'augmentation des AGS au niveau du sérum peut être due à l'excès d'apport par le régime cafeteria, à l'excès de leur synthèse ou encore à l'excès de l'hydrolyse des lipides de réserve (augmentation de l'activité de la lipase hormono-sensible). L'augmentation de l'acide linoléique et la diminution de l'acide arachidonique peut refléter une dépression des activités enzymatiques $\Delta 6$ -désaturases, liées à l'insulino-résistance. Il est bien établi que l'insuline active les désaturases, en augmentant leur synthèse [DAS, 2010]. Les rats obèses présentent une diminution significative des AGPI des lipides hépatiques et ceux du tissu adipeux, accompagnée d'une augmentation des AGS et AGMI. Ces résultats sont en accord avec d'autres travaux [BENKALFAT et al., 2011 ;BOUANANE et al., 2009]. Les taux élevés en C18 :1(n-9) dans le tissu adipeux peuvent être liés à la stimulation de l'activité de l'enzyme Stearoyl CoA désaturase, enzyme clé dans la synthèse des AGMI. Dans le tissu adipeux, l'acide stéarique (C18:0), connu pour être le substrat préférentiel de la delta 9 désaturase, subit la delta 9 désaturation pour donner l'acide oléique (18 :1n-9). Il a été démontré que l'activité de l'enzyme Stearoyl-CoA désaturase adipocytaire est élevée chez le rat obèse Zucker [JONES et al., 1996]. L'obésité est associée à une augmentation de la delta 9 désaturase et à une réduction de la delta 5 désaturase et la delta 6 désaturase suite à l'insulinorésistance [PAN et al., 1994].

L'âge s'accompagne d'une altération du métabolisme du glucose et du métabolisme lipidique qui favorise l'intolérance au glucose et le diabète de type II. Les deux principales anomalies liées à l'âge sont une insulino-résistance et un déficit d'insulinosécrétion. Les altérations lipidiques liées à l'âge participent à l'insulino-résistance, en particulier la lipotoxicité. Les mécanismes de cette insulino-résistance liées à l'âge sont multiples : diminution de la masse musculaire (sarcopénie), nature de l'alimentation, diminution de l'activité physique, augmentation de la masse adipeuse viscérale, accumulation ectopique de triglycérides conduisant à une lipotoxicité [HEBUTERNE et al., 2001]. Or, le vieillissement en tant que tel n'est pas forcément la cause d'une plus grande résistance à l'insuline, notamment lorsqu'on tient compte des changements corporels. Ce phénomène s'explique avant tout par une augmentation du tissu graisseux, surtout dans la région abdominale. Les personnes âgées sédentaires sont plus susceptibles de développer une résistance à l'insuline que les individus qui exercent une activité physique régulière [THIEBAULD et

SPRUMONT, 2005]. Ainsi, les troubles métaboliques observés au cours du vieillissement peuvent être encore plus aggravés par la surcharge pondérale et l'obésité.

De nombreux travaux rapportent que l'obésité s'accompagne de troubles de l'homéostasie glucidique [LEONETTI et al., 2012 ; HU et al., 2003]. Il est bien établi que l'obésité se caractérise par une insulino-résistance de l'organisme entier avec dysfonctionnement des cellules bêta [GOOSSENS, 2008].

Les dérivés lipidiques générés lors d'un excès d'énergie, peuvent perturber la voie de signalisation de l'insuline et favoriser l'insulino-résistance en agissant sur différents acteurs moléculaires. Ainsi, les céramides sont connues pour inhiber la PI3K qui altère alors le transport de glucose induit par l'insuline [STRACZKOWSKI et KOWALSKA, 2008]. Ils peuvent aussi empêcher le recrutement du complexe protéique PKB/Akt [STRATFORD et al., 2004] et diminuer les effets de l'insuline.

Ainsi donc, l'obésité est constamment associée à une insulino-résistance dont les mécanismes sont complexes. En effet, l'obésité n'est pas une pathologie exclusive de l'adipocyte, mais fait intervenir d'autres types cellulaires présents au sein même du tissu adipeux. Il paraît en effet aujourd'hui indispensable d'intégrer cette notion pour comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'insulino-résistance et du diabète de type II [GALASSI et al., 2006]. Par le terme insulino-résistance, on désigne une réponse biologique à l'insuline diminuée ou défectueuse *in vivo*. Elle est caractéristique du diabète non insulino-dépendant et concerne la majorité des tissus cibles tel que le foie, qui va augmenter sa production de glucose, les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Des études récentes ont montré que la production de certaines adipokines était affectée en cas d'obésité, de diabète de type II ou de syndrome métabolique. Il s'agit, en particulier, de la leptine, du TNF-alpha, de l'IL-6, de l'adiponectine et de la résistine [GERMAN et al., 2010].

L'invalidation des gènes participant à ces complexes de transcription module la sensibilité à l'insuline. Les souris hétérozygotes IKK-bêta +/-, nourries avec un régime hyperlipidique, ou croisées avec les souris ob/ob génétiquement obèses, présentent une baisse significative de leur glycémie et une insulino-résistance améliorée [YUAN et al., 2001], avec en parallèle une signalisation insulinique plus performante [KIM et al., 2001]. En revanche, une activation tissu-spécifique d'IKK-bêta dans le tissu adipeux et dans le foie, mais pas dans le muscle, provoque une insulino-résistance systémique. En concordance avec ces résultats, une inhibition sélective de la fonction de NFkappaB dans le tissu adipeux et dans le foie, mais pas dans le muscle, protège contre le développement d'une insulino-résistance dans des modèles d'obésité nutritionnelle ou génétique [CAI et al., 2005].

L'activité JNK, principalement liée à l'isoforme JNK1 (c-Jun NH-terminal Kinase), enzyme partenaire-clé de l'AP-1, est augmentée chez les souris obèses. Les animaux invalidés pour JNK1 prennent moins de poids et sont moins susceptibles de détériorer leur sensibilité à

l'insuline, que ce soit au cours d'un régime hyperlipidique ou d'une obésité génétique [HIROSUMI et al., 2002]. La suppression de la voie JNK dans le foie réduit l'insulinorésistance dans des modèles de diabète [NAKATANI et al., 2004]. L'implication de ces voies de l'inflammation est également très fortement suggérée par l'effet protecteur de certains composés anti-inflammatoires vis-à-vis de l'insulinorésistance associée à l'obésité [FEVE et al., 2006]. Il faut signaler que la sensibilité à l'insuline peut être réduite dans de multiples conditions physiologiques (puberté, grossesse, vieillissement ...) ou, en présence de pathologies (obésité, diabète, syndrome polykystique ovarien, syndrome métabolique) [DEL PRATO, 1999].

Le vieillissement est un processus qui comprend de nombreuses altérations métaboliques. Les altérations de la composition corporelle touchent particulièrement la masse maigre et plus spécifiquement le muscle. Le défaut de synthèse protéique et l'augmentation de la protéolyse conduisent à la sarcopénie, définie comme une perte de la masse, de la qualité et de la force des muscles squelettiques. Les troubles de la régulation du métabolisme protéique, mauvaise réponse métabolique à l'alimentation, sont liés à un défaut d'apport qualitatif et quantitatif en protéines du sujet âgé, et à une insulinorésistance des tissus périphériques [BOIRIE et al., 2005].

Dans notre étude, le régime cafeteria n'affecte pas le métabolisme des protéines. En effet, aucune variation n'est notée au niveau plasmatique. Concernant les teneurs tissulaires en protéines totales, nos résultats ne relèvent pas de modification au niveau des quatre tissus cibles parce que le régime cafeteria est un régime « normo-protéique » permettant de satisfaire le besoin énergétique et le besoin en azote et en acides aminés essentiels pour assurer les synthèses protéiques corporelles [YOUNG et BORGONHA, 2000].

Nos résultats sont en accord avec ceux d'autres auteurs [CASTELL-AUVI et al., 2011 ; BOUANAE et al., 2010 ; WOODS et al., 2003] qui montrent que le régime cafétéria provoque une obésité associée à une hyperglycémie et une hyperlipidémie.

Au cours de l'obésité, l'hyperinsulinisme s'accompagne d'anomalies du métabolisme des lipides et des lipoprotéines. L'obésité et l'insulinorésistance ont été identifiées comme les causes primaires et fondamentales du syndrome métabolique, avec un rôle certain de l'obésité (régimes riches en graisses et en sucres d'absorption rapide dit "régime cafétéria") dans l'origine de l'insulinorésistance. Le métabolisme lipidique est également régulé en partie par l'insuline, particulièrement en période post prandiale. L'insuline active l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), une enzyme localisée dans les capillaires, qui hydrolyse les triglycérides des particules circulantes riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons). Cet effet conduit à une réduction des particules circulantes riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons) et, secondairement, à une réduction des LDL circulantes et des dyslipidémies athérogènes [MERZOUK et KHAN, 2003 ; MOULIN et BERTHEZENE, 1996].

L'insuline, qui est l'hormone pivot dans la sphère glucidique, joue un rôle primordial dans le métabolisme des lipides. En effet, l'insuline module l'activité de plusieurs enzymes clés du

métabolisme lipidique et intervient dans la production et le catabolisme des lipoprotéines. Pour cette raison, il est facile de comprendre que toute situation au cours de laquelle l'action de l'insuline est altérée, s'accompagne d'anomalies lipidiques souvent importantes, contribuant au développement accéléré des lésions athéromateuses, et contribuant à accroître le risque cardiovasculaire [VERGES, 2001].

Il a été montré que l'insuline augmentait directement l'activité de la lipoprotéine lipase [TASKINEN et al., 1992]. Par ailleurs, il est observé sous l'effet de l'insuline, une augmentation de l'ARN messager de la lipoprotéine lipase dans le tissu adipeux, témoignant d'un effet positif direct de l'insuline sur sa synthèse [FRIED et al., 1993].

Le vieillissement et l'obésité ont également des conséquences sur le métabolisme des lipides et ils favorisent certains facteurs de risque de maladies cardiovasculaires.

En accord avec plusieurs études [SUBRAMANIAN et CHAIT, 2012 ; DESPRE'S et al., 2008], nous avons observé que l'obésité induit des altérations du métabolisme des lipides et des lipoprotéines. En effet, les rats consommant le régime cafeteria présentent une augmentation des teneurs sériques en cholestérol et en triglycérides. Nos résultats montrent que l'augmentation des taux sériques de cholestérol s'accompagne d'une augmentation des taux des VLDL-C et des LDL-C et d'une diminution du taux des HDL-C. Ceci est en concordance avec d'autres travaux [LUCERO et al., 2011 ; SUBRAMANIAN et CHAIT, 2012]. Il est bien établi que l'obésité entraîne une élévation du cholestérol des lipoprotéines de densité très basse (VLDL) et également de densité basse (LDL) et une réduction de cholestérol des lipoprotéines de densité élevée (HDL) [GRUNDY et al., 2004].

Les taux plasmatiques élevés du C-LDL peuvent être dûs à une sécrétion hépatique excessive de lipoprotéines ou à un défaut d'élimination du LDL [LOUGHEED et STEINBRECHER, 1996]. Par ailleurs, les teneurs diminuées du C-HDL sont probablement dues à l'augmentation de synthèse des TG-VLDL qui drainent les esters de cholestérol et les apo A1 des HDL [WOLF et GRUNDY, 1983].

Nos résultats montrent également que les rats consommant le régime cafeteria présentent une diminution de l'activité de la lécithine acyl cholestérol transférase ce qui explique la diminution du taux du HDL-C. Ces résultats sont en contraste avec ceux d'autres auteurs qui montrent que l'activité de la LCAT est nettement augmentée chez les individus obèses comparés aux individus normo pondéraux [MAGKOS et al., 2009].

La lécithine acyl cholestérol transférase (LCAT) est une glycoprotéine synthétisée par le foie et secrétée dans le plasma où elle est principalement liée aux HDL. La LCAT a pour rôle principal d'estérifier le cholestérol libre des HDL en esters de cholestérol pouvant être transférés vers les lipoprotéines VLDL et LDL. La LCAT est activée par l'apoA-1. Il semble que les LDL oxydées peuvent inhiber l'action de la LCAT et ainsi altérer la voie du retour du cholestérol [PEELMAN, 2000].

La LCAT catalyse le transfert de l'acide gras (habituellement polyinsaturé) estérifiant la fonction alcool secondaire d'une lécithine (phosphatidyl choline), sur la fonction alcool de carbone 3 du cholestérol. La diminution de son activité chez les obèses peut s'expliquer par l'augmentation du taux d'acides gras trans [SUBBAIAH et al., 1998].

Dans notre travail, une hypertriglycéridémie accompagnée d'une augmentation des TG-VLDL et TG-LDL est notée chez les rats obèses. Nos résultats dans ce cas rejoignent ceux d'autres travaux [PONT et al., 2002 ; KIKUCHI et al., 1992].

L'hypertriglycéridémie correspond à une surproduction hépatique des VLDL-TG suite à une augmentation du flux de glucose et d'acides gras libres au foie, ainsi qu'à une résistance hépatique à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la sécrétion des VLDL [MALMSTROM et al., 1997]. En effet la concentration plasmatique en acides gras libres est un régulateur majeur de la production des VLDL-TG [MITTENDORFER et al., 2003]. L'importance du tissu adipeux lors de l'obésité implique donc une libération plus importante d'acides gras qui seront captés par le foie pour la synthèse des triglycérides [MOULIN et BERTHEZENE, 1996].

La lipoprotéine lipase (LPL) est l'enzyme majeure dans le processus de dégradation des triglycérides présents dans les lipoprotéines sériques. Les molécules de LPL sont fixées sur la membrane des cellules vasculaires endothéliales, elles hydrolysent les TG des chylomicrons et des VLDL.

Certains auteurs ont rapporté que l'activité de la lipoprotéine lipase est réduite en cas d'obésité [LEE et al., 2009]. La réduction de la lipoprotéine lipase adipocytaire est à l'origine non seulement de l'accumulation des TG des VLDL mais aussi de l'enrichissement des LDL et des HDL en TG [CONSITT et al., 2009]. Les HDL proviennent en partie du catabolisme des VLDL. Une baisse de ce catabolisme peut être responsable de la chute du taux des HDL-C.

D'autres auteurs rapportent que l'obésité est associée à une augmentation de l'activité de la LPL dans le tissu adipeux chez les humains et également chez les rongeurs [KERN, 1997 ; BENKALFAT et al., 2011]. L'augmentation de l'activité de la LPL chez les rats obèses facilite la synthèse des triglycérides à partir des acides gras libres au niveau des adipocytes, et participe ainsi à l'excès du tissu adipeux observé chez ces rats. Parallèlement, il a été documenté que des souris génétiquement obèses (ob/ob) ou soumises à une diète riche en gras, résistaient au développement de l'obésité lorsqu'elles étaient porteuses d'une déficience de la LPL adipocytaire [PREISS-LANDL et al., 2002 ; WEINSTOCK et al., 1997].

Dans notre travail, les rats obèses âgés ne présentent aucune variation dans l'activité de la LPL du tissu adipeux. L'augmentation de l'activité de la lipase hormono-sensible va entraîner l'augmentation de l'hydrolyse des triglycérides de réserve (lipolyse périphérique), et par conséquent la libération dans le sang de grandes quantités d'acides gras ce qui va induire la saturation des capacités de stockage des triglycérides au niveau des adipocytes d'où la stabilisation de l'activité de la LPL [FRAYN, 2005].

Dans notre travail, l'activité de la LPL est sensiblement diminuée au niveau du foie, du muscle et de l'intestin des rats obèses. Ceci peut être relié à l'état d'insulinorésistance observé au cours de l'obésité. Malgré ceci, les teneurs hépatiques, musculaires et intestinales en triglycérides sont augmentés chez les rats obèses. Au niveau intestinal, cette augmentation peut s'expliquer par la richesse du régime cafeteria en lipides. L'élévation des teneurs en TG hépatiques peut être le résultat du flux des acides gras arrivant au foie, et qui se transforment en triglycérides.

Une diminution de la capacité d'oxydation des acides gras par l'organisme ainsi qu'une altération de la sensibilité des tissus à l'insuline, figurent au nombre des anomalies métaboliques susceptibles d'apparaître avec l'âge. Par ailleurs, une relation inverse semble exister entre la sensibilité à l'insuline et le contenu en triglycérides du muscle. Une augmentation chronique des niveaux de glucose et des acides gras, comme l'ont observé les auteurs chez les animaux âgés, pourrait rendre compte de l'accumulation de triglycérides dans le muscle de ces animaux. Par ailleurs, il ressort également de ces données que l'aptitude des muscles des animaux âgés à hydrolyser et utiliser les triglycérides serait amoindrie [TUCKER et TURCOTTE, 2002].

Les perturbations de l'équilibre endogène entre radicaux libres et antioxydants, de courte ou longue durée, provoquent des effets délétères dûs, soit à une défense antioxydante défailante, soit à un état pro-oxydatif accru, nommé stress oxydant.

Le stress oxydant est un syndrome résultant d'un déséquilibre entre les systèmes de défense antioxydants et la production de radicaux libres oxygénés. Ce déséquilibre peut avoir diverses origines : déficit nutritionnel en antioxydant, surproduction endogène d'origine inflammatoire, exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants. Pour y faire face l'organisme dispose d'enzymes antioxydants codés par un génome permettant une adaptation à une dose raisonnable de radicaux de l'oxygène. Selon les circonstances, le stress oxydant sera la cause ou une des causes de maladies comme le cancer, l'athérome ou la cataracte. Mais il peut aussi être la conséquence de certains troubles métaboliques comme le diabète ou de processus infectieux comme le sida, venant en aggraver l'évolution. Il est donc important pour le biologiste d'être capable de déceler et suivre ce phénomène, notamment afin d'évaluer l'efficacité des traitements antioxydants. Il existe un très grand nombre de marqueurs du stress oxydatif. Il est possible d'examiner chacun des systèmes de défenses et de production, mais il s'avère plus simple de suivre la résultante de ce déséquilibre, à savoir les lésions biochimiques induites. La mesure directe des radicaux libres est possible par résonance para-électronique ou chimioluminescence, mais difficilement utilisable en biologie clinique. Il est également possible de piéger les radicaux par des tests dynamiques utilisant le salicylate et mesurant ses dérivés d'hydroxylation. Les lésions dues aux radicaux libres sont surtout appréciées en examinant les produits de l'oxydation des lipides : diènes conjugués, hydroperoxydes, aldéhydes et hydrocarbures. Le test le plus pratiqué, bien que controversé, reste la mesure du malondialdéhyde après réaction avec l'acide thiobarbiturique (TBARs ou MDA). Le stress oxydant se traduit aussi par une modification des

concentrations en antioxydants (glutathion, ascorbate, tocophérol), mais surtout du rapport entre forme réduite et oxydée de ces composés. Beaucoup d'autres dérivés oxydés sont également analysables provenant de l'ADN ou des protéines comme les carbonyles ou thiols protéiques [FAVIER, 1997]. Il est donc important de connaître le statut oxydant / antioxydant au cours de l'obésité nutritionnelle. C'est dans cette optique, que nous contribuons à déterminer les marqueurs de statut oxydant (malondialdéhyde, hydroperoxydes, protéines carbonylées et oxydation in vitro des lipoprotéines totales) et antioxydant (catalase, GSH et vitamine C) au niveau du plasma, des érythrocytes et des organes chez les rats âgés témoins et obèses.

Le vieillissement s'accompagne d'une altération globale d'un ensemble de fonctions physiologiques ainsi que d'une susceptibilité plus élevée face à différentes maladies. La théorie radicalaire explique ces altérations par l'accumulation de molécules oxydées et par les conséquences de cette oxydation comme l'apparition de mutations, la carbonylation des protéines, leur dénaturation et leur agrégation et l'oxydation des lipides. Cette théorie a été formulée pour la première fois par Harman, en 1956. En effet, plusieurs arguments militent en faveur de l'implication des radicaux libres dans les mécanismes du vieillissement. Une élévation des marqueurs biologiques du stress oxydant comme la 8-oxo-guanine, le dialdéhyde malonique (MDA) et les isoprostanes a été observée au cours du vieillissement de nombreuses espèces. Par ailleurs, des études récentes de la variation du transcriptome au cours du vieillissement, y compris chez le singe, ont révélé l'induction de plusieurs gènes codant des enzymes antioxydantes et la répression de gènes de la chaîne respiratoire, révélatrices d'une adaptation au long cours à un état cellulaire pro-oxydant [BAROUKI, 2006 ; DELATTRE et BONNEFONT-ROUSSELOT, 2005].

Il a été démontré qu'un régime hypercalorique et hyperlipidique augmente la production de radicaux libres et diminue les capacités de défense antioxydante [MILAGRO et al. 2006]. En effet, de nombreux travaux rapportent des perturbations du statut redox au cours de l'obésité tenant à la fois de l'augmentation de production des espèces réactives de l'oxygène et/ou la diminution de la capacité de défense antioxydante par la baisse des activités des enzymes antioxydantes et des taux des vitamines antioxydantes [HIGDON et FREI, 2003 ; KEANEY et al., 2003].

Dans notre travail, les résultats sont en faveur de l'existence d'un stress oxydatif intense chez les rats obèses. En effet, ces rats présentent des teneurs plasmatiques élevées en malondialdéhyde, protéines carbonylées, des marqueurs de l'oxydation des lipoprotéines, et des taux bas en vitamine C plasmatique, en glutathion érythrocytaire et une augmentation de l'activité de la catalase érythrocytaire, ce qui est en faveur d'un stress oxydatif évident. Ces résultats concordent avec d'autres travaux réalisés chez l'homme et chez les rongeurs [BOUANANE et al., 2009 ; MANTENA et al., 2009 ; STEFANOVIĆ et al., 2008].

Au niveau du foie et de l'intestin, les rats obèses présentent des taux élevés en malondialdéhyde et de protéines carbonylées alors que le taux de glutathion reste stable. De plus, une augmentation des teneurs en malondialdéhyde du tissu adipeux et des protéines carbonylées du muscle sont notées chez les rats obèses. Ceci reflète l'existence d'un stress oxydatif intracellulaire intense marquée par des dommages au niveau des protéines musculaires et des lipides du tissu adipeux.

De nombreuses études ont été menées dans le but de mettre en évidence un éventuel déficit des systèmes enzymatiques antioxydants au cours du vieillissement, en particulier au niveau des érythrocytes puisqu'ils renferment notamment la Cu,Zn-superoxyde dismutase (Cu,Zn-SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et la glutathion-S-transférase (GST). Toutefois, les résultats de ces études présentent des divergences [DELATTRE et BONNEFONT-ROUSSELOT, 2005].

Le dosage du glutathion demeure un des marqueurs de référence du stress oxydant [COUTELLE et al., 1992]. Malgré la complexité de son dosage et sous réserve de respecter des conditions de traitement immédiat du prélèvement, il constitue un marqueur spécifique du stress oxydant, celui-ci entraînant une baisse du rapport glutathion réduit/glutathion total, mais aussi une baisse du glutathion total par fuite du glutathion oxydé [FAVIER, 1997]. Le glutathion (γ -glutamyl-cystéinyl-glycine ou GSH) est un tripeptide à cystéine dont les propriétés réductrices et nucléophiles jouent un rôle majeur dans la protection contre les altérations oxydantes des lipides, des protéines et des acides nucléiques. Par des échanges thiol-disulfure, le GSH contribue au métabolisme des protéines et à la régulation de leurs activités. En situation de stress oxydant, son rôle protecteur et détoxifiant résulte principalement de sa fonction de coenzyme des glutathion peroxydases et des glutathion-S-transférases. Il fait aussi l'objet d'interactions synergiques avec d'autres composants du système de protection antioxydante tels que la vitamine C, la vitamine E, et les superoxyde dismutases [GERARD-MONNIER et CHAUDIERE, 1996]. La glutathion peroxydase (GPX) peut réduire le peroxyde d'hydrogène en eau en utilisant les capacités réductrices du couple glutathion / glutathion disulfide (GSH / GSSG) et permettre également de limiter la propagation des réactions radicalaires en chaîne en réduisant les peroxydes instables en acides gras hydroxylés. La glutathion réductase (GRED) permet la régénération du glutathion réduit à partir du glutathion oxydé en présence de NADPH. La réduction des taux érythrocytaires en glutathion peut être le résultat de son épuisement par l'activité intense de la glutathion peroxydase ou par une diminution de l'activité de la glutathion réductase. Le glutathion tissulaire des quatre tissus cibles ne présente pas de différences entre les rats témoins et les rats obèses. Il a été rapporté que les teneurs en glutathion réduit diminuent au niveau des tissus au cours du vieillissement [FINDEISEN et al., 2011 ; GALINIER et al., 2006]. La diminution du GSH liée à l'âge peut donc masquer celle liée à l'obésité. Une récente étude, menée chez 503 sujets sains (48% hommes, 52% femmes) montre cependant une augmentation significative de l'activité de la GPx chez les sujets de plus de 70 ans comparativement à toutes

les autres tranches d'âge comprises entre 20 et 70 ans. Cette étude montre en outre une diminution de la concentration de la vitamine E et du β -carotène circulants, deux antioxydants lipophiles, chez les sujets de plus de 70 ans, même lorsque ces concentrations sont ramenées à celle des lipides circulants (LDL-cholestérol) [JUNQUEIRA et al., 2004].

La catalase, enzyme particulièrement efficace, catalyse 40 millions de molécules en une seconde. Ce taux élevé montre l'importance de cette enzyme pour détoxifier le peroxyde d'hydrogène [SOZMEN et al., 1999]. L'augmentation de son activité au niveau des érythrocytes des rats obèses témoigne d'une production intense de peroxyde d'hydrogène.

En revanche, en ce qui concerne les antioxydants non enzymatiques (vitamine E, vitamine C, caroténoïdes, glutathion...) et les oligoéléments (sélénium, zinc), des carences ont pu être observées, en particulier en vitamine C dans des unités de long séjour [SCHMUCK et al., 1996] et en sélénium – cette dernière carence étant accompagnée d'une diminution de l'activité GPx [DUCROS et al., 2000].

La diminution du taux de la vitamine C chez les rats obèses est le résultat d'une production intense de radicaux libres. Il est bien établi que des situations de stress oxydant induisent une diminution des vitamines E et C ou du bêta-carotène dans le plasma sanguin [FAVIER, 1997]. Une supplémentation en antioxydants (vitamine C) réduit les effets du régime cafeteria chez le rat d'où diminution du poids, du tissu adipeux et des taux plasmatiques de la leptine associée à une réduction des marqueurs stress oxydatif [CAMPION et al., 2006].

Plusieurs auteurs rapportent que le régime cafeteria induit une augmentation de la formation des radicaux libres suite à une altération des mécanismes oxydatifs mitochondriaux, associée à une élévation de la peroxydation des lipides, l'oxydation des lipoprotéines et celle des protéines [BOUANANE et al., 2009 ; MILAGRO et al., 2006].

Le taux d'oxydation élevé des lipoprotéines plasmatiques des rats obèses est en faveur de la formation accrue des produits de peroxydation des lipides. Certains auteurs notent une oxydation rapide des lipides qui se produit au niveau des LDL des personnes obèses suite à la réduction des antioxydants. En effet, la concentration de la vitamine E qui inhibe la propagation des réactions en chaîne réagissant avec les radicaux libres, et celle de la vitamine C qui empêche l'oxydation des LDL et régénère la vitamine E oxydée sont diminuées chez les obèses [CRUJEIRAS et al., 2006]. Plusieurs auteurs ont noté que l'obésité augmente le stress oxydant par l'augmentation de l'oxydation des lipoprotéines [KELISHADI et al., 2008 ; VINCENT et al., 2007 ; UZUN et al., 2007].

L'oxydation des lipides induit des espèces réactives de l'oxygène (ERO). L'augmentation de l'oxydation des acyls CoA suscite une augmentation du fonctionnement de la chaîne respiratoire corrélée à une diminution de la consommation d'oxygène. Le gradient d'électrons n'est donc pas suffisamment tamponné. Ils peuvent alors se fixer à l'oxygène qui s'oxyde en ion super oxyde (O_2^-) ; Ce dernier engendre des réactions en chaînes d'espèces radicalaires, ce sont les espèces

réactives à l'oxygène (ERO). Ainsi, les lipides par leurs chaînes insaturées peuvent être peroxydés, notamment dans le muscle [SCHRAUWEN et HESSELINK, 2004]. Les ERO et les lipides peroxydés sont des molécules extrêmement réactives qui peuvent alors modifier les conformations stériques des molécules voisines telles que les enzymes et les acides nucléiques. Ainsi, nucléotides et protéines peuvent perdre ou acquérir des fonctions différentes au risque de déréguler leur fonction primaire et les fonctions de la cellule [CLARK et al., 2000].

Parmi les produits de peroxydation lipidique, les substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique TBARS (thiobarbituric acid-reactive substances) ont été le premier marqueur utilisé apportant un argument à la théorie radicalaire du vieillissement. Ainsi, une corrélation positive significative a été observée entre les TBARS plasmatiques et l'âge de sujets présumés sains (entre 19 et 90 ans) [POUBELLE et al., 1982].

La peroxydation lipidique est estimée par la mesure du MDA, aldéhyde formé lors de la coupure des acides gras polyinsaturés possédant au moins trois doubles liaisons [ESTERBAUER et al., 1989]. L'augmentation des taux du MDA au niveau plasmatique, hépatique, intestinal et du tissu adipeux chez les rats nourris au régime cafeteria témoigne de l'augmentation de l'oxydation des lipides.

Les protéines carbonylées sont les marqueurs de l'oxydation protéique. En effet, l'oxydation des protéines est un signe de l'endommagement tissulaire, causé par le stress oxydatif, l'augmentation du taux des glucides, ou les deux [MAYNE, 2003]. En effet, les protéines carbonylées constituent le marqueur le plus utilisé pour mettre en évidence l'oxydation des protéines au cours du vieillissement ; elles s'accumulent notamment au niveau des fibroblastes, mais aussi d'autres types cellulaires, de façon exponentielle avec l'âge [MOSKOVITZ et al., 2002]. Cette augmentation des protéines carbonylées serait due non seulement à une accumulation d'agressions radicalaires, mais aussi à une diminution d'activité du protéasome, système permettant la dégradation des protéines modifiées, en particulier oxydées [PETROPOULOS et al., 2000].

Nos résultats montrent une élévation des teneurs plasmatiques, hépatiques, musculaires et intestinales du MDA chez les rats obèses. Ces résultats sont en accord avec ceux de plusieurs auteurs [BOUANANE et al., 2009 ; VINCENT et al., 2007].

La deuxième partie de notre travail traite les effets bénéfiques possibles de la supplémentation en huile d'olive ou en huile d'olive et de lin sur les troubles métaboliques et ceux du statut oxydant/antioxydant au cours d'obésité nutritionnelle chez le rat.

Constituants majeurs des triglycérides et des phospholipides, les acides gras ont des structures précises et des fonctions très importantes. Les principales fonctions sont l'acylation des protéines, la fluidité membranaire, la régulation génique, la régulation de l'inflammation et de l'agrégation plaquettaire par les médiateurs lipidiques dont ils sont précurseurs. Ils sont en outre des substrats énergétiques pour la cellule. Les apports nutritionnels conseillés en acides gras sont

complexes et en pleine évolution, mais devraient participer à une meilleure prévention nutritionnelle. Les rôles des acides gras en nutrition et en prévention sont insuffisamment connus. Ces rôles reposent sur de riches relations structure-fonction encore à approfondir voire à découvrir. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) ont été publiés en 2001; tout d'abord est proposé l'intervalle de 30-35 % d'énergie d'origine lipidique. Le manque de données convaincantes sur le sujet invite à tenir cette position mesurée par rapport à une tendance qui voudrait réduire plus encore cette part des lipides. En effet, en deçà de 30 %, l'apport équilibré en acides gras essentiels est difficile à réaliser, compte tenu de la composition des aliments usuels. Pour ce qui concerne les apports en acides gras pour le sujet âgé, les grandes orientations sont les suivantes: l'apport en acide linoléique est précisé à 4 % du contenu énergétique et l'apport en acide α -linoléique est précisé à 0,9 % du contenu énergétique. Le rapport linoléique/ α -linoléique devrait tendre vers la valeur de 5. Concernant les acides gras polyinsaturés essentiels à très longues chaînes (AGPI-LC), une valeur globale est proposée sans distinction des deux familles n-6 et n-3, avec néanmoins une précision concernant le DHA. En effet, les apports conseillés en AGPI-LC sont de l'ordre de 0,4 % du contenu énergétique dont 0,1 % de DHA. En ce qui concerne les AGMI, l'apport conseillé est de l'ordre de 20 % du contenu énergétique [LEGRAND, 2007].

Riche en acides gras insaturés, en vitamine E et en polyphénols (notamment en hydroxytyrosol), l'huile d'olive présente essentiellement des propriétés antioxydantes, antihypertensives, antiagrégantes plaquettaires responsables d'effets préventifs des maladies cardiovasculaires. La consommation régulière de cette huile a des effets bénéfiques dans certains troubles de l'appareil digestif et hépatobiliaire, dans l'ostéoporose, dans la prévention du vieillissement et des affections qui lui sont associés et dans le renforcement du système immunitaire [GHEDIRA, 2008].

L'huile de lin est la source végétale alimentaire la plus riche en acide alpha-linolénique. Dans l'organisme, l'acide alpha linoléique (ALA) est partiellement transformé par le biais d'enzymes (des désaturases et des élongases) en acide stéaridonique, puis en acide eicosatétraénoïque et enfin en EPA (acide eicosapentaénoïque) et DHA (acide docosahéxaénoïque).

La supplémentation du régime consommé par l'huile d'olive ou la combinaison olive-lin entraîne une réduction significative du poids aussi bien chez les obèses que chez les témoins et ceci en raison de la diminution de la quantité de nourriture ingérée et par conséquent de l'apport énergétique. De nombreuses études ont démontré qu'un régime riche en AGPI de la famille n-3 provoque des variations de la balance énergétique et par conséquent du poids corporel aussi bien chez les humains que chez les modèles animaux [GOLUB et al., 2011 ; BAILLIE et al., 1999 ; BELZUNG et al., 1993]. Cependant, une étude récente suggère que les régimes enrichis en acides gras polyinsaturés n-3 n'ont aucun effet sur la consommation alimentaire, les dépenses énergétiques et la perte du poids chez les humains [KRATZ et al., 2009].

Nos résultats montrent que l'effet de l'huile d'olive est plus important que celui du mélange olive-lin aussi bien chez les rats témoins que chez les rats obèses. Plusieurs études cliniques et épidémiologiques ont mis l'accent sur l'efficacité de la consommation du régime méditerranéen dont la principale source de graisse est l'huile d'olive par rapport à d'autres régimes alimentaires dans la réduction du poids corporel. La diminution du poids corporel est due principalement à la diminution de la quantité de nourriture ingérée, donc de l'apport calorique qui entraîne une diminution du poids [SHAI et al., 2008]. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'huile d'olive augmente la sensation de satiété ce qui limite la prise alimentaire. En effet, SCHWARTZ et al [2008] ont montré que l'acide oléique, dont l'huile d'olive est particulièrement riche, aurait pour effet de déclencher dans l'organisme les signaux de satiété. En l'injectant, directement dans l'intestin grêle des rats, l'acide oléique augmente la production d'oléoyléthanolamide (OEA), en activant les peroxisome proliferator-activated receptors- α (PPAR- α), et qui par conséquent diminue l'appétit. Cette étude suggère qu'un apport approprié en acide oléique peut contribuer à prolonger l'intervalle entre les repas et donc prévenir la prise de poids.

La consommation du régime olive ou le régime olive/lin entraîne une réduction du poids du foie et du muscle aussi bien chez les témoins que chez les obèses. Ceci peut s'expliquer par la diminution de teneurs en lipides totaux du foie et du muscle. L'effet de l'huile d'olive est plus significatif que celui de la combinaison olive/lin chez les témoins. La faible consommation alimentaire entraînée par le régime olive qui se traduit par la réduction calorique peut en être la cause.

La consommation de régime enrichi en huile d'olive améliore la stéatose hépatique en réduisant le taux des lipides hépatiques. Ces résultats sont en accord avec ceux d'HUSSEIN et al. [2007] qui ont rapporté que la consommation de régime enrichi en huile d'olive diminue l'accumulation de triglycérides hépatiques et prévient l'apparition de la stéatose hépatique induite par l'alimentation.

Une étude récente réalisée sur des souris C57BL/6J montre que la consommation d'un régime riche en AGPI prévient la stéatose hépatique causée par les régimes hypergras [OOSTERVEER et al., 2011]. Ceci est en accord avec nos résultats puisque le régime olive/lin réduit les lipides hépatiques.

La diminution du poids corporel s'accompagne également d'une diminution du poids du tissu adipeux et son appauvrissement en lipides. Ceci peut s'expliquer par l'augmentation de la β -oxydation et la diminution de la lipogénèse au sein du tissu adipeux.

WANG et al [2002] ont montré que les rats consommant un régime riche en acides gras saturés (58 % des apports caloriques) pendant 7 semaines présentent une accumulation du tissu adipeux par rapport aux rats consommant un régime riche en AGPI n-3. Le poids du tissu adipeux de ces rats consommant le régime enrichi en AGPI n-3 est même moins important que celui des rats

soumis au régime hypolipidique (moins de 10 % de l'apport calorique). Ceci indique que la qualité des acides gras est plus importante que la quantité.

Une autre étude réalisée sur des rats Wistar suggère que la consommation d'un régime riche en AGPI n-3 (DHA et EPA) est associée à une réduction du tissu adipeux viscéral par rapport aux régimes riches en AGS [ROKLING-ANDERSEN et al., 2009].

Nos résultats montrent également une diminution similaire de l'activité de la LHS avec la consommation de l'huile d'olive ou du mélange olive/lin. Ceci est en contraste avec le travail de LIAO et al. [2010] qui ont montré que les régimes riches en AGPI diminuent l'accumulation des lipides dans le tissu adipeux en réduisant l'expression des ARNm des PPAR γ et de la LPL du tissu adipeux et en médiatisant la phosphorylation de la LHS et également en améliorant les activités des enzymes lipolytiques hépatiques et de l'expression des ARNm impliqués dans la β -oxydation chez les hamsters rendus obèses par un régime hypergras.

Dans notre travail, Les rats consommant un régime enrichi en huile d'olive ou en huile d'olive et de lin présentent des teneurs diminuées en cholestérol du foie, du muscle et de l'intestin aussi bien chez les témoins que chez les obèses. Cependant, l'effet de la combinaison olive/lin est plus prononcé que celui de l'huile d'olive au niveau du tissu adipeux.

Après son absorption intestinale, le cholestérol s'intègre dans les chylomicrons qui se forment dans la muqueuse. Une fois le contenu en triglycérides déposé dans les tissus adipeux, leurs résidus apportent le cholestérol au foie. Une partie du cholestérol hépatique est excrétée dans la bile, sous forme libre ou sous forme d'acides biliaires qui sont réabsorbés dans l'intestin, mais la plus grande partie du cholestérol hépatique est incorporée dans les VLDL [IKONEN, 2008].

La diminution du taux de cholestérol hépatique, musculaire et du tissu adipeux peut être le résultat de la diminution de sa synthèse par ces tissus ou une augmentation de son excrétion hépatique dans la bile. Au niveau intestinal, la réduction des teneurs en cholestérol est due à la diminution des apports nutritionnels.

Une étude récente a montré que les souris consommant un régime enrichi en AGPI présentent une augmentation de la production des acides biliaires ou de leurs excréments qui diminuent simultanément l'accumulation du cholestérol hépatique, malgré une diminution de l'expression de l'ARNm du gène contrôlant la synthèse de la 7 α hydrolase [LI et al., 2005].

La supplémentation du régime en huile d'olive et en huile d'olive et de lin réduit considérablement les teneurs des quatre tissus cibles en triglycérides. Une diminution du flux d'acides gras vers le foie et la diminution des apports alimentaires en acides gras peuvent l'expliquer. Il est bien établi que les AGPI n-3 réduisent les TG hépatiques en inhibant la phosphatidate phosphohydrolase et les acyltransférases [RUSTAN et DREVON, 1989 ; Wong et MARSH, 1988]. Il a été démontré que la consommation des acides gras insaturés réduit la synthèse des TG en inhibant la synthèse de la fatty acid synthase (FAS) et de la stearoyl-CoA desaturase [LI et al., 2009].

Chez le rat, la substitution d'un régime lipidique riche en acides gras saturés ou polyinsaturés n-6 par l'huile de poisson induit une amélioration de l'insulinorésistance [KRAEGER et al., 1991 ; STORLIEN et al., 1991].

Nos résultats montrent que la consommation de régime enrichi en huile d'olive ou en huile d'olive/lin diminue significativement les teneurs en insuline, leptine et adiponectine.

En effet, une étude récente a prouvé que la consommation d'un régime riche en AGMI améliore la sensibilité à l'insuline et également les taux de proinsuline à jeun. Par ailleurs, la consommation d'un repas riche en AGMI réduit les teneurs plasmatiques postprandiales en insuline et en glucose [PANIAGUA et al., 2007].

Les acides gras polyinsaturés n-3 augmentent la sensibilité du tissu musculaire à l'insuline et par conséquent diminuent le transport du glucose et lipogénèse adipocytaire [LOMBARDO et CHICCO, 2006].

Nos résultats concordent avec ceux de plusieurs auteurs qui ont mis l'accent sur le rôle potentiel des acides gras monoinsaturés et polyinsaturés dans la réduction de l'accumulation des lipides dans les tissus [SIRI-TARINO et al., 2010; LI et al., 2009; RUIZ-GUTIERREZ et al., 2001].

La composition en acides gras des lipides sériques, hépatiques et du tissu adipeux est modifiée par la consommation de l'huile d'olive et de la combinaison olive/lin. En effet, la consommation de l'huile d'olive entraîne une réduction des teneurs en acides gras saturés et une augmentation en acides gras monoinsaturés au niveau sérique, hépatique et également du tissu adipeux. Le mélange olive/lin améliore les teneurs en C18:3n3 et le produit de son élongation C20:6n3 et diminue les taux d'acides gras saturés. Cette composition en acides gras tissulaires reflète la composition en acides gras des régimes. Ces résultats sont en concordance avec d'autres travaux [HUSSEIN et al., 2007 ; MIRET et al., 2007].

Dans notre travail, la supplémentation en huile d'olive et en huile d'olive/lin entraîne une réduction des taux plasmatiques en glucose, cholestérol et triglycérides. Ces résultats vont dans le même sens de plusieurs études qui ont mis l'accent sur les effets bénéfiques des AGMI et AGPI n-3 dans l'amélioration du métabolisme glucidique et lipidique [MORENO et MITJAVILA, 2003 ; HAYES, 2000].

L'obésité est le principal facteur de risque réversible pour le développement du diabète. En effet, l'incidence du diabète est étroitement corrélée au degré d'obésité [MOKDAD et al., 2003]. Plusieurs études ont montré que la perte du poids peut prévenir ou retarder l'apparition de l'insulino-résistance, de l'hyperglycémie qui caractérisent le diabète de type II chez les sujets obèses [LORET-LINARES et al., 2008 ; COLDITZ et al., 1995].

Une consommation excessive de nourriture riche en lipides induit une balance énergétique positive qui se traduit par un stockage ectopique de lipides dans les tissus induisant une insulinorésistance. A l'inverse, chez l'homme et les rongeurs, une restriction calorique restaure la sensibilité à l'insuline [KOKRASHVILI et al., 2009].

L'enrichissement du régime en huile d'olive et en huile d'olive et de lin réduit sensiblement la glycémie des rats aussi bien chez les témoins que chez les obèses. De nombreuses études ont montré que la consommation d'un régime enrichi en AGPI de la famille n-3 prévient le développement de la résistance à l'insuline induite par les régimes riches en AGS [SAMANE et al., 2009 ; LOMBARDO et al., 2007].

Cependant, l'effet de l'huile d'olive est plus important que celui de la combinaison olive-lin chez les rats obèses. Ceci peut s'expliquer par la perte de poids entraînée par le régime olive. En effet, les études portant sur la perte de poids chez des sujets obèses présentant un diabète de type II, ont régulièrement montré qu'une diminution de poids de l'ordre de 10 à 20 % entraîne une amélioration marquée du contrôle de la glycémie et de la sensibilité à l'insuline [UNGER, 1995]. SAIDPOUR et al [2011] ont montré que les rats Wistar consommant des régimes hypergras enrichis en acides gras monoinsaturés ou polyinsaturés n-3 présentent une réduction significative du poids corporel, de la nourriture ingérée et d'apport calorique, et ces changements sont associés à une diminution des teneurs plasmatiques en insuline et une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

La diminution des taux des triglycérides sériques provient peut être de la diminution de leur synthèse hépatique. SIRTORI et GALLI [2002] ont montré que la consommation d'acides gras polyinsaturés n-3 diminue le taux des triglycérides et du cholestérol sériques. MORGADO et al. [2005] ont étudié les effets de différents acides gras sur le métabolisme des lipides. Des rats mâles ont été soumis à des régimes semi-synthétiques enrichis en huile de poisson (AGPI n-3), huile de tournesol (AGPI n-6), huile d'olive (AGMI) et huile de noix de coco (AGS). Les rats nourris au régime enrichi en AGPI n-3 présentent une diminution des teneurs plasmatiques en CT et une élévation des teneurs en C-HDL avec une augmentation de la sécrétion du cholestérol biliaire.

Nos résultats sont en accord avec ceux de ROKLING-ANDERSEN et al. [2009] qui ont montré que les régimes riches en AGPI de la famille n-3 (EPA et DHA) réduisent les taux sériques de cholestérol, triglycérides et phospholipides.

La consommation des huiles améliorent également le métabolisme des lipoprotéines. En effet, la supplémentation des régimes en huile d'olive ou en combinaison olive/lin entraîne une diminution des teneurs en TG des VLDL suggérant une diminution de la libération des AG par le tissu adipeux qui entraîne une diminution de la synthèse des TG et par conséquent la production des VLDL hépatiques. Ceci peut s'expliquer également par l'augmentation de l'activité de la LPL. En effet, aussi bien l'huile d'olive que la combinaison olive/lin entraîne une augmentation de l'activité de la LPL au niveau des quatre tissus cibles sauf au niveau du tissu adipeux des rats obèses consommant le régime olive/lin. Ceci est en contraste avec l'étude de SIRI-TARINO et al [2010] qui suggèrent que les AGPI réduisent l'absorption des lipides par les adipocytes en supprimant la lipoprotéine lipase. Cette régulation ne semble pas exister chez les rats âgés. Les

huiles entraînent également une diminution des teneurs en TG des LDL aussi bien chez les rats témoins que chez les obèses. Cependant, l'effet du mélange olive/lin est plus important que celui de l'huile d'olive chez les rats obèses âgés alors que chez les rats témoins aucune différence n'est notée.

L'huile d'olive ainsi que la combinaison olive/lin réduisent les taux de cholestérol au niveau des VLDL et des LDL chez les rats témoins et obèses. L'huile d'olive entraîne une réduction plus significative des teneurs en cholestérol des HDL chez les rats témoins. Cependant les teneurs en cholestérol des HDL augmentent chez les rats obèses. Ces résultats sont en accord avec ceux de MORGADO et al [2005].

Dans notre travail, la consommation du régime olive et le régime olive/lin entraîne une diminution de l'activité de la LCAT. Ces résultats sont en accord avec ceux de SINGER et al [1990].

La consommation de régime enrichi en huile d'olive et en huile d'olive et de lin améliore également le statut redox plasmatique et intracellulaire aussi bien chez les rats témoins que chez les rats obèses âgés.

La consommation de régime enrichis en huile d'olive ou en huile d'olive/lin améliorent les défenses antioxydantes aussi bien chez les rats obèses que chez les rats témoins.

En effet, les deux régimes augmentent les teneurs en vitamine C plasmatique chez les rats obèses alors que chez les rats témoins, l'effet de l'huile d'olive est plus important que celui de la combinaison olive-lin. Cette élévation peut être le résultat de la diminution de production de radicaux libres.

Plusieurs études ont mis l'accent sur le rôle potentiel des régimes enrichis en AGMI et en AGPI n-3 dans l'amélioration du statut redox [MIRET et al., 2007; RUIZ-GUTIERREZ et al., 2001].

Dans notre travail, une augmentation du taux de GSH érythrocytaire est notée chez les rats obèses consommant les régimes enrichis en huile d'olive et en huile d'olive/lin. Ceci peut s'expliquer par la diminution de l'activité de la glutathion peroxydase suite à la réduction de la production d'espèces réactives de l'oxygène. Cependant, les teneurs en GSH diminuent chez les rats témoins. Ces variations peuvent être liées à l'âge avancé des rats.

L'activité de la catalase érythrocytaire diminue sensiblement avec la consommation des huiles aussi bien chez les rats témoins que chez les rats obèses témoignant de la diminution de la production du peroxyde d'hydrogène et donc de l'amélioration du statut oxydatif des rats.

L'huile d'olive et la combinaison olive/lin diminuent également le taux d'oxydation des lipoprotéines, des protéines et des lipides plasmiqes.

Les AGMI et les AGPI de la famille n-3 améliorent le statut oxydatif intra-cellulaire. Nos résultats montrent une diminution des taux de protéines carbonylées au niveau hépatique, musculaire et tissu adipeux. Une réduction des taux de peroxydation lipidique est notée au niveau du foie, de l'intestin et du tissu adipeux.

La diminution de la susceptibilité des tissus à l'oxydation par les AGPI peut être liée à l'amélioration de la stabilité membranaire des cellules après l'incorporation de ces acides gras aux phospholipides de la membrane plasmique [YUAN et KITTS, 2003]. En effet, l'entassement des AGPI dans la membrane plasmique diminuent l'attaque des doubles liaisons par les radicaux libres ou H_2O_2 [BRUDE et al., 1997].

CONCLUSION

Le vieillissement est un processus lent et progressif qui touche tous les êtres vivants et qui s'accompagne d'une altération globale de la structure et de l'ensemble des fonctions physiologiques ainsi que d'une susceptibilité plus élevée face à différentes pathologies. Le vieillissement se caractérise par un ralentissement de l'ensemble des voies métaboliques ainsi que des altérations de l'homéostasie glucidique, lipidique et protéique. Il est également associé à un stress oxydant intense qui complique encore plus l'état de santé du sujet âgé et constitue par conséquent un terrain favorable au développement de nombreuses affections.

Par ailleurs, l'obésité ne cesse de progresser à travers le monde et elle n'épargne désormais aucun pays. En effet, de par sa prévalence élevée, des risques sanitaires qu'elle présente et par conséquent les coûts médicaux exorbitants qu'elle engendre, l'obésité est devenue aujourd'hui un problème mondial de santé publique qui nécessite la mise en place de stratégies internationales pour limiter sa propagation et trouver des solutions aux diverses complications sanitaires qui lui sont associés. L'association obésité-vieillessement peut donc aggraver les altérations métaboliques.

Dans notre travail, nous avons utilisé un modèle animal, le rat Wistar âgé nourri au régime cafeteria, afin de bien cerner les modifications métaboliques et les perturbations du statut oxydant/antioxydant au cours du développement d'une obésité nutritionnelle et de voir les effets des acides gras alimentaires notamment les acides gras monoinsaturés et polyinsaturés de la famille n-3 sur l'évolution du métabolisme chez le rat âgé.

Nos résultats montrent que le régime cafeteria induit une inflation pondérale caractérisée par un accroissement du tissu adipeux viscéral suite à une hyperphagie confirmant ainsi les propriétés obésogènes de ce régime hypercalorique et hyperlipidique chez le rat âgé. La consommation du régime cafeteria perturbe également le métabolisme des glucides et des lipides. En effet, les rats obèses présentent une hyperglycémie, hypercholestérolémie résultant d'une augmentation des taux en C-VLDL et C-LDL et une hypertriglycéridémie secondaire à une augmentation de la production hépatiques des VLDL et à la réduction de leur catabolisme. Le régime cafeteria entraîne par ailleurs, une augmentation des taux plasmatiques de l'insuline, la leptine et l'adiponectine. On note également une diminution de l'activité de la LCAT qui peut expliquer la diminution du taux du C-HDL. Le maintien de la LPL adipocytaire normal associé à des teneurs élevées en TG adipocytaire malgré l'augmentation de la LHS indique une saturation lipidique du tissu adipeux et dérégulation de son métabolisme chez le rat obèse âgé. L'augmentation de l'activité de la LPL hépatique peut être liée à un état d'insulinorésistance qui peut être la cause de l'hyperglycémie observée chez les rats obèses.

Par ailleurs, on observe aussi une accumulation des lipides au niveau hépatique et musculaire suite à une augmentation de synthèse ou une réduction de l'oxydation caractéristique du régime cafeteria.

Le profil de la composition sérique, hépatique et du tissu adipeux en acides gras est en faveur d'une augmentation des acides gras saturés et une diminution des acides gras polyinsaturés alors que les acides gras monoinsaturés restent inchangés sauf au niveau du tissu adipeux où ils augmentent.

En ce qui concerne le statut redox, les résultats obtenus montrent que les rats obèses âgés présentent un stress oxydatif intense caractérisé par une augmentation de la peroxydation des lipides et la glycation des protéines et une diminution des capacités de défense antioxydantes (diminution des teneurs en vitamine C et glutathion réduit).

Concernant l'effet des acides gras monoinsaturés contenus dans l'huile d'olive et les acides gras polyinsaturés de la famille n-3 contenus dans l'huile de lin, nous avons observé une amélioration des troubles métaboliques et du stress oxydant aussi bien chez les rats témoins que chez les rats obèses notamment chez les rats consommant les régimes enrichis en les deux huiles (olive-lin). Les effets bénéfiques des huiles sont donc présents même chez les rats âgés.

La réduction du poids des rats, notamment ceux consommant le régime olive, est due à l'augmentation de la sensation de satiété qui limite la prise alimentaire et par conséquent l'apport calorique. La diminution du poids corporel s'accompagne d'une diminution du poids du tissu adipeux qui est due à la diminution des lipides tissulaires.

La diminution de la glycémie, la leptinémie, l'insulinémie et du taux de l'adiponectine plasmatique est une conséquence directe de la perte du poids.

Nos résultats montrent également une amélioration du profil lipidique. En effet, on note une diminution du CT et TG sériques, une réduction du C-LDL, C-VLDL, TG-LDL et TG-VLDL avec augmentation du taux de C-HDL. L'activité de la LCAT reste inchangée chez les rats obèses alors que l'activité de la LHS diminue et l'activité de la LPL augmente. La consommation des régimes enrichis en huile d'olive et en huiles d'olive et de lin améliore le profil des acides gras sériques, hépatiques et du tissu adipeux (diminution des acides gras saturés et augmentation des acides gras monoinsaturés et polyinsaturés).

Le régime olive ainsi que le régime olive-lin améliorent le statut redox du rat âgé (augmentation du taux de la vitamine C, du GSH, et diminution du taux d'oxydation des lipoprotéines, du MDA et des PC). Les AGPI n-3 et les AGMI réduisent les teneurs en MDA hépatiques, intestinaux et du tissu adipeux. Le même effet est observé avec les PC hépatiques, musculaires et également du tissu adipeux chez le rat âgé.

Les résultats de ce travail de thèse suggèrent que les effets néfastes engendrés par l'obésité au cours du vieillissement peuvent être inversés par la consommation de régimes alimentaires enrichis en acides gras monoinsaturés et polyinsaturés de la famille n-3. Ils doivent donc être conseillés et intégrés dans les régimes alimentaires des personnes âgées en raison de leurs effets protecteurs contre diverses pathologies. Toutefois, les mécanismes d'action de ces acides gras au niveau physiologique ne sont pas complètement élucidés et d'autres études plus ciblées doivent

être entreprises afin d'apporter des réponses claires aux nombreuses questions qui sont encore en suspens. En effet, des recherches sont nécessaires, même si elles sont compliquées par le nombre des différents acides gras, leurs interactions multiples, leurs quantités relatives et aussi le statut physiologique et physiopathologique de la personne âgée qui les consomme. En fin, la prise en charge de la personne âgée et obèse devra être suffisamment pluridisciplinaire, impliquer notamment les communautés scientifiques médicale et non médicale, de manière à instaurer une meilleure prévention nutritionnelle des pathologies liées au vieillissement dans la politique de santé publique.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. AEBI H (1974) Catalase. In: H U BERGMAYER (ed).Methods of enzymatic analysis. 2nd edn, Verlag Chemie GmbH, Weinheim.673-684.
2. AHIMA RS(2008) Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. J Clin Invest.118:2380-2383.
3. ALBERTS JJ, CHEN CH, LACKO AG (1986) Isolation, characterisation, and assay of lecithin-cholesterol acyltransferase. Meth. Enzymol. 129: 763-783.
4. ALFONZO-GONZALEZ G, DOUCET E, BOUCHARD C, TREMBLAY A (2006) Greater than predicted decrease in resting energy expenditure with age: cross-sectional and longitudinal evidence. Eur J Clin Nutr. 60(1):18-24.
5. ALMEIDA-PITITTO BD, GIMENO SGA, SANUDO A, RIBEIRO-FILHO FF, FERREIRA SRG (2005) Leptin is associated with insulin resistance in Japanese migrants. Metabolic Syndrome and Related Disorders. 3(2):140-146.
6. ANDERSON EJ, LUSTIG ME, BOYLE KE, WOODLIEF TL, KANE DA, LIN CT, PRICE JW, KANG L, RABINOVITCH PS, SZETO HH, HOUMARD JA, CORTRIGHT RN, WASSERMAN DH, NEUFER PD (2009) Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. J Clin Invest. 119(3):573-581.
7. AFANAS'EV I (2010) Signaling and damaging functions of free Radicals in Aging-Free Radical Theory, Hormesis, and TOR. Aging Dis. 1(2):75-88.
8. BAILLIE RA, TAKADA R, NAKAMURA M, CLARKE SD (1999) Coordinate induction of peroxisomal acyl-CoA oxidase and UCP-3 by dietary fish oil: a mechanism for decreased body fat deposition. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 60:351-356.
9. BARCELO-COBLIJN G, MURPHY EJ(2009) Alpha-linolenic acid and its conversion to longer chain n-3 fatty acids: Benefits for human health and a role in maintaining tissue n-3 fatty acid levels. Progress in Lipid Research. 48(6):355-374.
10. BAROUKI R (2006) Stress oxydant et vieillissement. Medecine/sciences. 22:266-272.
11. BASCH E, BENT S, COLLINS J, DACEY C, HAMMERNESS P, HARRISON M, SMITH M, SZAPARY P, ULBRICHT C, VORA M, WEISSNER W (2007) Flax and flaxseed oil (*Linum usitatissimum*): a review by the Natural Standard Research Collaboration.J Soc Integr Oncol.5(3):92-105.
12. BASDEVANT A (2006) L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. Comptes Rendus Biologies. 329(8):562-569.
13. BECK B (2003) Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary-induced obesity. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 361(1471):1159-1185.
14. BELLIDO C, LÓPEZ-MIRANDA J, BLANCO-COLIO LM, PÉREZ-MARTÍNEZ P, MURIANA FJ, MARTÍN-VENTURA JL, MARÍN C, GÓMEZ P, FUENTES F, EGIDO J, PÉREZ-JIMÉNEZ F (2004) Butter and walnuts, but not olive oil, elicit

- postprandial activation of nuclear transcription factor κ B in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr.* 80(6):1487-1491.
15. BELZUNG F, RACLOT T, GROSCOLAS R (1993) Fish oil n-3 fatty acids selectively limit hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diet. *Am J Physiol.* 264:1111-1118.
 16. BENKALFAT N, MERZOUK H, BOUANANE S, MERZOUK SA, BELLENGER J, GRESTITI J, TESSIER C, NARCE M (2011) Altered adipose tissue metabolism in offspring of dietary obese rat dams. *Clinical science.* 121(1):19-28.
 17. BERGOUIGNAN A (2008) Effet de l'inactivité physique sur les balances énergétique et oxydative : Inférences sur le rôle de la sédentarité dans l'étiologie de l'obésité. Thèse de doctorat. Paris. 114 pages.
 18. BERGOUIGNAN A, MOMKEN I, SCHOELLER DA, SIMON C, BLANC S (2009) Metabolic fate of saturated and monounsaturated dietary fats: the Mediterranean diet revisited from epidemiological evidence to cellular mechanisms. *Prog Lipid Res.* 48(3-4):128-147.
 19. BES-RASTROLLO M, SANCHEZ-VILLEGAS A, DE LA FUENTE C, DE IRALA J, MARTINEZ JA, MARTINEZ-GONZALEZ MA (2006) Olive oil consumption and weight change: the SUN prospective cohort study. *Lipids.* 41:249-256.
 20. BLIGH EG, DYER WJ (1959) A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Physiol Pharmacol.* 37:911-917.
 21. BOIRIE Y, GUILLET C, ZANGARELLI A, GRYSON C., WELTROND S (2005) Altérations du métabolisme protéique au cours du vieillissement. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 19(3):138-142.
 22. BORST SE, CONOVER CF (2005) High-fat diet induces increased tissue expression of TNF- α . *Life Sciences.* 77(17):2156-2165.
 23. BOS MB, DE VRIES JH, FESKENS EJ, VAN DIJK SJ, HOELEN DW, SIEBELINK E, HEIJLIGENBERG R., DE GROOT L (2010) Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 20(8):591-598.
 24. BOUANANE S, BENKALFAT NB, BABA AHMED FZ, MERZOUK H, MOKHTARI NS, MERZOUK SA, GRESTITI J, TESSIER C, NARCE M (2009) Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clinical Science.* 116:669-680.
 25. BOUANANE S, MERZOUK H, BENKALFAT NB, SOULIMANE N, MERZOUK SA, GRESTITI J, TESSIER C, NARCE M (2010) Hepatic and very low-density lipoprotein fatty acids in obese offspring of overfed dams. *Metabolism Clinical and Experimental.* 59(12):1701-1709.
 26. BOUANANE S, BENKALFAT NB, BABA AHMED FZ, MERZOUK H, MOKHTARI NS, MERZOUK SA, GRESTITI J, TESSIER C, NARCE M (2009) Time course of changes

- in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clinical Science*. 116:669-680.
27. BRADY NR, HAMACHER-BRADY A, WESTERHOFF HV, GOTTLIEB RA (2006) A Wave of Reactive Oxygen Species (ROS)-Induced ROS Release in a Sea of Excitable Mitochondria. *Antioxidants & Redox Signaling*. 8(9-10):1651-1665.
 28. BREWER GJ (2010) Epigenetic oxidative redox shift (EORS) theory of aging unifies the free radical and insulin signaling theories. *Experimental Gerontology*. 45(3):173-179.
 29. BROWNLEE M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 414:813-820.
 30. BRUDE IR, DREVON CA, HJERMANN I, SELJEFLOT I, LUND-KATZ S, SAAREM K, SANDSTAD B, SOLVOLL K, HALVORSEN B, ARNESEN H, NENSETER MS (1997) Peroxidation of LDL from combined hyperlipidemic male smokers supplied with omega-3 fatty acids and antioxidants. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 17:2576-2588.
 31. BURSTEIN M, FINE A, ATGERV (1989) Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differential dextran sulfate magnesium chloride precipitation. *Biochem*. 71:741:746.
 32. BURSTEIN M, SCHOLNICK HR, MORFIN R (1970) Rapid methode for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lip Res*. 11:583-595.
 33. CAI D, YUAN M, FRANTZ DF, MELENDEZ PA, HANSEN L, LEE J, SHOELSON SE (2005) Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- and NF-B. *Nature Medicine*. 11:183-190.
 34. CALUWAERTS S, LAMBIN S, VAN BREE R, PEETERS H (2007) Diet-induced obesity in gravid rats engenders early hyperadiposity in the offspring. *Metabolism Clinical and Experimental*. 56:1431-1438.
 35. CAMPION J, MILAGRO FI, FERNANDEZ D, MARTINEZ JA (2006) Differential gene expression and adiposity reduction induced by ascorbic acid supplementation in a cafeteria model of obesity. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 62:71-80.
 36. CAMPISI J, ANDERSEN JK, KAPAHI P, MELOV S (2011) Cellular senescence: A link between cancer and age-related degenerative disease? *Seminars in Cancer Biology*. 21:354-359.
 37. CASTELL-AUVÍ A, CEDÓ L, PALLARÈS V, BLAY M, ARDÉVOL A, PINENT M (2011) The effects of a cafeteria diet on insulin production and clearance in rats. *Br J Nutr*. 108(7):1155-62.
 38. CATALDI A (2010) Cell responses to oxidative stressors. *Current Pharmaceutical Design*. 16(12):1387-1395.
 39. CHAPMAN MJ, SPOSITO AC (2008) Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacology & Therapeutics*. 117(3):354-373.
 40. CLEMENT K, VIGNES S (2009) Inflammation, adipokines et obésité. *Rev Med Interne*. 30(9):824-832.

41. CHRISTIANSEN E, GARBY L, SORENSEN T(2005) Quantitative analysis of the energy requirements for development of obesity. *J Theor Biol.* 234:99-106.
42. CLARK JE, FORESTI R, GREEN CJ, MOTTERLINI R (2000) Dynamics of haem oxygenase-1 expression and bilirubin production in cellular protection against oxidative stress. *Biochem J.* 348(3):615-619.
43. CODOÑER-FRANCHA P, VALLS-BELLES V, ARILLA-CODOÑERB A, ALONSO-IGLESIAS E (2011) Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research.* 158(6):369-384.
44. COLE GM, FRAUTSCHY SA (2010) DHA May Prevent Age-Related Dementia. *J Nutr.* 140(4):869-874.
45. COLDITZ GA, WILLETT WC, ROTNITZKY A, MANSON JE (1995) Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Annals of Internal Medicine.* 122(7):481-486.
46. COMBE N, BOUE C (2001) Apports alimentaires en acides linoléique et alpha-linolénique d'une population d'Aquitaine. *Oléagineux, corps gras, lipides.* 8(2):118-121.
47. CONSITT LA, BELL JA, HOUMARD JA (2009) Intramuscular lipid metabolism, insulin action, and obesity. *IUBMB Life.* 61(1):47-55.
48. COUTELLE C, IRON A, HIGUERET D, CASSAIGNE A (1992) Optimization of a spectrophotometry assay of total and oxidized blood glutathione: comparison with a fluorimetric method. *Ann Biol Clin.* 50(5):382.
49. KRAEGEN EW, CLARK PW, JENKINSA B, DALEY EA, CHISHOLM DJ, STORLIEN LH (1991) Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. *Diabetes.* 40:1397-1403.
50. CRESCENZO R, BIANCO F., FALCONE I., PRISCO M., LIVERINI G., LOSSA S (2008) Alterations in Hepatic Mitochondrial Compartment in a Model of Obesity and Insulin Resistance. *Obesity.* 16(5):958-954.
51. CRUJEIRAS AB, PARRA MD, RODRIGUEZ MC, MARTINEZ DE MORENTIN BE, MARTINEZ JA (2006) A role for fruit content in energy-restricted diets in improving antioxidant status in obese women during weight loss. *Nutrition.* 22(6):593-599.
52. CURTIS JM, GRIMSRUD PA, WRIGHT WS, XU X, FONCEA RE, GRAHAM DW, BRESTOFF JR, WICZER BM, ILKAYEVA O, CIANFLONE K, MUOIO DE, ARRIAGA EA, BERNLOHR DA(2010) Downregulation of adipose glutathione S-transferase A4 leads to increased protein carbonylation, oxidative Stress, and mitochondrial dysfunction. *Diabetes.* 59(5):1132-1142.
53. CUVELIER C, CABARAUX JF, DUFRASNE I, HORNICK JL, ISTASSE L (2004) Acides gras : nomenclature et sources alimentaires. *Ann Méd. Vét.*148:133-140.
54. DAS UN (2010) A defect in $\Delta 6$ and $\Delta 5$ desaturases may be a factor in the initiation and progression of insulin resistance, the metabolic syndrome and ischemic heart disease in South Asians. *Lipids in Health and Disease.* 9:130-140.
55. DAS UN (2001)Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 17(11-12):953-966.

56. DELATTRE JB, BONNEFONT-ROUSSELOT D (2005) Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Paris : Lavoisier. 281-309.
57. DEL PRATO (1999) Measurement of insulin resistance in vivo. *Drugs*. 58(1):3-6.
58. DEL VALLE LG (2011) Oxidative stress in aging: Theoretical outcomes and clinical evidences in humans. *Biomedicine and aging pathology*. 1:1-7.
59. DESPORT JC, COURATIER P (2002) Stress oxydant et maladies neurodégénératives. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 16(4):253-259.
60. DESPRE'S JP, LEMIEUX I, BERGERON J, PIBAROT P, MATHIEU P, LAROSE E, RODES-CABAU J, BERTRAND OF, POIRIER P (2008) Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.28(6):1039-1049.
61. DESVERGNE B, FEIGE JN, CASALS-CASAS C (2009) PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic? *Molecular and Cellular Endocrinology*. 304(1-2):43-48.
62. DIXON JB(2010) The effect of obesity on health outcomes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 316(2):104-108.
63. DRAPER H, HADLEY M (1990) Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 186:421-431.
64. DUAN SZ, USHER MG, MORTENSEN RM(2009) PPARs: the vasculature, inflammation and hypertension. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*. 18(2):128-133.
65. DUBOIS V, BRETON S, LINDER M, FANNI J, PARMENTIER M (2007) Fatty acid profiles of 80 vegetable oils with regard to their nutritional potential. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 109(7):710-732.
66. DUCROS V, FERRY M, FAURE P, BELIN N, RENVERSEZ J, RUFFIEUX D, FAVIER A (2000) Distribution of selenium in plasma of French women relative to age and selenium status. *Clin Chem*.46:732-733.
67. DUNCAN BB, SCHMIDT MI (2006)The Epidemiology of Low-Grade Chronic Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 8(1):7-17.
68. ELLMAN GL (1959). Tissue sulphhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*.82(1):70-77.
69. ESPOSITO K, MARFELLA R, CIOTOLA M, DI PALO C, GIUGLIANO F, GIUGLIANO G (2004) Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 292:1440-1446.
70. ESPOSITO K, NAPPO F, MARFELLA R, GIUGLIANO G, GIUGLIANO F, CIOTOLA M, QUAGLIARO L, CERIELLO A, GIUGLIANO D(2002)Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. *Circulation*. 106:2067-2072.

71. ESTERBAUER H, STRIEGL G, PUHL H, ROTHENEDER M (1989) Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Radical Research*. 6(1):67-75.
72. ESTRUCH R, MARTINEZ-GONZALEZ MA, CORELLA D, SALAS-SALVADO J, RUIZ-GUTIERREZ V, COVAS MI (2006) Effects of a Mediterranean style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 145:1-11.
73. FAN C, ZIRPOLI H, QI K (2012) N-3 fatty acids modulate adipose tissue inflammation and oxidative stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 16(2):124-132.
74. FEVE B, BASTARD JP, VIDAL H (2006) Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : acquisitions récentes. *Comptes Rendus Biologies*. 329:587-597.
75. FAVIER A (1997) Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Annales de biologie clinique*. 55(1):9-16.
76. FINDEISEN HM, PEARSON KJ, GIZARD F., ZHAO Y, QING H, JONES KL, COHN D, HEYWOOD EB, DE CABO R, BRUEMMER D (2011) Oxidative Stress Accumulates in Adipose Tissue during Aging and Inhibits Adipogenesis. *Plos One*. 6(4):1-10.
77. FLEGAL KM, GRAUBARD BI, WILLIAMSON DF, GAIL MH (2007) Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *Journal of the American Medical Association*. 298(17):2028-2037.
78. FOLCH J, LEESM, SLOANE-STANLEY GH (1957) A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem*. 226:1861-1869.
79. FRAYN KN, COPPACK, SW, FIELDING BA, HUMPHREYS SM (1995) Coordinated regulation of hormone-sensitive lipase and lipoprotein lipase in human adipose tissue in vivo: implications for the control of fat storage and fat mobilization. *Advances in Enzyme Regulation*. 35:163-178.
80. FRIED SK, RUSSELL CD, GRAUSO NL, BROLIN RE (1993) Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. *Journal of Clinical Investigation*. 92:2191-2198.
81. FRIESEN RW, NOVAK EM, HASMAN D, INNIS SM (2007) Relationship of Dimethylglycine, Choline, and Betaine with Oxoproline in Plasma of Pregnant Women and Their Newborn Infants. *J Nutr*. 137(12):2641-2646.
82. FUENTES F, LÓPEZ-MIRANDA J, PÉREZ-MARTÍNEZ P, JIMÉNEZ Y, MARÍN C, GÓMEZ P, FERNÁNDEZ JM, CABALLERO J, DELGADO-LISTA J, PÉREZ-JIMÉNEZ F (2008) Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with α -linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *British Journal of Nutrition*. 100(1):159-165.
83. FULOP T, LARBI A, WITKOWSKI JM, MCELHANEY J, LOEB M, MITNITSKIET A, PAWELEC G (2010) Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology*. 11(5):547-563.
84. FURUKAWA F, FUJITA T, SHIMABUKURO M, IWAKI M, YAMADA Y, NAKAJIMA Y, NAKAYAMA O, MAKISHIMA M, MATSUDA M, SHIMOMURA I

- (2004) Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 114(12):1752-1761.
85. GALASSI A, REYNOLDS K, HE J (2006) Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine.* 119(10):812-819.
 86. GALGANI EO, UAUY RD, AGUIRRE CA, DIAZ EO (2008) Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *British Journal of Nutrition.* 100:471-479.
 87. GALIC S, OAKHILL JS, STEINBERG GR (2010) Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 316:129-139.
 88. GALINIERA A, CARRIERE A, FERNANDEZA Y, CASPAR-BAUGUILA S, PERIQUET B, PERIQUET A, PENICAUDA L, CASTEILLA L (2006) Site specific changes of redox metabolism in adipose tissue of obese Zucker rats. *Febs letters.* 580(27):6391-6398.
 89. GALLI C, CALDER PC (2009) Effects of Fat and Fatty Acid Intake on Inflammatory and Immune Responses: A Critical Review. *Ann Nutr Metab.* 55:123-139.
 90. GERARD-MONNIER D, CHAUDIERE J (1996) Metabolism and antioxidant function of glutathione. *Pathol Biol.* 44:77-85.
 91. GERMAN AJ, RYAN VH, GERMAN AC, WOOD IS, TRAYHURN P (2010) Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *The Veterinary Journal.* 185(1):4-9.
 92. GIBSON RA, MUHLHAUSLER B, MAKRIDES M (2011) Conversion of linoleic acid and alpha-linolenic acid to long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), with a focus on pregnancy, lactation and the first 2 years of life. *Maternal & Child Nutrition.* 7(2):17-26.
 93. GIUGLIANO D, ESPOSITO K (2008) Mediterranean Diet and metabolic diseases. *Curr Opin Lipidol.* 19:63-68.
 94. GHANOTAKIS D, GIARDI MT (2011) Integrated plant Biotechnologies applied to safer and healthier food production: The Nutra-Snack manufacturing chain. *Trends in food science and technology.* 22:353-366.
 95. GHEDIRA K (2008) L'olivier. *Phytothérapie.* 6(2):83-89.
 96. GOLAY A (1998) Rôle des graisses alimentaires dans le développement de l'obésité : Obésité et lipides. *Oléagineux, corps gras, lipides.* 5(3):205-207.
 97. GOLUB N, GEBA D, MOUSA MA, WILLIAMS G, BLOCK RC (2011) Greasing the wheels of managing overweight and obesity with omega-3 fatty acids. *Medical Hypotheses.* 77(11): 1114-1120.
 98. GONZALEZ-GAY MA, DE MATIAS JM, GONZALEZ-JUANATEY C, GARCIA-PORRUA C, SANCHEZ-ANDRADE A, MARTIN J, LLORCA J (2006) Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 24:83-86.

- 99.** GOOSSENS GH (2008) The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology & Behavior*. 94(2):206-218.
- 100.** GREGOIRE FM (2001) Adipocyte Differentiation: From Fibroblast to Endocrine Cell. *Exp Biol Med*. 226(11):997-1002.
- 101.** GRIMM M, KUCHENBECKER G, GRÖSGEN S, BURG V, HUNSDÖRFER B, ROTHHAAR TL, FRIESS P, DE WILDE MC, BROERSEN LM, PENKE B, PÉTER M, VÍGH L, GRIMM HS, HARTMANN T (2011) Docosahexaenoic Acid Reduces Amyloid β Production via Multiple Pleiotropic Mechanisms. *The Journal of Biological Chemistry*. 286:14028-1403.
- 102.** GRUNDY SM, HANSEN B, SMITH SC, CLEEMAN JI, KAH RA (2004) Clinical Management of Metabolic Syndrome. *Circulation*. 109:551-556.
- 103.** HERMIER D, HUNEAU JF, TOME D, MARIOTTI F (2010) Évaluation de l'intérêt nutritionnel d'isolats de protéines de colza chez le rat et l'Homme : application à la prévention du syndrome métabolique. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*. (17)5:325-332.
- 104.** HASHIMOTO M, HOSSAIN S (2011) Neuroprotective and Ameliorative Actions of Polyunsaturated Fatty Acids Against Neuronal Diseases: Beneficial Effect of Docosahexaenoic Acid on Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *Journal of Pharmacological Sciences*. 116(2):150-162.
- 105.** HARMAND (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*. 11(3):298-300.
- 106.** HAYFLICK L (1985) Theories of biological aging. *Exp Gerontol*. 20:145-159.
- 107.** HAYES KC (2000) Dietary fatty acids, cholesterol, and lipoprotein profile. *Br J Nutr*. 84:397-399.
- 108.** HEBUTERNE X, BERMON S, SCHNEIDER SM (2001) Ageing and muscle: the effects of malnutrition, re-nutrition, and physical exercise. *Curr Opin Clin Nutr Met Care*. 4(4):295-300.
- 109.** HERCBERG S, CHAT-YUNG S, CHAULIAC M (2008) The French National Nutrition and Health Program: 2001–2006–2010. *International Journal of Public Health*. 53(2):68-77.
- 110.** HIGDON JV, FREI B (2003) Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 23(3):365-367.
- 111.** HIROSUMI J, TUNCMAN G, CHANG L, GÖRGÜN CZ, UYSAL KT, MAEDA K, KARIN M, HOTAMISLIGIL GS (2002) A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 420(6913):333-336.
- 112.** HORVATH TL (2005) The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nature neuroscience*. 8(5):561-565.
- 113.** HU FB, LI TY, COLDITZ GA, WILLETT WC, MANSON JE (2003) Television Watching and Other Sedentary Behaviors in Relation to Risk of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *JAMA*. 289(14):1785-1791.

- 114.**HUANG CL, SUMPIO BE(2008) Olive oil, the mediterranean diet, and cardiovascular health. *Am Coll Surg.* 207:407-416.
- 115.**HUSSEIN O, GROSOVSKI M, LASRI E, SVALB S, RAVID U, ASSY N(2007) Monounsaturated fat decreases hepatic lipid content in nonalcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol.* 13(3):361-368.
- 116.**IKONEN E (2008) Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 9:125-138.
- 117.**JONES BH, MAHER MA, BANZ WJ, ZEMEL MB, WHELAN J, SMITH PJ, MOUSTAID N (1996) Adipose tissue stearoyl-CoA desaturase mRNA is increased by obesity and decreased by polyunsaturated fatty acids. *AJP- Endo.* 271(1):44-49.
- 118.**JUNG UJ, TORREJON C, TIGHE AP, DECKELBAUM RJ (2008) N-3 Fatty acids and cardiovascular disease: mechanisms underlying beneficial effects. *Am J Clin Nutr.* 87(6):2003-2009.
- 119.**JUNQUEIRA V, BARROS S, CHAN S, RODRIGUES L, GIAVAROT L, ABUD R, DEUCHER G (2004) Aging and oxidative stress. *Mol Aspects Med.* 25:5-16.
- 120.**KABBAJ M, YOSHIDA S, NUMACHI Y, MATSUOKA H, DEVINE DP, SATO M (2003)Methamphetamine differentially regulates hippocampal glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNAs in Fischer and Lewis rats.*Molecular Brain Research.* 117(1):8-14.
- 121.**KALUPAHANA NS, MASSIERA F, QUIGNARD-BOULANGE A, AILHAUD G, VOY BH, WASSERMAN DH, MOU STAID MOUSSAN (2012) Overproduction of Angiotensinogen from Adipose Tissue Induces Adipose Inflammation, Glucose Intolerance, and Insulin Resistance. *Obesity.* 20(1):48-56.
- 122.**KASDALLAH-GRISSA A, NAKBI A, KOUBAA N, EL-FAZAÂ S, GHARBI N, CAMOUN A, HAMMAMI M (2008) Dietary virgin olive oil protects against lipid peroxidation and improves antioxidant status in the liver of rats chronically exposed to ethanol. *Nutrition research.* 28(7):472–479.
- 123.**KEANEY JF, LARSON MG, VASAN RS, WILSON PWF, LIPINSKA I, COREY D, MASSARO JM, SUTHERLAND P, VITA JA, BENJAMIN EJ (2003) Obesity and systemic oxidative stress:clinical correlates of oxidative stress in the framingham study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 23:434-439.
- 124.**KELISHADI R, HASHEMI M, MOHAMMADIFARD N, ASGARY S, KHAVARIAN N (2008) Association of Changes in Oxidative and Proinflammatory States with Changes in Vascular Function after a Lifestyle Modification Trial Among Obese Children. *Clinical Chemistry.* 54:1147-1153.
- 125.**KERN A (1997) Potential Role of TNF α and Lipoprotein Lipase as Candidate Genes for Obesity. *J Nutr.* 127(9):1917-1922.
- 126.**KERN A, BEHL C (2009)The unsolved relationship of brain aging and late-onset Alzheimer disease. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1790:1124-1132.
- 127.**KHLAT M, JUSOT F, VILLE I (2009) Social origins, early hardship and obesity: A strong association in women, but not in men? *Social Science & Medicine.* 68:1692-1699.

128. KIESS W, PITZOLD S, TOPFER M, GARTEN A, BLUHER S, KAPELLEN T, KORNER A (2008) Adipocytes and adipose tissue. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 22(1):135-153.
129. KIKUCHI S, RAINWATER DL, KOLATTUKUDY PE (1992) Purification and characterization of an unusually large fatty acid synthase from *Mycobacterium tuberculosis* var. *bovis* BCG. *Arch. Biochem. Biophys.* 295:318-326.
130. KIM JK, KIM YJ, FILLMORE JJ, CHEN Y, MOORE I, LEE J, YUAN M, LI ZW, KARIN M, PERRET P, SHOELSON SE, SHULMAN J (2001) Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest*. 108(3):437-446.
131. KIM W, MCMURRAY DN, CHAPKIN RS (2010) N-3 polyunsaturated fatty acids—physiological relevance of dose. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 82:155-158.
132. KIM YJ, YOKOZAWA T, CHUNG HY (2005) Suppression of oxidative stress in aging NZB/NZW mice: Effect of fish oil feeding on hepatic antioxidant status and guanidino compounds. *Free Radical Research*. 39(10):1101-1110.
133. KOHEN R, NISKA A (2002) Invited Review: Oxidation of Biological Systems: Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for Their Quantification. *Toxicol Pathol*. 30(6):620-650.
134. KOHRINGA LL, RINGELBERGA DB, DEVEREUX R, STAHL C DA, MITTELMANA MW, WHITE DC (1994) Comparison of phylogenetic relationships based on phospholipid fatty acid profiles and ribosomal RNA sequence similarities among dissimilatory sulfate-reducing bacteria. *FEMS Microbiology Letters*. 119(3): 303-308.
135. KOKRASHVILI Z, MOSINGER B, MARGOLSKEE RF (2009) Taste signaling elements expressed in gut entero-endocrine cells regulate nutrient-responsive secretion of gut hormones. *Am J Clin Nutr*. 90(3):822-825.
136. KOPELMAN PG (2000) Obesity as a medical problem. *Nature*. 404:635-643.
137. KOTANI S, SAKAGUCHI E, WARASHINA S, MATSUKAWA N, ISHIKURA Y, KISO Y, SAKAKIBARA M, YOSHIMOTO T, GUO J, YAMASHIMA T (2006) Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neuroscience Research*. 56(2):159-164.
138. KRATZ M, CALLAHAN HS, YANG PY, MATTHYS CC, WEIGLE DS (2009) Dietary n-3-polyunsaturated fatty acids and energy balance in overweight or moderately obese men and women: a randomized controlled trial. *Nutrition & Metabolism*. 6:24.
139. KREGEL KC, ZHANG HJ (2007) An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *AJP - Regul Physiol*. 292(1):18-36.
140. KRUGER MC, COETZEE M, HAAG M, WEILER H (2010) Long-chain polyunsaturated fatty acids: Selected mechanisms of action on bone. *Progress in Lipid Research*. 49(4):438-449.
141. LAGO R, GOMEZ R, LAGO F, GOMEZ-RINO J, GUALILLO O (2008) Leptin beyond body weight regulation—Current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cellular Immunology*. 252:139-145.

- 142.**LAUGERETTE F, VORS C, GELOEN A, CHAUVIN MA, SOULAGE C, LAMBERT-PORCHERON S, PERETTI N, ALLIGIER M, BURCELIN R, LAVILLE M, VIDAL H, MICHALSKI MC (2011) Emulsified lipids increase endotoxemia: Possible role in early postprandial low-grade inflammation. *J Nutr Biochem.* 22(1):53-59.
- 143.**LAVECCHIA C (2004) Mediterranean Diet and cancer. *Public Health Nutr.* 7:965-968.
- 144.**LAZAR ME (2005) How Obesity Causes Diabetes: Not a Tall Tale. *Science.* 307 (5708):373-375.
- 145.**LECERF JM (2008) L'obésité nutritionnelle. *Obésité.* 3(3):97-98.
- 146.**LEE MS, KIM CT, KIM Y (2009) Green Tea (–)–Epigallocatechin-3-Gallate Reduces Body Weight with Regulation of Multiple Genes Expression in Adipose Tissue of Diet-Induced Obese Mice. *Ann Nutr Metab.* 54:151-157.
- 147.**LEGRAND P (2007) Les acides gras : structures, fonctions, apports nutritionnels conseillés. *Cah Nutr Diét.*42(1):1-12.
- 148.**LEONETTI F, CAPOCCIA D, COCCIA F, CASELLA G, BAGLIO G, PARADISO F, ABBATINI F, LOSSA A, SORICELLI E, BASSO N (2012) Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Other Comorbidities. *Arch Surg.*147(8):694-700.
- 149.**LEVINE RL, GARLAND D, OLIVER CN, CLIMENT I, LENZ AG, AHN BW, SHALTIEL S, STADTMAN ER (1990) Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 186:464-478.
- 150.**LI ZZ, BERK M, MCINTYRE TM, FELDSTEIN AE (2009) Hepatic lipid partitioning and liver damage in nonalcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem.* 284(9):5637-5644.
- 151.**LIJ, PIRCHER PC, SCHULMAN IG, WESTIN SK (2005) Regulation of complement C3 expression by the bile acid receptor FXR. *J Biol Chem.* 280:7427–7434.
- 152.**LI Z, WANG P, MIAO C(2011) Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 38(12):888-896.
- 153.**LIAO FH, LIOU TH, CHIU WC, SHIEH MJ, CHIEN YW (2010) Differential effects of high MUFA with high or low P/S ratio (polyunsaturated to saturated fatty acids) on improving hepatic lipolytic enzymes and mediating PPAR γ related with lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase of white adipose tissue in diet-induced obese hamster. *International Journal of Obesity.* 34:1608-1617.
- 154.**LOMBARD YB, CHICCO AG (2006) Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 17(1):1-13.
- 155.**LOMBARDO YB, HEIN G, CHICCO A (2007) Metabolic Syndrome: Effects of n-3 PUFAs on a Model of Dyslipidemia, Insulin Resistance and Adiposity. *Lipids.* 42(5): 427-437.
- 156.**LOPEZ S, BERMUDEZ B, ORTEGA A, VARELA LM, PACHECO YM, VILLAR J, ABIA R, MURIANA FJG(2011) Effects of meals rich in either monounsaturated or saturated fat on lipid concentrations and on insulin secretion and action in subjects with high fasting triglyceride concentrations. *Am J Clin Nutr.* 93(3):494-499.

- 157.** LOPEZ S, BERMUDEZ B, PACHECO YM, VILLAR J, ABIA R, MURIANA FJ (2008) Distinctive postprandial modulation of beta cell function and insulin sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 88:638-644.
- 158.** LÓPEZ-MIRANDA J, PÉREZ-JIMÉNEZ F, ROS E, DE CATERINA R, BADIMÓN L, COVAS MI, ESCRICH E, ORDOVÁS JM, SORIGUER F, ABIÁ R, et al. (2010) Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaen and Cordoba (Spain) (2008) *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases.* 20(4):284-294.
- 159.** LORET-LINARES C, GREENFIELD JR, CZERNICHOW S (2008) Effect of weight-reducing agents on glycemic parameters and progression to Type 2 diabetes: a review. *Diabetic Medicine.* 25(10):1142-1150.
- 160.** LOUGHEED M, STEINBRECHER UP (1996) Mechanism of Uptake of Copper-oxidized Low Density Lipoprotein in Macrophages Is Dependent on Its Extent of Oxidation. *The Journal of Biological Chemistry.* 271:11798-11805.
- 161.** LOW S, CHEW CHIN M, DEURENBERG-YAP M (2009) Review on epidemic of obesity. *Ann Acad Med Singapore.* 38:57-65.
- 162.** LOWRY OH, ROSEBROUGH NJ, FARR AL, RANDALL RJ (1951) Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 193:265-275.
- 163.** LUCERO D, ZAGO V, LÓPEZ GI, GRAFFIGNA M, FAINBOIM H, MIKSZTOWICZ V, MEROÑO T, BELLI S, LEVALLE O, WIKINSKI R, BRITES F, BERG G, SCHREIER L (2011) Pro-inflammatory and atherogenic circulating factors in non-alcoholic fatty liver disease associated to metabolic syndrome. *Clinica Chimica Acta.* 412(1-2):143-147.
- 164.** LUGOGO NJ, BAPPANAD D, KRAFT M (2011) Obesity, metabolic dysregulation and oxidative stress in asthma. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1810:1120-1126.
- 165.** LUIS-SYLVESTRE J, GIACHETTI I, LE MAGNEN J (1984) Sensory versus dietary factors in cafeteria-induced overweight. *Physiol Behav.* 32(6):901-905.
- 166.** LUTSEY PL, STEFFEN LM, STEVENS J (2008) Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation.* 117:754-761.
- 167.** MADRAZO JA, KELLY DP (2008) The PPAR trio: Regulators of myocardial energy metabolism in health and disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 44:968-975.
- 168.** MAGKOS F, MOHAMMED BS, MITTENDORFER B (2009) Plasma Lipid Transfer Enzymes in Non-Diabetic Lean and Obese Men and Women. *Lipids.* 44(5):459-464.
- 169.** MALMSTROM R, PACKARD CJ, WATSON TDG, RANNIKKO S, CASLAKE M (1997) Metabolic basis of hypotriglyceridemic effects of insulin in normal men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17:1454-146.
- 170.** MANTENA SK, VAUGHN DP, ANDRINGA KK, ECCLESTON HB, KING AL, ABRAMS GA, DOELLER JE, KRAUS DW, DARLEY-USMAR VM, BAILEY SM (2009) High fat diet induces dysregulation of hepatic oxygen gradients and mitochondrial function in vivo. *Biochem J.* 417(1):183-193.

171. MARTINEZ-GONZALEZ MA, DE LA FUENTE-ARRILLAGA C, NUNEZCORDOBA JM, BASTERRA-GORTARI FJ, BEUNZA JJ, VAZQUEZ Z (2008) Adherence to Mediterranean Diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 336:1348-1351.
172. MATHE D, SEROUGNE C, FERZOU J, LECUYER B (1991) Lipolytic activities in rats fed a sucrose-rich diet supplemented with either cystine or cholesterol: relationships with lipoprotein profiles. *Ann Nutr Metab*. 35:165-173.
173. MAURY E, BRICHARD SM (2010) Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1(15):1-16.
174. MAYNE ST (2003) Antioxidant Nutrients and Chronic Disease: Use of Biomarkers of Exposure and Oxidative Stress Status in Epidemiologic Research. *J Nutr*. 133(3):933 - 940.
175. MERZOUK H, KHAN NA (2003) Implication of lipids in macrosomia of diabetic pregnancy: can n-3 polyunsaturated fatty acids exert beneficial effects? *Clinical Science*. 105:519-529.
176. MERZOUK SA, SAKER M, BRIKSI-REGUIG K, SOULIMANE N, MERZOUK H, GUERMOUCHE B, BERROUIGUET AY, HICHAMI A, NARCE M, KHAN NA (2008) N-3 polyunsaturated fatty acids modulate in-vitro T cell function in type I diabetic patients. *Lipids*. 43(6):485-497.
177. MILAGRO FI, CAMPIÓN J, MARTÍNEZ JA (2006) Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress. *Obesity*. 14(7):1118-1123.
178. MIRCEA CN, LUJAN ME, PIERSON RA (2007) Metabolic fuel and clinical implications for female reproduction. *J Obstet Gynaecol Can*. 29:887-902.
179. MIRET S, SAIZ MP, MITJAVILA MT (2007) Effects of fish oil- and olive oil-rich diets on iron metabolism and oxidative stress in the rat. *British Journal of Nutrition*. 89:11-18.
180. MITTENDORFER B, PATTERSON BW, KLEIN S (2003) Effects of sex and obesity on basal VLDL-triacylglycerol kinetics. *Am J Clin Nutr*. 77:573-579.
181. MITCHELL GA (2009) Genetics, physiology and perinatal influences in childhood obesity: view from the Chair. *Int J Obes*. 33(1):41-47.
182. MOKDAD AH, FORD S, BOWMAN BA, DIETZ WH, VINICOR F, BALES VS, MARKS JS (2003) Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA*. 289(1):76-79.
183. MORGADO N, RIGOTTI A, VALENZUELA A (2005) Comparative effect of fish oil feeding and other dietary fatty acids on plasma lipoproteins, biliary lipids, and hepatic expression of proteins involved in reverse cholesterol transport in the rat. *Annals of nutrition and metabolism*. 49(6):397-406.
184. MORENOJJ (2001) Effect of olive oil minor components on oxidative stress and arachidonic acid mobilization and metabolism by macrophages RAW 264.7. *Free Radical Biology and Medicine*. 35(9):1073-1081.

- 185.**MORENO JJ, MITJAVILA MT (2003)The degree of unsaturation of dietary fatty acids and the development of atherosclerosis. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 14(4):182-195.
- 186.**MOSKOVITZ J, YIM M, CHOCK P (2002) Free radicals and disease. *Arch Biochem Biophys.* 397:354-359.
- 187.**MOULIN P, BERTHEZENE F (1996) Dyslipoprotéinémie et insulino-résistance lors de l'obésité = Dyslipoproteinemia and insulin resistance in obesity. *Cahiers de nutrition et de diététique.* 31(2):109-118.
- 188.**MOZAFFARIAN D, RIMM B (2006) Fish intake, contaminants, and human health evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 296(15):1885-1899.
- 189.**MOZAFFARIAN D, MARFISI R, LEVANTESI G, SILLETTA MG, TAVAZZI L, TOGNONI G (2007) Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet.* 370:667-675.
- 190.**MÜNZBERG H (2010) Leptin-signaling pathways and leptin resistance. *Forum of Nutrition.* 63:123-132.
- 191.**MYERS MG, HEYMSELD SB, HAFT C, KAHN BB, LAUGHLIN M, LEIBEL RL, TSCHOP MH, YANOVSKI JA(2012) Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance. *Cell Metabolism.* 15:150-156.
- 192.**MYERS MG, LEIBEL RL, SEELEY RJ, SCHWARTZ MW (2010) Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends in Endocrinology & Metabolism.*21(11):643-651.
- 193.**NABBEN M, HOEKS J (2008)Mitochondrial uncoupling protein 3 and its role in cardiac- and skeletal muscle metabolism. *Physiology & Behavior.* 94(2):259-269.
- 194.**NAKATANI Y, KANETO H, KAWAMORI D, HATAZAKI M, MIYATSUKA T, MATSUOKA T, KAJIMOTO Y, MATSUHISA M, YAMASAKI Y, HORI M (2004) Modulation of the JNK pathway in liver affects insulin resistance status. *J Biol Chem.* 279:45803-45809.
- 195.**NOWOSSADECK E(2012) Population aging and hospitalization for chronic disease in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 109(9):151-157.
- 196.**O'DONNELL VB, MASKREY B, TAYLOR GW (2009) Eicosanoids: generation and detection in mammalian cells. *Lipid Signaling Protocols.* 462:1-19.
- 197.**OISHI K, OHKURA N, WAKABAYASHI M, SHIRAI H, SATO K, MATSUDA J, ATSUMI G, ISHIDA N(2006) CLOCK is involved in obesity-induced disordered fibrinolysis in ob/ob mice by regulating PAI-1 gene expression. *JThromb Haemost.* 4:1774-1780.
- 198.**OOMAH BD, MAZZA G (2000) Health benefits of phytochemicals from selected Canadian crops. *Trends in Food Science & Technology.* 10(6-7):193-198.
- 199.**OOSTERVEER MH, KOOLMAN AH, DE BOER PT, BOS T, BLEEKER A, VAN DIJK TH, BLOKS VW, KUIPERS F, SAUER PJ, VAN DIJK G (2011) Resistance to

diet-induced adiposity in cannabinoid receptor-1 deficient mice is not due to impaired adipocyte function. *Nutr Metab.* 8:93.

200. OSTER T, PILLOT T (2010) Docosahexaenoic acid and synaptic protection in Alzheimer's disease mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids.* 1801(8):779-798.
201. OUCHI N, WALSH K (2007) Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta.* 380:24-30.
202. PAN DA, HULBERT AJ, STORLIEN LH (1994) dietary fats, membrane phospholipids and obesity. *J Nutr.* 124(9):1555-1565.
203. PANAGIOTAKOS D, PITSAVOS C, CHRYSOHOOU C, PALLIOU K, LENTZAS I, SKOUMAS I (2008) Dietary patterns and 5-year incidence of cardiovascular disease: a multivariate analysis of the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 19(4):253-263.
204. PANIAGUA JA, GALLEGO DE LA SACRISTANA A, ROMERO I, VIDALPUIG A, LATRE JM, SANCHEZ E (2007) Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care.* 30:1717-1723.
205. PATUREAU MP, LESOURD B, BONNEFOY M, COPLO C (1999) Apports protéiques chez le sujet âgé. *Médecine et nutrition.* 35(2):53-56.
206. PEELMAN F, VANDEKERCKHOVE J, ROSSENEU M (2000) Structure and function of lecithin cholesterol acyl transferase: new insights from structural predictions and animal models. *Curr Opin Lipidol.* 2:155-160.
207. PEREIRA SL, HUANG YS, BOBIK EG, KINNEY AJ, STECCA KL, PACKER JC, MUKERJI P (2004) A novel ω -3 fatty acid desaturase involved in the biosynthesis of eicosapentaenoic acid. *Biochem J.* 378:665-671.
208. PEREZ-MARTINEZ P, LOPEZ-MIRANDA J, BLANCO-COLIO L, BELLIDO C, JIMENEZ Y, MORENO JA (2007) The chronic intake of a mediterranean diet enriched in virgin olive oil, decreases nuclear transcription factor kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Atherosclerosis.* 194:141-146.
209. PETROPOULOS I, CONCONI M, WANG X, HOENEL B, BREGEGERE F, MILNER Y, FRIGUET B (2000) Increase of oxidatively modified protein is associated with a decrease of proteasome activity and content in aging epidermal cells. *J Gerontol Biol Sci Med.* 55:220-227.
210. PONT F, DUVILLARD L, FLORENTIN E, GAMBERT P, VERGÈS B (2002) Kinetic Abnormalities of ApoB-Containing Lipoproteins in Insulin-Resistant Women With Abdominal Obesity. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology.* 22:1726-1732.
211. POPKIN BM, PAERATAKUL S, ZHAI F, GE K (1995) A Review of Dietary and Environmental Correlates of Obesity with Emphasis on Developing Countries. *Obesity Research.* 3(2):145-153.
212. PORSGAARD T, HOY C (2000) Lymphatic transport in rats of several dietary fats differing in fatty acid profile and triacylglycerol structure. *J Nutr.* 130:1619-1624.

- 213.**POU MK, MASSARO JM, HOFFMANN U, VASAN RS, MAUROVICH-HORVAT P, LARSON MG, KEANEY JF, MEIGS JB, LIPINSKA I, KATHIRESAN S, MURABITO JM, O'DONNELL CJ, BENJAMIN EJ, FOX CS (2007) Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 116:1234-1241.
- 214.**POUBELLE P, CHAINTREUIL J, BENSADOUN J, BLOTMAN F, SIMON L, CRASTES DE PAULET A (1982) Plasma lipoperoxides and aging. Critical assessment of the thiobarbituric acid method for the measurement of lipoperoxides and malondialdehyde. *Biomed Pharmacother*.36:164-166.
- 215.**POUDYAL H, PANCHAL SK, DIWAN V, BROWN L (2011) Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: Effects and emerging mechanisms of action. *Progress in Lipid Research*. 50:372-387.
- 216.**PREISS-LANDL K, ZIMMERMANN R, HÄMMERLE G, ZECHNER(2002) Lipoprotein lipase: the regulation of tissue specific expression and its role in lipid and energy metabolism. *Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins*. 13(5): 471-481.
- 217.**PUCA AA, ANDREW P, NOVELLI V, ANSEMI CV, SOMALVICO F, CIRILLO NA, CHATGILIALOGLU C, FERRERI C (2008) Fatty acid profile of erythrocyte membranes as possible biomarker of longevity. *Rejuvenation Research*. 11(1):63-72.
- 218.**QUILES JL, OCHOA JJ, RAMIREZ-TORTOSA MC, HUERTAS JR, MATAIX J (2006) Age-related mitochondrial DNA deletion in rat liver depends on dietary fat unsaturation. *J Gerontol Biol Sci Med*. 61:107-114.
- 219.**RABEC C, RAMOS PDL, VEALE D (2011) Respiratory complications of obesity. *Archivos de Bronconeumología*. 47(5):252-261.
- 220.**RAMIREZ R, AMATE L, GIL A (2001) Absorption and distribution of dietary fatty acids from different sources. *Early Human Development*. 65(2):95-101.
- 221.**RAMOS LF, SHINTANI A, IKIZLER TA, HIMMELFARB J (2008) Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol*. 19(3):593-599.
- 222.**RAY A, CLEARY MP (2012) Obesity and breast cancer: A clinical biochemistry perspective. *Clinical Biochemistry*. 45(3):189-197.
- 223.**REAVEN PD, WITZTUM JL(1996) Oxidized low density lipoproteins in atherogenesis: role of dietary modification. *Annu Rev Nutr*. 16:51-71.
- 224.**REUTER TY (2007) Diet-induced models for obesity and type 2 diabetes. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 4(1):3-8.
- 225.**RICCARDI G, GIACCO R, RIVELLESE AA (2004) Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 23:447-456.
- 226.**ROE JH, KUETHER CA (1943) The determination of ascorbic acid in whole blood urine through the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivatives of dehydroascorbic acid. *JBiolChem*.147: 399-407.

- 227.ROHNER-JEANRENAUD F, JEANRENAUD B (1996) The discovery of leptin and its impact in the understanding of obesity. *Eur J Endocrinol.* 135:649-650.
- 228.ROKLING-ANDERSEN MH, RUSTAN AC, WENSAAS AJ, KAALHUS O, WERGEDAHL H, RØST TH, JENSEN J, GRAFF BA, CAESAR RC, DREVON CA (2009) Marine n-3 fatty acids promote size reduction of visceral adipose depots, without altering body weight and composition, in male Wistar rats fed a high-fat diet. *British Journal of Nutrition.* 102:995-1006.
- 229.ROMAGUERA D, NORAT T, MOUW T, MAY AM, BAMIA C, SLIMANI N (2009) Adherence to the Mediterranean Diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. *J Nutr.* 139:1728-1737.
- 230.ROTHWELL NJ, STOCK MJ (1988)The cafeteria diet as a tool for studies of thermogenesis. *J Nutr.* 118(8):925-928.
- 231.ROUSSEL MA, FERRY M (2002) Stress oxydant et vieillissement. *Nutrition Clinique et Métabolisme.*16(4):285-291.
- 232.RUGGIERO C, EHRENSHAFT M, CLELAND E, STADLER K (2011) High-fat diet induces an initial adaptation of mitochondrial bioenergetics in the kidney despite evident oxidative stress and mitochondrial ROS production. *Endo.* 300(6):1047-1058.
- 233.RUIZ-GUTIERREZ V, VASQUEZ CM, SANTA-MARIA C (2001) Liver lipid composition and antioxidant enzyme activities of spontaneously hypertensive rats after ingestion of dietary fats (Fish, Olive and High-Oleic Sunflower Oils). *Bioscience Reports.* 21(3):271-285.
- 234.RUSTAN AC, DREVON CA (1989) Eicosapentaenoic acid inhibits hepatic production of very low density lipoprotein. *J Intern Med Suppl.* 731:31-38.
- 235.SAIDPOUR A, ZAHEDIASL S, KIMIAGAR M, VAFA M, GHASEMI A, ABADI A, DANESHPOUR MS, ZARKESH M (2011) Fish oil and olive oil can modify insulin resistance and plasma desacyl-ghrelin in rats. *J Res Med Sci.*16(7):862-871.
- 236.SAELY CH, GEIGER K, DREXEL H (2012) Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology.* 58(1):15-23.
- 237.SAIDPOUR A, ZAHEDIASL S, KIMIAGAR M, VAFA M, GHASEMI A, ABADI A, DANESHPOUR MS, ARKESH M (2011) Fish oil and olive oil can modify insulin resistance and plasma desacyl-ghrelin in rats. *J Res Med Sci.* 16(7):862-871.
- 238.SAMANE S, CHRISTON R, DOMBROSKY L, TURCOTTE S, CHARROUF Z, LAVIGNE C, LEVY E, BACHELARD E, AMAROUCHE H, MARETTE A, HADDAD PS (2009) Fish oil and argan oil intake differently modulate insulin resistance and glucose intolerance in a rat model of dietary-induced obesity. *Metabolism.* 58(7):909-919.
- 239.SAMARA A, HERBETH B, AUBERT B, BERRAHMOUNE H, FUMER F, SIEST G, VISVIKIS-SIEST S (2010) Sex-dependent Associations of Leptin With Metabolic Syndrome-related Variables: The Stanislas Study. *Obesity.* 18(1):196-201.
- 240.SCHMUCK A, ROUSSEL A, ARNAUD J, FAVIER A, FRANCO A (1996) Analyzed dietary intakes, plasma concentrations of zinc, copper, and selenium, and related antioxidant enzyme activities in hospitalized elderly women. *J Am Coll Nutr.*15:462-468.

241. SCHRAUWEN P, HESSELINK MKC (2004) Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in Type 2 diabetes. *Diabetes*. 53(6):1412-1417.
242. SCHRÖDER H, MARRUGAT J, VILA J, COVAS MI, ELOSUA R (2004) Adherence to the traditional Mediterranean diet is inversely associated with Body Mass Index and obesity in a Spanish population. *J Nutr*. 134(12):3355-3361.
243. SCHWARTZ GJ, FU J, ASTARITA G, LI X, GAETANI S, CAMPOLONGO P, CUOMO V, PIOMELLI D (2008) The Lipid Messenger OEA Links Dietary Fat Intake to Satiety. *Cell metabolism*. 8(4):281-288.
244. SEDELNIKOVA OA, REDON CE, DICKEY JS, NAKAMURA AJ, GEORGAKILAS AJ, BONNERA WM (2011) Role of oxidatively induced DNA lesions in human pathogenesis. *Mutat Res*. 704(1-3):152-159.
245. SEMMLER C, ASHCROFT J, VAN JAARVELD CHM, CARNELL S, WARDLE J (2009) Development of overweight in children in relation to parental weight and socioeconomic status. *Obesity*. 17(4):814-820.
246. SHAI I, SCHWARZFUCHS D, HENKIN Y, SHAHAR DR, WITKOW S, GREENBERG I (2008) Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 359:229-241.
247. SHIN MJ, LEE JH, JANG Y, PARK E, OH J, CHUNG JH, CHUNG N (2006) Insulin resistance, adipokines, and oxidative stress in nondiabetic, hypercholesterolemic patients: leptin as an 8-epi-prostaglandin F₂α. *Metabolism Clinical and Experimental*. 55:918-922.
248. SINGER P, BERGER I, MORITZ V (1990) N-6 and N-3 PUFA in liver lipids, thromboxane formation and blood pressure from SHR during diets supplemented with evening primrose, sunflowerseed or fish oil. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 39:207-211.
249. SIRI-TARINO PW, SUN Q, HU FB, KRAUSS RM (2010) Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 91(3):502-509.
250. SIRTORI CR, GALLI C (2002) Polyunsaturated fatty acids in biology and disease: N-3 fatty acids and diabetes. *Biomedical pharmacotherapy*. 56:397-406.
251. SLOVER HT, LANZA E (1979) Quantitative analysis of food fatty acids by capillary gas chromatography. *J Am Oil Chem Soc*. 56:933-943.
252. SOZMEN B, DELEN Y, GIRGIN FK, SOZMEN EY (1999) Catalase and paraoxonase in hypertensive type 2 diabetes mellitus: Correlation with glycemic control. *Clin Biochem*. 32:423-427.
253. SPIEGELMAN BM, FLIER JS (2001) Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*. 104(4): 531-543.
254. STEFANOVIĆ A, KOTUR-STEVIĆ J, SPASIĆ S, BOGAVAC-STANOJEVIĆ A, BUJISIĆ N (2008) The influence of obesity on the oxidative stress status and the concentration of leptin in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 79(1):156-163.

255. STILLWELLA W, WASSALL SR (2003) Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chemistry and Physics of Lipids*. 126(1):1-27.
256. STORLIEN LH, JENKINS AB, CHISHOLM DJ, PASCOE WS, KRAEGEN EW (1991) Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats: relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipids. *Diabetes*. 40:280-289.
257. ST-PIERRE J, TREMBLAY ML (2012) Modulation of leptin resistance by protein tyrosine phosphatases. *Cell metabolism*. 15(3):292-297.
258. STRACZKOWSKI M, KOWALSKA I (2008) Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism - Clinical and Experimental*. 57(11):1539-1544.
259. STRATFORD S, HOEHN KL, LIU F, SUMMERS SA (2004) Regulation of insulin action by ceramide dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of akt/protein kinase B. *The Journal of Biological Chemistry*. 279:36608-36615.
260. STYSKAL JJ, VAN REMMEN HH, RICHARDSON AA, SALMON AB (2012) Oxidative stress and diabetes: What can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free Radical Biology and Medicine*. 52(1):46-58.
261. SUBBAIAH PV, SUBRAMANIAN VS, LIU M (1998) Trans unsaturated fatty acids inhibit lecithin: cholesterol acyltransferase and alter its positional specificity. *Journal of Lipid Research*. 39:1438-1447.
262. SUBRAMANIAN S, CHAIT A (2012) Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 1821(5):819-825.
263. SZOKE E, SHRAYYEF MZ, MESSING S, WOERLE HJ, VAN HAEFTEN TW, MEYER C, MITRAKOU A, PIMENTA W, GERICH JE (2007) Effect of aging on glucose homeostasis accelerated deterioration of β -cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 31(3):539-543.
264. TASKINEN MR (1992) Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes*. 41(2):12-17.
265. TAYLOR F (1985) Flow-through pH-stat method for lipase activity. *Analytical Biochemistry*. 148:149-153.
266. THIEBAULD CM, SPRUMONT P (2005) Le sport après 50 ans. *De boeck*. 2:150-154.
267. THOMAS DR (2007) Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clinical Nutrition*. 26(4):389-399.
268. TIETZ NW, ASTLES JR, SHUEY DF (1989) Lipase activity measured in serum by a continuous-monitoring pH-stat technique_ an update. *Clin chem*. 35(1688-1693).
269. TRAYHURN P, WOOD IS (2005) Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochemical Society Transactions*. 33:1078-1081.
270. TRICHOPOULOU A, DILIS V (2007) Olive oil and longevity. *Mol Nutr Food Res*. 51:1275-1278.

- 271.**TRICHOPOULOU A, KOURIS-BLAZOS A, WAHLQVIST ML, GNARDELLIS C, LAGIOU P, POLYCHRONOPOULOS E, VASSILAKOU T., LIPWORTH L, TRICHOPOULOS D (1995) Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 311:1457.
- 272.**TRICHOPOULOU A, LAGIOU P, KUPER H, TRICHOPOULOS D (2000) Cancer and mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 9:869-873.
- 273.**TUBIANA M (2002) Le vieillissement : aspects médicaux et sociaux. *Comptes Rendus Biologies*. 325(6):699-717.
- 274.**TUCKER MZ, TURCOTTE LP (2002) Impaired fatty acid oxidation in muscle of aging rats perfused under basal conditions. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 282:1102-1109.
- 275.**TZANETAKOU IP, KATSILAMBROS NL, BENETOS A, MIKHAILIDIS DP, PERREA DN (2005) “Is obesity linked to aging?”: Adipose tissue and the role of telomeres. *Ageing Research Reviews*. 11(2):220-229.
- 276.**UNGER RH (1995) Lipotoxicity in the Pathogenesis of Obesity-Dependent NIDDM: Genetic and Clinical Implications. *Diabetes*. 44(8):863-870.
- 277.**UZUN H, KONUKOGLU D, GELISGEN R, ZENGİN K, TASKIN M (2007) Plasma protein carbonyl and thiol stress before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obesity Surgery*. 17(10):1367-1373.
- 278.**VERGES B (2001) Insulinosensibilité et lipides. *Diabetes and Metabolism*. 27(2):223-227.
- 279.**VINCENT HK, INNES KE, VINCENT KR (2007) Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 9(6):813-839.
- 280.**WAEPUT W, BROUCKAERT P, BROEKAERT D, TAVERNIER J (2006) A role for leptin in the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and in immune response, an update. *Current Medicinal Chemistry*. 13(4):465-475.
- 281.**WALLIS JG, WATTS JL, BROWSE J(2002) Polyunsaturated fatty acid synthesis: what will they think of next? *Trends in Biochemical Sciences*. 27(9):467-473.
- 282.**WALRAND S, FISCH F, BOURRE JM (2010) Do saturated fatty acids have the same metabolic effect? *Nutr Clin Metab*. 24:63-75.
- 283.**WANG H, STORLIEN LH, HUANG XF (2002) Effects of dietary fat types on body fatness, leptin, and ARC leptin receptor, NPY, and AgRP mRNA expression. *AJP – Endo*. 282(6):1352-1359.
- 284.**WATERMAN E, LOCKWOOD B (2007) Active components and clinical applications of olive oil. *Altern Med Rev*.12(4):331-342.
- 285.**WEINSTOCK PH, LEVAK-FRANK S, HUDGINS LC, RADNER H, FRIEDMAN JF, ZECHNER R, BRESLOW JL (1997) Lipoprotein lipase controls fatty acid entry into adipose tissue, but fat mass is preserved by endogenous synthesis in mice deficient in adipose tissue lipoprotein lipase. *Genetics*. 94:10261-10266.

286. WELLE S, THORNTON C, JOZEFOWICZ R, STATT M (1993) Myofibrillar protein synthesis in young and old men. *AJP-Endo*. 264(5):693-698.
287. WENK C (2004) Implications of dietary fat for nutrition and energy balance. *Physiology & Behavior*. 83:565-571.
288. WOLF RN, GRUNDY SM (1983) Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 3: 160-169.
289. WONG SH, MARSH JH (1988) Inhibition of apolipoprotein secretion and phosphatidate phosphohydrolase activity by eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the perfused rat liver. *Metabolism*. 37(12):1177-1181.
290. WONG C, MARWICK TH (2007) Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nature Reviews Cardiology*. 4:436-443.
291. WOODS SC, SEELEY RJ, RUSHING PA, D'ALESSIO D, TSO P (2003) A Controlled High-Fat Diet Induces an Obese Syndrome in Rats. *J Nutr*. 133(4):1081-1087.
292. XIAO C, GIACCA A, CARPENTIER A, LEWIS GF (2006) Differential effects of monounsaturated, polyunsaturated and saturated fat ingestion on glucose-stimulated insulin secretion, sensitivity and clearance in overweight and obese, non-diabetic humans. *Diabetologia*. 49(6):1371-1379.
293. XU HE, LAMBERT MH, MONTANAVG, PARKS DJ, BLANCHARD SG, BROWN PJ, STERNBACH DD, LEHMANN JM, WISELY GB, WILLSON TM, KLIEWER SA, MILBURN MV (1999) Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Molecular cell*. 3(3):397-403.
294. YANG L, ZHANG Y, WANG L, FAN F, ZHU L, LI Z, RUAN X, HUANG H, WANG Z, HUANG Z, HUANG Y, YAN X, CHEN Y (2010) Amelioration of high fat diet induced liver lipogenesis and hepatic steatosis by interleukin-22. *Journal of Hepatology*. 53(2):339-347.
295. YARASHESKI KE, ZACHWIEJA JJ, BIER DM (1993) Acute effects of resistance exercise on muscle protein synthesis rate in young and elderly men and women. *AJP – Endo*. 265(2):210-214.
296. YOUNG VR, BORGONHA S (2000) Nitrogen and amino acid requirements: The Massachusetts Institute of Technology Amino Acid Requirement Pattern. *J Nutr*. 130 (7):1841-1849.
297. YUAN YV, KITTS DD (2003) Dietary (n-3) fat and cholesterol alter tissue antioxidant enzymes and susceptibility to oxidation in SHR and WKY rats. *J Nutr*. 133(3):679-688
298. YUAN M, KONSTANTOPOULOS N, LEE J, HANSEN L, LI ZW, KARIN M, SHOELSON SE (2001) Reversal of obesity-and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk β . *Science*. 293(5535):1673-1677.
299. YUN JE, KIMM H, JO J, JEE SH (2010) Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and non-obese Korean populations. *Metabolism*. 59(3):424-429.
300. ZIEGLER O, QUILLIOT D, GUERCI B, DROUIN P (2001) Macronutrients, fat mass, fatty acid flux and insulin sensitivity. *Diabetes & Metabolism*. 27(2):261-270.

ANNEXES

Tableau A₁: Teneurs sériques en glucose et en protéines totales chez les différents lots de rats

Paramètres	Glucose (g /L)	Protéines totals (g/L)
Lots		
Rats témoins	1,02 ± 0,08 ^b	64,36 ± 8,62
Rats témoins olive (5%)	0,79 ± 0,07 ^c	68,38 ± 7,86
Rats témoins olive/lin (5%)	0,81 ± 0,06 ^c	64,25 ± 6,43
Rats obèses	1,45 ± 0,04 ^a	75,57 ± 7,01
Rats obèses olive (5%)	0,90 ± 0,05 ^c	74,21 ± 6,03
Rats obèses olive/lin (5%)	1,14 ± 0,06 ^b	73,27 ± 8,53
<i>P</i> (ANOVA)	0,001	0,113

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₂: Teneurs sériques en insuline (ng/ml), leptine (ng/ml) et adiponectine (µg/ml) chez les différents lots de rats

Paramètres	insuline (ng/ml)	leptine (ng/ml)	adiponectine (µg/ml)
Lots			

Rats témoins	1.36±0.11 ^d	4.67±0.36 ^d	3.68±0.32 ^d
Rats témoins olive (5°/°)	1.34±0.06 ^d	4.22±0.41 ^d	3.12±0.43 ^d
Rats témoins olive/lin (5°/°)	1.32±0.09 ^d	4.38±0.31 ^d	3.10±0.37 ^d
Rats obèses	2.33±0.16 ^a	8.45±0.45 ^a	6.56±0.24 ^a
Rats obèses olive (5°/°)	1.86±0.14 ^b	6.63±0.33 ^b	5.37±0.26 ^b
Rats obèses olive/lin (5°/°)	1.52±0.15 ^c	5.22±0.28 ^c	4.79±0.21 ^c
<i>P</i> (ANOVA)	0.001	0.001	0.001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₃: Teneurs en cholestérol (mg/dL) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats

Paramètres	Serum	VLDL	LDL	HDL
Lots				
Rats témoins	129,35 ± 3,43 ^b	24,58 ± 1,74 ^b	37,64 ± 2,88 ^b	66,95 ± 3,75 ^a

Rats témoins olive (5%)	81,51 ± 2,74 ^c	14,87 ± 1,44 ^c	18,76 ± 1,65 ^d	47,64 ± 2,51 ^d
Rats témoins olive/lin (5%)	85,79 ± 3,44 ^c	13,16 ± 1,32 ^c	16,93 ± 1,83 ^d	56,26 ± 3,21 ^c
Rats obèses	186,27 ± 3,85 ^a	62,92 ± 2,58 ^a	85,75 ± 2,68 ^a	32,40 ± 1,30 ^e
Rats obèses olive (5%)	123,86 ± 2,17 ^b	26,41 ± 1,84 ^b	34,35 ± 1,12 ^b	63,00 ± 1,90 ^b
Rats obèses olive/lin (5%)	122,29 ± 4,97 ^b	26,28 ± 1,91 ^b	28,62 ± 1,93 ^c	67,37 ± 2,97 ^a
<i>P</i> (ANOVA)	0,001	0,001	0,001	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₄: Teneurs en triglycérides (mg/dL) du sérum et des lipoprotéines chez les différents lots de rats

Paramètres	Serum	VLDL	LDL	HDL
Lots				
Rats témoins	114,22 ± 3,71 ^b	65,56 ± 2,59 ^b	32,32 ± 2,17 ^b	14,71 ± 1,45 ^c
Rats témoins olive (5%)	73,26 ± 1,37 ^c	38,49 ± 1,66 ^c	20,93 ± 1,42 ^c	12,99 ± 1,32 ^c
Rats témoins olive/lin (5%)	57,16 ± 1,35 ^d	28,26 ± 2,52 ^d	15,84 ± 1,54 ^d	13,09 ± 1,33 ^c

Rats obèses	197,54 ± 3,06 ^a	98,78 ± 2,88 ^a	58,07 ± 1,76 ^a	40,64 ± 1,42 ^a
Rats obèses olive (5%)	115,54 ± 3,40 ^b	62,34 ± 3,27 ^b	32,79 ± 1,39 ^b	20,34 ± 1,33 ^b
Rats obèses olive/lin (5%)	57,50 ± 1,54 ^d	27,22 ± 2,64 ^d	17,72 ± 1,55 ^d	12,67 ± 1,48 ^c
P (ANOVA)	0,0001	0,0001	0,0001	0,001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes (P < 0,05).

Tableau A₅: Teneurs en protéines (mg/dL) des lipoprotéines chez les différents lots de rats

Paramètres	VLDL	LDL	HDL
Lots			
Rats témoins	30,83 ± 1,32 ^c	24,75 ± 1,13 ^c	64,17 ± 1,25 ^a
Rats témoins olive (5%)	25,67 ± 1,14 ^d	18,50 ± 1,19 ^d	45,67 ± 1,32 ^c
Rats témoins olive/lin (5%)	20,14 ± 1,51 ^e	14,14 ± 1,32 ^e	50,93 ± 1,27 ^b
Rats obèses	69,83 ± 2,79 ^a	47,42 ± 1,83 ^a	28,00 ± 1,50 ^e
Rats obèses olive (5%)	45,00 ± 1,50 ^b	32,21 ± 1,93 ^b	36,79 ± 1,16 ^d

Rats obèses olive/lin (5°/°)	31,36 ± 1,56 ^c	26,60 ± 1,33 ^c	52,21 ± 1,84 ^b
<i>P</i> (ANOVA)	0,0001	0,0001	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A6: Poids des organes chez les différents lots de rats

Organes Lots	Foie (g)	Muscle (g)	Tissu adipeux (g)
Rats témoins	20,90 ± 1,43 ^c	7,03 ± 0,45 ^b	8,57 ± 0,67 ^c
Rats témoins olive (5°/°)	19,63 ± 1,23 ^c	6,88 ± 0,57 ^b	7,45 ± 0,31 ^d
Rats témoins olive/lin (5°/°)	20,61 ± 1,31 ^c	6,69 ± 0,36 ^b	6,39 ± 0,58 ^c
Rats obèses	26,01 ± 1,20 ^a	9,56 ± 0,33 ^a	18,78 ± 1,20 ^a
Rats obèses olive (5°/°)	23,21 ± 1,09 ^b	7,39 ± 0,46 ^b	13,22 ± 1,09 ^b
Rats obèses olive/lin (5°/°)	23,30 ± 1,13 ^b	6,98 ± 0,34 ^b	9,06 ± 0,64 ^c
<i>P</i> (ANOVA)	0,001	0,01	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A7: Teneurs en lipides totaux (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats

Organes Lots	Foie (mg/g de tissu)	Muscle (mg/g de tissu)	Intestin (mg/g de tissu)	Tissu adipeux (mg/g de tissu)
Rats témoins	101,50 ± 13,80 ^c	81,67 ± 6,37 ^c	47,67 ± 6,60 ^a	225,00 ± 16,85 ^b
Rats témoins olive (5°/°)	50,72 ± 6,57 ^d	40,11 ± 2,42 ^d	41,06 ± 4,13 ^a	123,61 ± 17,88 ^d
Rats témoins olive/lin (5°/°)	100,62 ± 15,38 ^c	92,33 ± 7,20 ^c	37,05 ± 1,83 ^b	143,38 ± 13,01 ^d
Rats obèses	188,39 ± 14,33 ^a	150,72 ± 8,26 ^a	50,22 ± 5,20 ^a	345,05 ± 14,24 ^a
Rats obèses olive (5°/°)	142,19 ± 15,43 ^b	112,95 ± 7,71 ^b	46,09 ± 4,21 ^a	226,95 ± 12,36 ^b
Rats obèses olive/lin (5°/°)	132,23 ± 18,72 ^b	127,95 ± 10,12 ^b	38,66 ± 1,56 ^b	178,14 ± 15,43 ^c
<i>P</i> (ANOVA)	0,001	0,001	0,01	0,001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₈: Teneurs en protéines totales (mg/g tissu) des organes chez les différents lots de rats

Organes Lots	Foie (mg/g de tissu)	Muscle (mg/g de tissu)	Intestin (mg/g de tissu)	Tissu adipeux (mg/g de tissu)
Rats témoins	149,41 ± 12,60 ^a	66,70 ± 5,54 ^a	54,57 ± 6,16 ^a	54,25 ± 5,85 ^a
Rats témoins olive (5%)	39,00 ± 6,46 ^e	32,75 ± 1,37 ^c	36,67 ± 1,76 ^c	34,75 ± 1,29 ^b
Rats témoins olive/lin (5%)	57,36 ± 6,57 ^d	31,21 ± 1,16 ^c	38,29 ± 1,40 ^c	35,00 ± 1,05 ^b
Rats obèses	152,12 ± 11,86 ^a	72,77 ± 6,04 ^a	65,17 ± 7,78 ^a	61,53 ± 5,59 ^a
Rats obèses olive (5%)	121,29 ± 11,17 ^b	49,29 ± 5,55 ^b	45,00 ± 3,18 ^b	56,71 ± 5,58 ^a
Rats obèses olive/lin (5%)	88,14 ± 12,15 ^c	47,86 ± 4,10 ^b	43,43 ± 3,70 ^b	56,86 ± 4,73 ^a
<i>P</i> (ANOVA)	0,0001	0,001	0,001	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₉: Teneurs en cholestérol total des organes des différents lots de rats

Organes	Foie (mg/g de tissu)	Muscle (mg/g de tissu)	Intestin (mg/g de tissu)	Tissu adipeux (mg/g de tissu)
---------	-------------------------	---------------------------	-----------------------------	----------------------------------

Lots				
Rats témoins	21,40 ± 2,22 ^b	5,93 ± 0,47 ^b	6,98 ± 0,50 ^b	6,70 ± 0,88 ^b
Rats témoins olive (5°/°)	10,53 ± 1,66 ^d	1,89 ± 0,27 ^d	2,78 ± 0,32 ^c	4,78 ± 0,46 ^c
Rats témoins olive/lin (5°/°)	9,24 ± 1,15 ^d	1,64 ± 0,35 ^d	3,11 ± 0,47 ^c	2,23 ± 0,27 ^e
Rats obèses	36,93 ± 2,86 ^a	8,04 ± 0,36 ^a	9,61 ± 0,73 ^a	9,87 ± 0,82 ^a
Rats obèses olive (5°/°)	13,40 ± 1,48 ^c	3,37 ± 0,24 ^c	6,29 ± 0,41 ^b	6,36 ± 0,45 ^b
Rats obèses olive/lin (5°/°)	14,94 ± 1,62 ^c	3,14 ± 0,24 ^c	6,82 ± 0,59 ^b	3,08 ± 0,70 ^d
<i>P</i> (ANOVA)	0,0001	0,001	0,001	0,0001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₁₀: Teneurs en triglycérides des organes des différents lots de rats

Organes Lots	Foie (mg/g de tissu)	Muscle (mg/g de tissu)	Intestin (mg/g de tissu)	Tissu adipeux (mg/g de tissu)
Rats témoins	39,60 ± 2,63 ^b	42,93 ± 1,07 ^b	26,08 ± 1,35 ^c	83,50 ± 5,16 ^b
Rats témoins olive (5°/°)	20,60 ± 1,84 ^d	30,61 ± 1,46 ^d	25,75 ± 1,69 ^c	51,59 ± 3,25 ^d
Rats témoins olive/lin (5°/°)	19,24 ± 1,36 ^d	30,55 ± 1,04 ^d	21,92 ± 1,32 ^d	49,25 ± 5,15 ^d
Rats obèses	59,00 ± 1,60 ^a	51,50 ± 3,59 ^a	33,72 ± 1,47 ^a	167,68 ± 7,07 ^a
Rats obèses olive (5°/°)	28,20 ± 2,23 ^c	36,94 ± 2,47 ^c	29,81 ± 1,73 ^b	95,13 ± 4,05 ^b
Rats obèses olive/lin (5°/°)	20,03 ± 1,05 ^d	37,65 ± 2,37 ^c	25,81 ± 1,29 ^c	76,36 ± 3,63 ^c
<i>P</i> (ANOVA)	0,001	0,001	0,001	0,001

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d,e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A11: Activités des enzymes lipoprotéine lipases des organes des différents lots de rats

Organes Lots	Foie ($\mu\text{mol/g/min}$)	Muscle ($\mu\text{mol/g/min}$)	Intestin ($\mu\text{mol/g/min}$)	Tissu adipeux ($\mu\text{mol/g/min}$)
Rats témoins	55,83 \pm 2,34 ^c	28,17 \pm 1,67 ^b	35,67 \pm 2,07 ^c	49,83 \pm 2,23 ^b
Rats témoins olive (5%)	87,00 \pm 2,34 ^a	51,00 \pm 2,41 ^a	60,00 \pm 1,39 ^a	61,00 \pm 2,50 ^a
Rats témoins olive/lin (5%)	88,00 \pm 2,29 ^a	49,00 \pm 1,01 ^a	49,00 \pm 1,42 ^c	63,00 \pm 2,13 ^a
Rats obèses	43,67 \pm 2,30 ^d	15,00 \pm 1,10 ^d	28,00 \pm 1,21	45,00 \pm 2,60 ^b
Rats obèses olive (5%)	70,57 \pm 4,28 ^b	21,86 \pm 1,23 ^c	53,57 \pm 1,15 ^b	62,29 \pm 2,10 ^a
Rats obèses olive/lin (5%)	74,57 \pm 3,13 ^b	21,00 \pm 1,83 ^c	41,86 \pm 1,59 ^d	48,29 \pm 2,26 ^b
<i>P</i> (ANOVA)	0,001	0,001	0,001	0,01

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₁₂: Activité de l'enzyme lipase hormono-sensible (LHS) du tissu adipeux des différents lots de rats

Paramètre	LHS-Tissu adipeux ($\mu\text{mol/g/min}$)
Lots	
Rats témoins	218,00 \pm 23,60 ^b
Rats témoins olive (5%)	180,00 \pm 24,37 ^c
Rats témoins olive/lin (5%)	192,00 \pm 21,18 ^c
Rats obèses	355,67 \pm 31,31 ^a
Rats obèses olive (5%)	233,14 \pm 21,19 ^b
Rats obèses olive/lin (5%)	244,00 \pm 34,21 ^b
<i>P</i> (ANOVA)	0,01

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, $n= 8$. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₁₃: Activité de l'enzyme lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) du plasma des différents lots de rats

Paramètre Lots	LCAT (nmol/ml/h)
Rats témoins	61,83 ± 5,86 ^a
Rats témoins olive (5%)	27,50 ± 3,83 ^b
Rats témoins olive/lin (5%)	33,22 ± 3,99 ^b
Rats obèses	19,39 ± 2,61 ^c
Rats témoins olive (5%)	18,43 ± 2,45 ^c
Rats obèses olive/lin (5%)	20,95 ± 2,01 ^c
<i>P</i> (ANOVA)	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₁₄: Teneurs en vitamine C sérique et en glutathion érythrocytaire et activité de l'enzyme érythrocytaire catalase chez les différents lots de rats

Paramètres	Catalase (μ /min/ml)	Glutathion (nmol/l)	Vitamine C (μ mol/l)
Lots			
Rats témoins	139,53 \pm 7,27 ^c	296,40 \pm 26,55 ^a	12,67 \pm 1,02 ^d
Rats témoins olive (5°/°)	100,42 \pm 4,88 ^d	242,80 \pm 8,07 ^b	35,58 \pm 2,51 ^a
Rats témoins olive/lin (5°/°)	81,46 \pm 3,47 ^e	238,49 \pm 6,60 ^b	25,00 \pm 1,13 ^b
Rats obèses	309,98 \pm 10,14 ^a	207,75 \pm 8,49 ^d	5,00 \pm 0,46 ^e
Rats obèses olive (5°/°)	193,52 \pm 11,81 ^b	221,63 \pm 16,10 ^c	18,21 \pm 1,76 ^c
Rats obèses olive/lin (5°/°)	203,82 \pm 7,85 ^b	285,63 \pm 14,75 ^a	20,07 \pm 1,80 ^c
<i>P</i> (ANOVA)	0,001	0,001	0,001

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₁₅: Marqueurs du statut oxydant du plasma chez les différents lots de rats

Paramètres	MDA (μ mol/l)	Protéines carbonylées (μ mol/l)	DIC (μ mol/l)	Taux d'oxydation Lp
Lots				

Rats témoins	0,83 ± 0,03 ^b	0,95 ± 0,04 ^b	2,37 ± 0,47 ^b	1,70 ± 0,16 ^b
Rats témoins olive (5°/°)	0,56 ± 0,04 ^d	0,76 ± 0,03 ^c	2,20 ± 0,38 ^b	1,71 ± 0,12 ^b
Rats témoins olive/lin (5°/°)	0,58 ± 0,03 ^d	0,72 ± 0,03 ^c	2,05 ± 0,46 ^b	1,27 ± 0,14 ^c
Rats obèses	1,70 ± 0,05 ^a	1,83 ± 0,06 ^a	4,87 ± 0,42 ^a	2,94 ± 0,15 ^a
Rats obèses olive (5°/°)	0,84 ± 0,03 ^b	0,91 ± 0,03 ^b	2,52 ± 0,57 ^b	1,83 ± 0,16 ^b
Rats obèses olive/lin (5°/°)	0,68 ± 0,04 ^c	0,71 ± 0,04 ^c	1,87 ± 0,52 ^c	1,42 ± 0,21 ^c
<i>P</i> (ANOVA)	0,001	0,01	0,01	0,01

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. MDA : malondialdéhyde ; DIC : diènes conjuguées ; Taux d'oxydation Lp : taux d'oxydation des lipoprotéines in vitro. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₁₆: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du foie chez les différents lots de rats

Paramètres Lots	Protéines carbonylées (nmol/g)	MDA (nmol/g)	Glutathion (μmol/g)
Rats témoins	1,24 ± 0,12 ^b	4,37 ± 0,20 ^b	0,56 ± 0,12
Rats témoins olive (5°/°)	0,57 ± 0,04 ^d	2,57 ± 0,18 ^d	0,41 ± 0,08
Rats témoins olive/lin (5°/°)	0,61 ± 0,05 ^d	2,50 ± 0,13 ^d	0,40 ± 0,16
Rats obèses	2,37 ± 0,10 ^a	6,51 ± 0,33 ^a	0,69 ± 0,20
Rats obèses olive (5°/°)	0,79 ± 0,05 ^c	3,24 ± 0,34 ^c	0,44 ± 0,18
Rats obèses olive/lin (5°/°)	0,88 ± 0,06 ^c	3,40 ± 0,42 ^c	0,53 ± 0,21
<i>P</i> (ANOVA)	0,001	0,001	0,135

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₁₇: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du muscle chez les différents lots de rat

Paramètres Lots	Protéines carbonylées (nmol/g)	MDA (nmol/g)	Glutathion (μmol/g)
Rats témoins	1,54 ± 0,02 ^b	2,16 ± 0,35	0,38 ± 0,15
Rats témoins olive (5°/°)	0,43 ± 0,03 ^d	2,09 ± 0,22	0,34 ± 0,10
Rats témoins olive/lin (5°/°)	0,45 ± 0,05 ^d	2,04 ± 0,32	0,30 ± 0,12
Rats obèses	2,89 ± 0,04 ^a	2,54 ± 0,32	0,36 ± 0,06
Rats obèses olive (5°/°)	0,75 ± 0,04 ^c	2,31 ± 0,23	0,38 ± 0,11
Rats obèses olive/lin (5°/°)	0,80 ± 0,05 ^c	2,18 ± 0,34	0,35 ± 0,12
<i>P</i> (ANOVA)	0,001	0,156	0,134

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₁₈: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant du tissu adipeux chez les différents lots de rats

Paramètres Lots	Protéines carbonylées (nmol/g)	MDA (nmol/g)	Glutathion (μmol/g)
Rats témoins	0,67 ± 0,12	2,91 ± 0,24 ^d	0,43 ± 0,05
Rats témoins olive (5°/°)	0,54 ± 0,13	2,71 ± 0,16 ^d	0,39 ± 0,04
Rats témoins olive/lin (5°/°)	0,66 ± 0,12	2,62 ± 0,27 ^d	0,38 ± 0,05
Rats obèses	0,70 ± 0,13	5,83 ± 0,20 ^a	0,42 ± 0,06
Rats obèses olive (5°/°)	0,71 ± 0,11	4,65 ± 0,23 ^b	0,39 ± 0,05
Rats obèses olive/lin (5°/°)	0,68 ± 0,13	3,63 ± 0,28 ^c	0,44 ± 0,06
<i>P</i> (ANOVA)	0,159	0,001	0,161

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau A₁₉: Marqueurs du statut oxydant/antioxydant de l'intestin chez les différents lots de rats

Paramètres Lots	Protéines carbonylées (nmol/g)	MDA (nmol/g)	Glutathion (µmol/g)
Rats témoins	0,98 ± 0,14 ^b	1,59 ± 0,13 ^b	0,17 ± 0,04
Rats témoins olive (5°/°)	0,77 ± 0,13 ^b	1,58 ± 0,07 ^b	0,20 ± 0,03
Rats témoins olive/lin (5°/°)	0,70 ± 0,12 ^b	1,61 ± 0,06 ^b	0,21 ± 0,04
Rats obèses	2,01 ± 0,14 ^a	2,46 ± 0,13 ^a	0,15 ± 0,05
Rats obèses olive (5°/°)	0,86 ± 0,12 ^b	2,37 ± 0,11 ^a	0,18 ± 0,04
Rats obèses olive/lin (5°/°)	0,95 ± 0,16 ^b	1,68 ± 0,07 ^b	0,19 ± 0,05
<i>P</i> (ANOVA)	0,01	0,01	0,111

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, n= 8. Après vérification de la distribution normale des variables (test Shapiro – Wilk), la comparaison des moyennes entre les trois groupes de rats témoins et entre les trois groupes de rats obèses est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey afin de classer et comparer les moyennes deux à deux. Les moyennes indiquées par des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Blood Oxidant / Antioxidant Status in overfed Aging Rats: comparative effects of Sunflower and Olive – Linseed Mixture Oil rich Diets*

AYAD Amina¹, MERZOUK Hafida^{1,#}, MERZOUK Sid Ahmed², and NARCE Michel³

Obesity, one of the most common health problems, is associated with glucose and lipid metabolism abnormalities, increased cardiovascular risk and oxidative stress^[1]. Aging is also associated with an increase in oxidative stress^[2]. Considering

that older adults are already at risk for oxidant stress, the additional metabolic perturbations of obesity aggravated the susceptibility to oxidant stress. Modulating age-related oxidative stress via dietary interventions could reduce free radical production

and significantly improve health in aging.

Consumption of vegetable oils is found to protect against lifestyle diseases. Sunflower oil, a fat source rich in C18:2n-6, has beneficial effects on plasma lipid profile but has proinflammatory effects^[3]. Olive oil, a typical component of the Mediterranean diet containing MUFA, is associated with decreasing obesity rates. Intake of n-3 PUFA has also been associated with positive effects on obesity, metabolic syndrome and insulin sensitivity. In addition, vegetable oils containing n-3 a-linolenic acid such as linseed oil, have been shown to cause less oxidation than fish oil containing n-3 PUFA in rats. The effects of vegetable oils on oxidant / antioxidant balance in aged rats represented a good approach to provide a healthier aging^[4].

Experimental obesity can be produced by dietary manipulations. Offering rats a variety of snack-type foods, normally consumed by humans, in a multichoice "cafeteria" arrangement has been shown to produce hyperphagia and obesity. This cafeteria feeding is believed to be a reliable model for dietary obesity in humans, since humans also tend to overeat when offered a variety of palatable foods. Cafeteria diet induced an increase in lipogenic capacity in adipose tissue, impaired glucose homeostasis, altered metabolism and oxidative stress^[5]. Further investigations are necessary to determine the effects of dietary oils on redox status in cafeteria fed obese rats, and especially aged rats.

It was, therefore, thought worthwhile to undertake a study in order to evaluate plasma and erythrocyte markers of oxidant/antioxidant status in aging obese rats fed diets enriched or not in vegetable oils (sunflower, olive and linseed). The purpose of this study was to determine whether dietary oils improved or not oxidative stress in aging obese rats.

The study was conducted in accordance with the national guidelines for the care and use of laboratory animals. All the experimental protocols were approved by the Regional Ethical Committee. Aging male wistar rats (aged 10 months, $n = 20$), weighing 400 to 420 g, obtained from Animal Resource Centre (Algeria) were randomly assigned to one of 4 experimental diets. The control group (control, C, $n = 8$) was fed standard laboratory chow (ONAB, Algeria) supplemented with sunflower oil. In group 2 (control olive linseed, COL, $n=8$), rats were on standard chow supplemented with the combination of olive-linseed oils (2.5% olive oil and 2.5% linseed oil; g per 100 g diet). The cafeteria group 3 (diet induced obese, CAF, $n=8$) was fed a palatable rich-fat diet supplemented with sunflower oil. In group 4 (diet induced obese olive linseed, CAFOL, $n=8$), rats were on cafeteria diet supplemented with olive-linseed oil mixture (2.5% olive oil and 2.5% linseed oil). The composition of the four diets is listed in Table 1.

At the end of the experimental period (two months), the animals were kept for overnight fasting. They were anaesthetized with intraperitoneal injection of sodium pentobarbital (60 mg/kg of body weight). Blood samples were assayed for biochemical parameters.

Significant differences among the groups were analyzed statistically by a one-way analysis of variance (ANOVA) and Fisher least significant difference tests.

The cafeteria diet was associated with increased body weight and weight gain compared to standard

doi: 10.3967/0895-3988.2013.08.008

1. Laboratory of Physiology and Biochemistry of Nutrition, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Earth and Universe, University Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen 13000, Algeria; 2. Department of technical sciences, Faculty of Engineering, University Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen 13000, Algeria; 3. INSERM UMR 866, "Lipids Nutrition Cancer", University of Burgundy, Faculty of Sciences, 6 Boulevard Gabriel, Dijon 21000, France.

chow, regardless of oil supplementation (Table 2). Supplementation with olive-linseed oil mixture induced a reduction in body weight and in weight gain in both control and obese aging rats. As expected, the sunflower oil enriched cafeteria fed rats had a higher food and energy intakes compared

with control animals fed the sunflower oil enriched standard chow. Food and energy intakes in the control and cafeteria induced obese rats fed with the olive-linseed oil (COL, CAFOL) supplemented diets were significantly lower than those in the rats fed on the standard diets (C, CAF).

Table 1. Composition of experimental Diets

	Control Diet (C)	Control Olive Linseed Diet (COL)	Cafeteria Diet (CAF)	Cafeteria Olive Linseed Diet (CAFOL)
Energy sources (% energy)				
Protein	20	20	16	16
Carbohydrate	60	60	24	24
Fat	10	10	50	50
Sunflower oil	10	-	10	-
Olive oil	-	05	-	05
Linseed oil	-	05	-	05
Vitamin E (mg/100g)	5	3	5.50	3.50
Energy (Kcal/100g)	386	386	523	523
(% fatty acids)				
SFA	29	20	44	34
C18:1 n-9	21	28	28	31
C18:2 n-6	46	36	27	23
C18:3 n-3	3	15	1	12
C20:4 n-6	1	1	0	0
n-9 / n-3	7	1.87	28	2.58
n-6 / n-3	15.66	2.46	27	1.92

Note. The control and cafeteria diets, in powder form, were supplemented with the purified oils as indicated. SFA: saturated fatty acids. Fatty acid composition was analyzed by gas liquid chromatography, INSERM UMR 866, "Lipids Nutrition Cancer", University of Burgundy, France.

Table 2. Body Weights and Biochemical Parameters of the Rats

	Control rats		Cafeteria obese rats		P (ANOVA)
	C	COL	CAF	CAFOL	
Body weight (g)	541.66±6.73 ^c	501.43±6.76 ^d	616.67±8.13 ^a	565.71±6.1 ^b	0.0001
Weight gain (g)	166±9.77 ^b	131±6.31 ^c	250.25±9.11 ^a	185±14.22 ^b	0.001
Food intake (g/day/rat)	44.38±1.67 ^b	31.88±1.04 ^d	52.28±2.07 ^a	36.75±1.17 ^c	0.001
Energy Intake (Kcal/day/rat)	171.66±8.89 ^b	123.05±6.01 ^c	277.51±13.08 ^a	192.52±8.9 ^b	0.001
Glucose (g/L)	1.02±0.08 ^b	0.81±0.06 ^c	1.45±0.04 ^a	1.14±0.06 ^b	0.001
Cholesterol (g/L)	1.29±0.03 ^b	0.80±0.03 ^c	1.86±0.03 ^a	1.22±0.04 ^b	0.001
Triglycerides (g/L)	1.14±0.03 ^b	0.57±0.01 ^c	1.97±0.03 ^a	0.58±0.01 ^c	0.001
Vitamin C (µmol/L)	12.67±1.02 ^c	25.00±1.13 ^a	5.00±0.46 ^d	20.07±1.80 ^b	0.001
GSH (nmol/g Hb)	6.36±0.82 ^a	4.57±0.80 ^b	3.66±0.75 ^c	6.23±0.67 ^a	0.001
Hydroperoxides (µmol/L)	0.83±0.03 ^b	0.58±0.03 ^d	1.70±0.05 ^a	0.68±0.04 ^c	0.001
Carbonyl proteins (µmol/L)	0.95±0.04 ^b	0.72±0.03 ^c	1.83±0.06 ^a	0.71±0.04 ^c	0.010

Note. Values are presented as means ± standard deviations (SD). C: aged rats fed control diet. COL: aged rats fed control olive-linseed diet. CAF: aged obese rats fed cafeteria diet. CAFOL: aged obese rats fed cafeteria olive-linseed diet. Values with different superscript letters (a, b, c, d) are significantly different (ANOVA).

Plasma glucose, cholesterol and triglyceride levels were significantly higher in aging cafeteria induced obese rats fed (CAF) than control group (C). Olive-linseed oil supplementation induced a significant reduction in glycemia and in lipidemia in both control and obese rats.

Plasma vitamin C levels were reduced in CAF rats compared to control rats (Table 2). Olive-linseed oils supplementation induced an increase in vitamin C amounts in aging rats, both obese and controls (CAFOL and COL) compared to sunflower oil supplementation. Cafeteria diet induced a decrease in erythrocyte reduced glutathione levels (GSH) in aging obese rats. Olive-linseed oil supplementation increased GSH levels in obese rats (CAFOL) but not in control rats (COL). Plasma hydroperoxide and protein carbonyl levels were enhanced in CAF rats compared to control rats. Olive-linseed oils supplementation induced a reduction in hydroperoxide and protein carbonyl amounts in both aging obese and control rats (CAFOL and COL).

Erythrocyte catalase and SOD activities were increased in CAF rats compared to controls (Figure 1). Olive-linseed oils supplementation induced a reduction in catalase activities in both obese and control rats (CAFOL and COL). However, olive-linseed oil supplementation induced a fall in SOD activity only in aging obese rats (CAFOL).

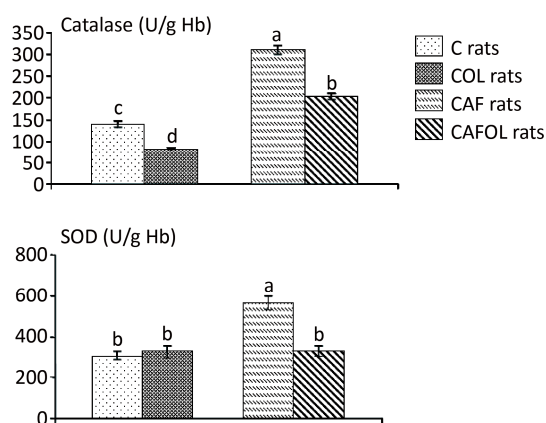


Figure 1. Erythrocyte antioxidant enzyme activities in the study rats. Values are presented as means \pm standard deviations (SD). Values with different superscript letters (a, b, c) are significantly different ($P < 0.05$).

It is well known that during aging, metabolic dysfunctions take place, leading to altered lipid and glucose metabolism. The free radical theory of aging has provided one of the suggested mechanisms to

explain the age-related diseases. In fact, aging is associated with oxidative stress^[2]. All these alterations are also observed in obesity, and they would be worsened in the aging – obesity association. Under some experimental conditions, it has been shown that reducing free radical production can significantly increase lifespan. These observations have suggested the possibility of modulating age-related genes via pharmacological or dietary interventions. The beneficial effects of MUFA and n-3 PUFA on metabolic diseases are widely studied but their effects on obesity during aging remain to be examined. In this study, experimental obesity was produced by cafeteria diet in aging rats. Aging rats fed this cafeteria diet (CAF) had an increase in food and energy intakes and were heavier than rats fed control standard diet (C), in agreement with our previous studies on younger rats^[5]. CAF also induced hyperglycemia and hyperlipidemia in aging rats.

These obese aging rats presented also an oxidative stress. In fact, the elevated levels of plasma hydroperoxides and protein carbonyls suggested an increased in lipid peroxidation and protein oxidation in these aging obese rats, in agreement with previous studies^[6]. In addition, levels of erythrocyte GSH, one of the most important cellular antioxidant defense mechanisms, were reduced in obese rats compared to controls. A fall in GSH content of aging tissues and also in obesity has been previously established. Hyperphagia-induced obesity by cafeteria diet also promotes a decrease in GSH levels.

The levels of plasma vitamin C were lower in obese aging rats than controls. In our study, low levels of vitamin C could reflect their high utilization rate, suggesting that this vitamin may be used to reduce oxidative stress in obese rats.

Aging obese rats showed also high catalase and SOD activities. Reactive oxygen species often stimulate the production of antioxidant molecules. The increase in plasma lipid peroxidation and protein oxidation in obesity seen in the present study was associated with enhanced erythrocyte antioxidant SOD and catalase activities in obese rats suggesting an upregulation of these enzymes. Other studies have previously reported increased activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) and decrease in GSH with age reflecting increased oxidative stress in higher age groups^[7]. Significant redox imbalance was observed in aged rats fed sunflower oil^[8].

In this study, we have chosen to test a combination of two oils largely used in the

Mediterranean diet, olive oil and linseed oil, to mimic human consumption. Olive-linseed oils supplementation had beneficial effects including lower body weight, decreased plasma glucose and lipids and reduced oxidative stress. These observations corroborated with previous reports on MUFA and n-3 PUFA^[4]. The observed beneficial effects could be attributed to both olive oil and linseed oil.

The positive effects of n-3 PUFA-based diets on less weight gain, lipid and glucose metabolism, such as lower plasma cholesterol, triglyceride, glucose and insulin levels have been described extensively before, and were explained by reduced resorption of dietary calories, enhanced insulin secretion from pancreatic beta-cells, enhanced thermogenesis and increased fatty acid oxidation^[9].

It has been demonstrated that olive oil-rich or ALA-rich diets decrease the rate of peroxidation and production of free radicals^[9-10]. Olive oil has exerted marked antioxidant effects due to high oleic acid and phenolic compounds^[10]. We have found that sunflower oil possess the highest content of vitamin E. The beneficial effects of olive and linseed oils on redox balance were then not related to oil vitamin E contents but possibly to fatty acid composition or phenolic contents.

In this study, the reduction in plasma hydroperoxide and carbonyl protein levels after olive-linseed oils supplementation could be due to an increase in the body's antioxidant capacity leading to reduced lipid and protein oxidation. In addition, GSH levels were increased by oil supplementation in obese rats. Vitamin C was high suggesting that this vitamin was less used related to low oxidative stress after oil supplementation. SOD and catalase activities were reduced by olive and linseed oils suggesting low oxidative stress in CAF group.

ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by the French Foreign Office [International Research Extension Grant TASSILI 08MDU723]; and by the Algerian Research Project (PNR, 2011). The authors thank INRA for providing pure oils.

The authors declare that they have no conflicts of interest.

*Correspondence should be addressed to

Professor MERZOUK H, Laboratory of Physiology and Biochemistry of Nutrition, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Earth and Universe, University Abou-Bekr Belkaïd, Tlemcen 13000, Algeria. E-mail : hafidamerzouk_2@hotmail. com; Tel: 00-213-778303645

Received: December 5, 2012;

Accepted: March 14, 2013

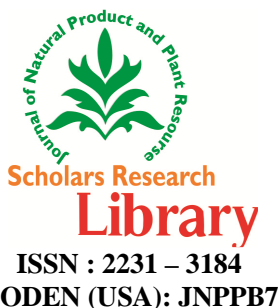
REFERENCES

1. Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23, 365-7.
2. Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007; 292, 18-36.
3. Laugerette F, Vors C, Peretti N, et al. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. *Biochimie*, 2011; 93, 39-45.
4. Quiles JL, Ochoa JJ, Ramirez-Tortosa C, et al. Dietary fat type (virgin olive vs. sunflower oils) affects age-related changes in DNA double-strand-breaks, antioxidant capacity and blood lipids in rats. *Exp Gerontology*, 2004; 39, 1189-98.
5. Benkalfat NC, Merzouk H, Bouanane S, et al. Altered adipose tissue metabolism in offspring of dietary obese dams. *Clin Sci*, 2011; 121, 19-28.
6. Bouanane S, Benkalfat NB, Baba Ahmed FZ, et al. Time course of changes in serum oxidant / antioxidant status in cafeteria fed obese rats and their offspring. *Clin Sci*, 2009; 116, 669-80.
7. Rizvi SI, Maurya PK. Markers of oxidative stress in erythrocytes during aging in humans. *Ann NY Acad Sci*, 2007; 1100, 373-82.
8. Nair SA, Rajamohan T. Age dependent variation in the antioxidant status and oxidative stress in rats fed diet containing coconut oil and sunflower oil. *Int J Biol Med Res*, 2012; 3, 1589-94.
9. Rasmy GE. Protective effect of linseed oil on hyperlipidemia in experimental animals. *JGEB*, 2007; 5, 9-17.
10. Gorinstein SH, Leontowicz H, Lojek A, et al. Olive oils improve lipid metabolism and increase antioxidant potential in rats fed diets containing cholesterol. *J Agric Food Chem*, 2002; 50, 6102-8.



Scholars Research Library

J. Nat. Prod. Plant Resour., 2013, 3 (2):61-71
(<http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html>)



ISSN : 2231 – 3184
CODEN (USA): JNPPB7

Beneficial effects of dietary olive and linseed oils on serum and tissue lipids and redox status in the aging obese rat

Amina Ayad¹, Hafida Merzouk^{1*}, Yamina Baba Hamed², Sid Ahmed Merzouk³, Joseph Gresti⁴ and Michel Narce⁴

¹Laboratory of Physiology and Biochemistry of Nutrition, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Earth and Universe, University Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen 13000, Algeria

²Department of Chemistry, Faculty of Sciences, University Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen 13000, Algeria

³Department of technical sciences, Faculty of Engineering, University Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen 13000, Algeria

⁴INSERM UMR 866, "Lipids Nutrition Cancer", University of Burgundy, Faculty of Sciences, 6 Boulevard Gabriel, Dijon 21000, France

ABSTRACT

The aim of the present work was to study how dietary olive and linseed oils modulate the rat metabolic responses to cafeteria diet during aging. Male older rats (ten months aged) weighing 350 to 400g were fed a standard chow or a cafeteria diet containing either olive oil (5%) or olive-linseed oils (2.5% olive, 2.5% linseed) for two months. Changes in serum glucose, cholesterol and triglyceride levels, liver and adipose tissue lipids and fatty acid composition, hepatic triglyceride lipase (HTGL), adipose tissue lipoprotein lipase (LPL) and hormone-sensitive lipase (HSL) activities and intracellular redox status (glutathione, malondialdehyde and carbonyl proteins) were determined at the end of the experiment. The cafeteria diet intake led to higher energy intake with higher body weight, hyperglycemia, hyperinsulinemia, hyperleptinemia and hyperlipidemia, liver and adipose lipid accumulation, alterations in lipolytic enzyme activities (high HSL and low HTGL activities) and intracellular oxidative stress (high malondialdehyde and carbonyl protein levels) in older rats. Olive oil and olive-linseed oils supplementation modulated liver and adipose tissue protein, cholesterol and triglyceride contents in both control and obese older rats, with beneficial effects resulting in lower energy intake and lower body weight, lower adipose fat deposition, decreased lipids, upregulated lipolytic enzyme activities and reduced intracellular oxidative stress. The combination olive-linseed oils appeared to be more effective in metabolic improvements especially in obese older rats. In conclusion, olive-linseed oils supplementation induced lower energy intake associated to an improvement of metabolic alterations observed in obesity during aging in rats.

Key words: aging, cafeteria diet, linseed oil, metabolism, obesity, olive oil.

Abbreviations

ALA: α -linolenic acid
C: control rats fed standard chow
CO: control rats fed the olive supplemented control diet
COL: control rats fed the olive-linseed supplemented control diet
DTNB: 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoic acid
GSH: reduced glutathione
HSL: hormone sensitive lipase
HTGL: hepatic triglyceride lipase
LPL: lipoprotein lipase
MDA: malondialdehyde
MUFA: monounsaturated fatty acid
O: obese rats fed cafeteria diet
OL: obese rats fed the olive supplemented cafeteria diet
OOL: obese rats fed the olive-linseed supplemented cafeteria diet
PNPB: *p*-nitrophenylbutyrate

PUFA: polyunsaturated fatty acid
SFA: saturated fatty acid
TBA: thiobarbituric acid
VLDL: very low density lipoprotein

INTRODUCTION

Obesity is an important metabolic disorder characterized by reduced insulin sensitivity and lipid metabolism abnormalities, in both animal models and humans [1]. Several lipid abnormalities have been observed including plasma and tissue cholesterol and triglyceride accumulation with altered fatty acid metabolism. Additionally, lipid alterations have been considered as a contributory factor to oxidative stress in obesity [2]. In fact, obesity is associated with increased production of reactive oxygen species as well as reduced antioxidant defense mechanisms [3]. In obese patients, the increase in oxidative damage may be a consequence of hyperglycemia, hyperlipidemia, increased tissue lipid levels, inadequate antioxidant defenses, increased rates of free radical formation and chronic inflammation [3]. Aging is also associated with abnormal lipid metabolism and increased systemic oxidative stress [4]. Elevations in oxidative products with aging are normally associated with increased levels of endogenous antioxidants [5]. However, the free radical formation has been shown to increase within aging skeletal and myocardial muscle and liver at a rate that exceeds the increased antioxidant capacity of the tissue [5,6]. Oxidative stress is associated with increased susceptibility to the onset of age-related diseases [5]. Since older adults are at risk for lipid alterations and oxidant stress, the additional presence of obesity could enhance these metabolic abnormalities. We have previously shown that obese rats had increased oxidative stress which was more pronounced with advancing age [7].

On the other hand, modification of dietary fat composition may influence metabolic disorders associated with obesity [8]. Saturated fat- rich diets resulted in a reduction in insulin sensitivity and an increase in serum cholesterol and triglyceride levels and in body weight [9]. However, diets containing unsaturated fatty acids reduce the risk of developing metabolic diseases [10]. Olive oil, the main source of fat in the Mediterranean diet, is rich in oleic acid, a monounsaturated fatty acid (MUFA), and may have health benefits [11]. Recent studies have shown that diets rich in MUFAs have favorable effects on the coagulation process, inflammation, reduce fasting plasma glucose concentrations and improve insulin sensitivity [11].

In the same way, considerable interest has been generated over the last decade on the potential role of *n*-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in the prevention of metabolic diseases. The modulation of these fatty acids in the diets plays an important role in the prevention and treatment of coronary heart diseases, hypertension, autoimmune disorders and cancer [12,13].

An important source of dietary *n*-3 PUFA is α -linolenic acid (ALA, 18:3 *n*-3), supplied by vegetable sources such as linseed oil. Evidence has shown that *n*-3 fatty acids lower both plasma cholesterol and triglycerides and are useful in treating dyslipidemia in diabetes [13,14]. The effect of PUFAs on insulin sensitivity is well known [15]. There is some experimental evidence that *n*-3 PUFA-enriched diets lead to changes in energy balance and in body weight, with beneficial effects on insulin resistance [15,16]. The administration of *n*-3 PUFAs -rich diets increased lipid peroxidation [17] while the olive-rich diet resulted in less oxidative stress in rat tissues compared with a diet based on sunflower oil [18].

The liver and adipose tissue play an important role in fatty acid metabolism. Most of oleic acid and ALA are stored in adipose tissue [19]. These fatty acids are also used in the carbon recycling pathway for the *de novo* lipid synthesis or in beta-oxidation or converted to long-chain PUFAs in numerous mammalian tissues, including liver [20]. The impact of dietary fatty acid composition on liver and adipose tissue lipid metabolism has been examined by some authors [20,21,22]. However, although it is well documented that the consumption of diets high in MUFA or in *n*-3 PUFA can improve metabolic alterations, their beneficial effects on obesity during aging have not been elucidated. Indeed, most studies have employed only one high-fat formula in contrast with standard chow and did not analyze the influence of the combination of different fatty acids in the model.

This paper is the first attempt to understand how the combination of dietary *n*-3 PUFA and MUFA affects the metabolic responses of aged rat to cafeteria diet, with special attention to liver and adipose tissue lipid profiles and oxidant / antioxidant status. To mimic human diets, we used the combination of two oils, olive and linseed oils. The cafeteria feeding is believed to be a reliable model of dietary obesity in humans and we have previously shown that offering rats a variety of snack-type foods induced obesity, oxidative stress and several liver and adipose tissue metabolic alterations [23,24]. Our hypothesis is that the type of dietary fat is an important factor modulating obesity-related changes in aging.

MATERIALS AND METHODS

Animals and experimental protocol

Older male wistar rats (aged 10 months, $n = 48$), weighing 350 to 400g, were obtained from Animal Resource Centre (Algeria). Animals were housed at $20 \pm 2^\circ\text{C}$ with 2 - 3 in each cage, and maintained on a 12:12 h light/dark cycle. Rats were randomly assigned to one of 6 experimental diets. The control group (control, C, $n=8$) was fed standard laboratory chow (ONAB, Algeria). In group 2 (control olive, CO, $n=8$), rats were on standard chow supplemented with olive oil (5%). In group 3 (control olive linseed, COL, $n=8$), rats were on standard chow supplemented with the combination of olive-linseed oils (2.5% olive oil and 2.5% linseed oil). The cafeteria group 4 (diet induced obese, DIO, $n=8$) was fed a palatable rich-fat diet. In group 5 (diet induced obese olive, DIOO, $n=8$), rats were on cafeteria diet supplemented with olive oil (5%), and in group 6 (diet induced obese olive linseed, DIOOL, $n=8$), rats were on cafeteria diet supplemented with the combination of olive-linseed oils (2.5% olive oil and 2.5% linseed oil). The control diet (386 kcal/100g) was composed of 20% of energy as protein, 20% of energy as lipids and 60 % of energy as carbohydrates. The components of the cafeteria diet were grinded pâté, cheese, bacon, chips, cookies and chocolate (in a proportion of 2:2:2:1:1:1, by weight) and control diet (mix/control diet). The composition of the cafeteria diet (523 kcal/100 g) was 16% of energy as protein, 24% of energy as carbohydrates and 60% of energy as lipids. The fatty acid composition of the six diets is listed in Table 1. Pure linseed and olive oils were obtained from INRA (INRA, Algeria). Fresh food was given daily and food intake and body weights were recorded. Rats were killed after 8 weeks of feeding.

The study was conducted in accordance with the national guidelines for the care and use of laboratory animals. All the experimental protocols were approved by the Regional Ethical Committee.

Blood and tissue samples

At the end of the experimental period (two months), the animals were kept for overnight fasting. They were anaesthetized with intraperitoneal injection of sodium pentobarbital (60 mg/kg of body weight). The blood was drawn from the abdominal aorta, and serum was used for glucose and lipid determinations. The liver and abdominal (perirenal and epididymal) white adipose tissue were removed, washed with ice-cold saline, quickly blotted and weighed. An aliquot of each tissue was homogenized in an Ultraturrax homogenizer (Bioblock Scientific, Illkirch, France) for lipid extraction. A second aliquot of tissues was homogenized in 10 volumes of ice-cold 10 mmol/l phosphate-buffered saline (pH 7.4) containing 1.15% KCl. The homogenate was subjected to a 6000 g centrifugation at 4°C for 15 min. The supernatant fractions were collected and used for biochemical and redox markers determinations. For lipoprotein lipase (LPL) activity, tissue homogenates in 0.9% (w/v) NaCl containing heparin (Sigma, St. Louis, MO, U.S.A.) were prepared as described by Mathe *et al.* [25]. Another aliquot of adipose tissue portion was homogenized in ice cold buffer containing 0.25M sucrose, 1 mM dithiothreitol and 1 mM EDTA, pH 7.4, supplemented with 20 mg/ml leupeptin, 2 mg/ml antipain and 1 mg/ml pepstatin, and was used for the adipose hormone-sensitive lipase (HSL) assay as described by Kabbaj *et al.* [26].

Chemical analysis

Serum glucose was measured using the Trinder glucose kit (Sigma). Serum and tissue triglyceride and cholesterol were measured using colorimetric enzymatic kits (Roche Diagnostics). For these enzymatic methods, the interassay CV (coefficient of variance) was in the range of 1.7 to 3%. Serum HDL- and LDL/VLDL-Cholesterol concentrations were determined by an enzymatic calorimetric test provided by Bioassay Systems Kits, with an interassay CV of 2 to 3.5%. Plasma creatinine, urea and uric acid were measured using enzymatic colorimetric methods (Kits from BioAssay Systems, CA), with an interassay CV of 1.3 to 2.5%. Serum insulin, adiponectin and leptin concentrations were analysed using RIA kits with antibodies to authentic rat insulin, adiponectin and leptin respectively (Linco Research), with an interassay CV of 3 to 5%. Total lipids of liver and adipose tissue were extracted by chloroform/methanol (2:1, v/v). Lipids were transmethylated and fatty acids were analyzed by gas-liquid chromatography as previously described [23]. Protein contents of tissue homogenates were determined by the method of Lowry *et al.* [27], with BSA as the standard.

Determination of lipolytic activities

To estimate adipose hormone sensitive lipase (HSL; EC 3.1.1.3) activity, a spectrophotometric esterase assay based on the hydrolysis of PNPB (*p*-nitrophenylbutyrate) was used as described by Kabbaj *et al.* [26], with an interassay CV of 4.5%. Hepatic triglyceride lipase (HTGL) and adipose tissue lipoprotein lipase (LPL) activities were assayed in the supernatants containing heparin-releasable lipases described by Nilsson-Ehle and Ekman [28], with an interassay CV of 4%. We have previously reported details on these enzymatic methods [24,29].

Determination of tissue oxidant / antioxidant status

The tissue malondialdehyde (MDA) levels, a marker of lipid peroxidation, were determined in tissue supernatants by the method of Draper and Hadley [30] based on the reaction of MDA with thiobarbituric acid (TBA) at 95 °C. Carbonyl proteins (markers of protein oxidation) were assayed by the 2,4-dinitrophenyl hydrazine reaction as described previously [31]. Tissue reduced glutathione (GSH) levels were measured using a Bioxytech GSH-400 kit (OXIS International, Inc., Portland, OR, USA).

Statistical analysis

Results are expressed as means \pm standard deviation (SD). The results were tested for normal distribution using the Shapiro–Wilk test. Data not normally distributed were logarithmically transformed. Significant differences among the groups were analyzed statistically by a one-way analysis of variance (ANOVA). When significant changes were observed in ANOVA tests, Fisher least significant difference tests were applied to locate the source of significant difference. The individual effects of the diets and the oil supplementations were distinguished by two-way ANOVA. The significance level was set at $P < 0.05$. These calculations were performed using STATISTICA version 4.1 (STATSOFT, Tulsa, OK).

RESULTS***Body and organ weights, food and energy intakes in study rats***

The cafeteria diet was associated with increased body weight and weight gain compared to standard chow, regardless of oil supplementation (Table 2). Supplementation with olive oil or with the combination of olive–linseed oils induced a reduction in body weight and in weight gain in both control and obese aged rats. Both diet induced obese (DIOO) and control (CO) rats from groups fed on olive diets showed the lowest body weight compared to those fed on the standard basal diets (C, DIO) or the olive–linseed supplemented diets (COL, DIOOL) ($P=0.0001$). As expected, diet induced obese rats in the cafeteria fed groups had a higher food and energy intakes compared with control animals. Food and energy intakes in the control and diet induced obese rats fed with the olive oil (CO, DIOO) or the olive–linseed oil (COL, DIOOL) supplemented diets were significantly lower than those in the rats fed on the standard diets (C, DIO) ($P=0.001$).

Compared with the controls, aged diet induced obese rats had a significantly higher adipose tissue and liver weight (Table 2). Oil supplementation significantly reduced adipose and liver weights in diet induced obese rats ($P<0.001$). Diet induced obese rats fed on the olive–linseed diet (DIOOL) had significantly decreased adipose tissue than those fed on the olive diet (DIOO). Liver weight did not differ between control rats in the three diets C, CO and COL. However olive–linseed diets exerted an adipose tissue weight-decreasing action in control and diet induced obese groups. Two-way ANOVA indicated significant effects of diet and oil supplementation for all these parameters ($P<0.01$).

Serum glucose, lipid and hormone levels in study rats

Serum glucose levels were significantly higher in aged diet induced obese rats fed on basal cafeteria diet (DIO) than control groups (C, CO, COL) ($P=0.001$). Oil supplementation induced a significant reduction in glycemia in both control and obese rats, with a more distinct fall on the olive oil supplemented diets compared to the olive–linseed oil diets especially in the diet induced obese rats (Table 2). Two-way ANOVA revealed an effect for both the diet ($P=0.002$) and the oil supplementation ($P=0.006$) on serum glucose concentrations.

Serum cholesterol, triglyceride and LDL/VLDL-C levels were increased in diet induced obese rats compared to controls (Table 2). These values were significantly decreased with oil supplementation of the basal diets in both control and diet induced obese rats ($P<0.001$). A comparable reduction was obtained with olive oil and olive–linseed oil combination with respect to serum cholesterol and LDL/VLDL-C. However, the fall in serum triglyceride was most pronounced on the olive–linseed oil diet compared to olive oil diet. There was no difference in serum triglyceride levels among control and diet induced obese groups fed on olive–linseed supplemented diets. There were significant effects (two-way ANOVA) of the diet and oil supplementation on cholesterol ($P=0.006$ and $P=0.007$ respectively), triglyceride ($P=0.004$ and $P=0.002$ respectively) and VLDL/LDL-C ($P=0.007$ and $P=0.008$ respectively) concentrations. Neither the diet nor the oil supplementation affected HDL-C levels in the rats, as revealed by two-way ANOVA.

Serum insulin, adiponectin and leptin levels were increased in diet induced obese rats compared to controls ($P=0.001$) (Table 2). These values were significantly decreased with oil supplementation in diet induced obese rats but not in controls. Hormone variations were more apparent in the olive–linseed oil diet than in olive oil diet. Two-way ANOVA revealed that the oil supplementation did not influence insulin, leptin and adiponectin concentrations

($P=0.320$); however, these hormone concentrations were affected by the diet ($P<0.005$) and by the interaction between the diet and oil supplementation ($P<0.002$).

Table 1. Fatty acid composition of experimental diets

	Control diet (C)	Control olive diet (CO)	Control olive linseed diet (COL)	Cafeteria diet (DIO)	Cafeteria olive diet (DIOO)	Cafeteria olive linseed diet (DIOOL)
(% fatty acids)						
SFA	29	22	20	44	39.50	34
C18:1 n-9	20	30	28	28	33	31
C18:2 n-6	46	44	36	27	26.50	23
C18:3 n-3	3	3	15	1	1	12
C20:4 n-6	2	1	1	0	0	0
n-9 / n-3	7	7	1.87	28	33	2.58

SFA: saturated fatty acids. Fatty acid composition was analyzed by gas liquid chromatography as mentioned in material and method section.

Table 2. Characteristics of the study rats

	Control rats			Diet induced obese rats			P (ANOVA)
	C	CO	COL	DIO	DIOO	DIOOL	
Body weight (g)	541.66±6.73 ^c	463.33±5.47 ^e	501.43±6.76 ^d	616.67±8.13 ^a	530.00±7.31 ^c	565.71±6.1 ^b	0.0001
Weight gain (g)	166±9.77 ^b	97.42±7.92 ^d	131±6.31 ^c	250.25±9.11 ^a	170.36±8.03 ^b	185±14.22 ^b	0.001
Food intake (g/day/rat)	44.38±1.67 ^b	28.13±1.38 ^d	31.88±1.04 ^c	48.88±2.07 ^a	31.88 ±2.12 ^c	33.75±1.77 ^c	0.001
Energy Intake (Kcal/day/rat)	171.66±8.89 ^b	108.58±7.18 ^d	123.05±6.01 ^c	277.51±13.08 ^a	180.73±9.3 ^b	191.52±8.9 ^b	0.001
Liver weight (g)	20.90±1.43 ^c	19.63±1.23 ^c	20.61±1.31 ^c	26.01±1.20 ^b	23.21±1.09 ^b	23.30±1.13 ^b	0.001
Adipose tissue weight (g)	8.57±0.67 ^c	7.45±0.31 ^d	6.39±0.58 ^e	18.78±1.20 ^a	13.22±1.09 ^b	9.06±0.64 ^c	0.0001
Serum characteristics							
Glucose (g/L)	1.02±0.08 ^b	0.79±0.07 ^c	0.81±0.06 ^c	1.45±0.04 ^a	0.90 ±0.05 ^c	1.14±0.06 ^b	0.001
Cholesterol (g/L)	1.29±0.03 ^b	0.81±0.02 ^c	0.80±0.03 ^c	1.86±0.03 ^a	1.23±0.02 ^b	1.22±0.04 ^b	0.001
Triglycerides (g/L)	1.14±0.03 ^b	0.73±0.01 ^c	0.57±0.01 ^d	1.97±0.03 ^a	1.15±0.03 ^b	0.57±0.01 ^d	0.0001
HDL-C (g/L)	0.63±0.08	0.51±0.06	0.50±0.07	0.54±0.06	0.60±0.05	0.63±0.06	0.124
LDL/VLDL-C (g/L)	0.64±0.05 ^b	0.30±0.04 ^c	0.31±0.05 ^c	1.30±0.06 ^a	0.62±0.04 ^b	0.57±0.05 ^b	0.001
Insulin (ng/mL)	1.36±0.11 ^d	1.34±0.06 ^d	1.32±0.09 ^d	2.33±0.16 ^a	1.86±0.14 ^b	1.52±0.15 ^c	0.001
Adiponectin(µg/mL)	3.68±0.32 ^d	3.12±0.43 ^d	3.10±0.37 ^d	6.56±0.24 ^a	5.37±0.26 ^b	4.79±0.21 ^c	0.001
Leptin (ng/mL)	4.67±0.36 ^d	4.22±0.41 ^d	4.38±0.31 ^d	8.45±0.45 ^a	6.63±0.33 ^b	5.22±0.28 ^c	0.001

Values are presented as means ± standard deviations (SD). C: aged rats fed control diet. CO: aged rats fed control olive diet. COL: aged rats fed control olive-linseed diet. DIO: aged diet induced obese rats fed cafeteria diet. DIOO: aged diet induced obese rats fed cafeteria olive diet. DIOOL: aged diet induced obese rats fed cafeteria olive-linseed diet. Values with different superscript letters (a, b, c, d, e) are significantly different ($P < 0.05$).

Table 3. Liver and adipose tissue lipid and protein contents of the study rats

	Control rats			Diet induced obese rats			P (ANOVA)
	C	CO	COL	DIO	DIOO	DIOOL	
Liver							
Lipids (mg/g)	101.50±13.80 ^c	50.72±6.57 ^d	100.62±15.38 ^c	188.39±14.33 ^a	142.19±15.43 ^b	132.23±18.72 ^b	0.001
Proteins (mg/g)	149.41±12.60	39.00±6.46 ^e	57.36±6.57 ^d	152.12±11.86 ^a	121.29±11.17 ^b	88.14±12.15 ^c	0.0001
Cholesterol (mg/g)	21.40±2.22 ^b	10.53±1.66 ^d	9.24±1.15 ^d	36.93±2.86 ^a	13.40±1.48 ^c	14.94±1.62 ^c	0.0001
Triglycerides (mg/g)	39.60±2.63 ^b	20.60±1.84 ^d	19.24±1.36 ^d	59.00±1.60 ^a	28.20±2.23 ^c	20.03±1.05 ^d	0.001
Adipose tissue							
Lipids (mg/g)	225.00±16.85	123.61±17.88 ^d	143.38±13.01 ^d	345.05±14.24 ^a	226.95±12.36 ^b	178.14±15.43	0.001
Proteins (mg/g)	54.25±3.85 ^b	34.75±1.29 ^d	35.0±1.05 ^d	61.53± 3.59 ^a	56.71±3.58 ^b	50.86±4.73 ^c	0.01
Cholesterol (mg/g)	6.70 ±0.88 ^b	4.78±0.46 ^c	2.23±0.27 ^e	9.87±0.82 ^a	6.36±0.45 ^b	3.08±0.70 ^d	0.0001
Triglycerides (mg/g)	83.50±5.16 ^c	51.59±3.25 ^d	49.2±5.15 ^d	167.60±7.07 ^a	95.10±4.05 ^b	76.36±3.63 ^c	0.001

Values are presented as means ± standard deviations (SD). C: aged rats fed control diet. CO: aged rats fed control olive diet. COL: aged rats fed control olive-linseed diet. DIO: aged diet induced obese rats fed cafeteria diet. DIOO: aged diet induced obese rats fed cafeteria olive diet. DIOOL: aged diet induced obese rats fed cafeteria olive-linseed diet. Values with different superscript letters (a, b, c, d, e) are significantly different ($P < 0.05$).

Liver and adipose tissue lipid and protein contents and fatty acid composition

Older diet induced obese rats (DIO) had significantly higher liver and adipose tissue lipid contents than control rats (C) ($P=0.001$) (Table 3). The olive oil supplemented diet significantly decrease liver lipid levels while the olive-linseed oil diet did not affect these levels in control rats. Adipose tissue lipid contents were decreased by oil supplementation with a more distinct fall on the olive oil supplemented diet in control rats (CO).

Liver lipid contents were decreased in diet induced obese rats by oil supplementation. Adipose tissue lipid contents were also reduced by oil supplementation with a more distinct fall on the olive-linseed oil diet in diet induced obese rats (DIOOL). Two-way ANOVA showed significant effects of the diet and the oil supplementation on liver and adipose tissue lipid contents ($P < 0.006$).

Table 4. Fatty acid composition of liver and adipose tissue of the study rats

	Control rats			Diet induced obese rats			P (ANOVA)
	C	CO	COL	DIO	DIOO	DIOOL	
Liver							
SFA	42.23±1.34 ^b	29.67±1.41 ^e	25.94±1.33 ^f	47.97±1.48 ^a	39.67±1.22 ^c	31.06±1.58 ^d	0.0001
C18:1 n-9	17.68±1.01 ^d	28.23±1.05 ^a	25.26±1.12 ^b	18.02±1.02 ^d	22.02±1.48 ^c	20.51±1.66 ^c	0.0001
C18:2 n-6	19.22±1.21 ^b	19.92±1.20 ^b	17.96±1.04 ^c	22.39±1.11 ^a	20.67±1.35 ^b	19.12±1.08 ^b	0.001
C18:3 n-3	0.50±0.06 ^b	0.44±0.05 ^b	7.88±1.01 ^a	0.46±0.07 ^b	0.67±0.14 ^b	7.73±0.93 ^a	0.001
C20:4 n-6	17.31±1.23 ^a	18.51±2.55 ^a	16.92±1.33 ^a	9.15 ±1.04 ^c	14.26±1.11 ^b	17.02±1.25 ^a	0.001
C20:5 n-3	3.46 ±0.54 ^b	2.98 ±0.58 ^b	5.85 ±0.56 ^a	1.63 ±0.39 ^c	1.54 ±0.42 ^c	4.53 ±0.77 ^a	0.001
Adipose tissue							
SFA	31.74±1.22 ^c	22.54±1.15 ^e	23.17±1.23 ^e	36.62±1.11 ^a	34.13±1.04 ^b	28.70±1.25 ^d	0.0001
C18:1 n-9	28.73±1.06 ^d	40.19±1.44 ^a	35.66±1.67 ^b	33.84±1.24 ^c	37.87±1.57 ^b	36.14±1.63 ^b	0.0001
C18:2 n-6	26.99±1.41 ^b	26.30±1.67 ^b	25.08±1.84 ^b	29.82±1.35 ^a	18.22±1.22 ^d	22.07±1.21 ^c	0.001
C18:3 n-3	0.85±0.10 ^c	0.64±0.06 ^c	5.48±0.88 ^a	0.58±0.07 ^c	0.52±0.08 ^c	3.09±0.54 ^b	0.001
C20:4 n-6	10.74±1.72 ^a	9.33±1.31 ^a	8.22±1.83 ^a	3.14±0.55 ^b	8.38±1.77 ^a	8.23±1.62 ^a	0.01
C20:5 n-3	0.60±0.05 ^b	0.50±0.07 ^b	1.88±0.26 ^a	0.53±0.04 ^b	0.50±0.06 ^b	1.60±0.41 ^a	0.01

Values are presented as means ± standard deviations (SD). C: aged rats fed control diet; CO: aged rats fed control olive diet; COL: aged rats fed control olive-linseed diet; DIO: aged diet induced obese rats fed cafeteria diet; DIOO: aged diet induced obese rats fed cafeteria olive diet; DIOOL: aged diet induced obese rats fed cafeteria olive-linseed diet; SFA: saturated fatty acids. Values with different superscript letters (a, b, c, d, e, f) are significantly different ($P < 0.05$).

Liver protein contents in diet induced obese rats were similar to those in controls (Table 3). However, adipose tissue protein contents were high in diet induced obese rats ($P=0.01$). Oil supplementation significantly decreased liver and adipose protein levels in aged control rats (CO and COL versus C), and in aged diet induced obese rats (DIOO and DIOOL versus DIO), with a pronounced effect of olive-linseed combination in obese group. Although two-way ANOVA showed significant diet effects on adipose tissue protein contents ($P=0.02$) and no effect on liver protein contents, oil supplementation and the interaction effect between diet and oil were significant on tissue protein contents ($P < 0.005$).

The obese rats had a higher accumulation of cholesterol and triglycerides in both liver and adipose tissue than controls whatever the diet fed ($P \leq 0.001$) (Table 3). The olive and olive-linseed diets induced a similar reduction of the concentrations of liver cholesterol and triglycerides, and adipose triglycerides in control rats, and liver cholesterol in obese rats. However, adipose cholesterol contents in control rats, liver triglycerides and adipose cholesterol and triglycerides in diet induced obese rats were more decreased with the olive-linseed diet than the olive diet. Two-way ANOVA indicated significant effects of diet and oil supplementation for liver and adipose cholesterol and triglyceride contents ($P < 0.01$).

As expected, liver and adipose tissue fatty acid concentrations reflected dietary fatty acid composition (Table 4). The proportions of hepatic and adipose saturated fatty acids (SFA) and monounsaturated fatty acids (MUFA) were significantly increased, whereas polyunsaturated fatty acids (PUFA) were decreased in diet induced obese aged rats (DIO) compared with controls (C), except for high C18:2 n-6 proportions in diet induced obese rats ($P \leq 0.001$). The olive oil supplementation induced a significant decrease in SFA and an increase in MUFA in liver and adipose tissue lipids of both aged control and diet induced obese rats (CO versus C and DIOO versus DIO). The olive-linseed oils supplementation exerted a significant decrease in SFA and an increase in MUFA, C18:3n-3 and C20:5n-3 proportions in control and obese liver and adipose lipids (COL versus C and DIOOL versus DIO). In addition to these modifications, both DIOO and DIOOL rats showed also significant lower C18:2n-6 proportion and higher

C20:4n-6 proportion than in DIO rats. Two-way ANOVA indicated significant effects of diet and oil supplementation for fatty acid composition ($P < 0.005$).

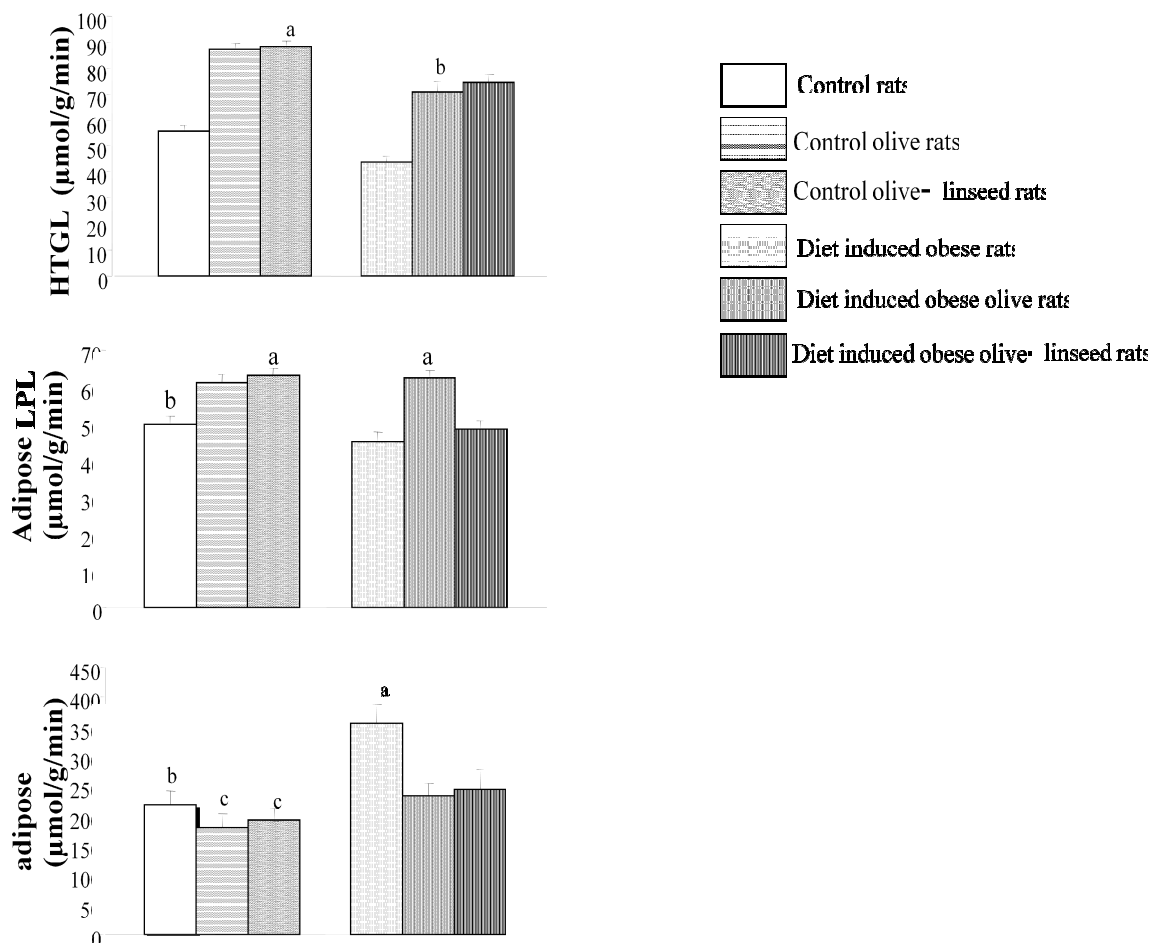


Figure 1

Figure 1. Hepatic triglyceride lipase (HTGL), adipose lipoprotein lipase (LPL) and hormone sensitive lipase (HSL) activities in the study rats.

Values are presented as means \pm standard deviations (SD). Values with different superscript letters (a, b, c) are significantly different ($P < 0.05$).

Liver and adipose tissue lipolytic activities

The aged DIO rats had low HTGL activity and high adipose tissue HSL activity compared to control values whatever the diet fed ($P = 0.001$) (Figure 1). Olive oil and olive-linseed oils supplementation of the diets induced a significant enhancement of liver lipase activity and a significant fall of adipose HSL activity in both control and diet induced obese rats. The values obtained after olive oil addition were comparable to those with olive-linseed oils supplementation in both control and obese rats.

Adipose tissue LPL activity did not vary significantly between DIO and C rats (Figure 1). Olive oil diets enhanced adipose LPL activity in both aged obese (DIOO versus DIO) and control (CO versus C) rats. Olive-linseed diets induced an increase in adipose LPL in control rats (COL versus C) but not in obese rats (DIOOL versus DIO). Two-way ANOVA showed significant effects of diet and oil supplementation for lipolytic activities ($P < 0.003$).

Liver and adipose tissue oxidant/antioxidant status

In liver, carbonyl protein and MDA levels were increased in diet induced obese compared to control rats, whatever the diet fed ($P < 0.004$) (Figure 2). Olive oil as well as olive-linseed oils induced a similar fall in hepatic carbonyl protein and MDA levels in obese and control rats. The variations in hepatic glutathione amounts didn't reach statistical significance between the different groups. The effects of diet and oil supplementation and the interaction effect between diet and oil supplementation were significant on hepatic carbonyl protein and MDA levels (Two-way ANOVA, $P \leq 0.001$).

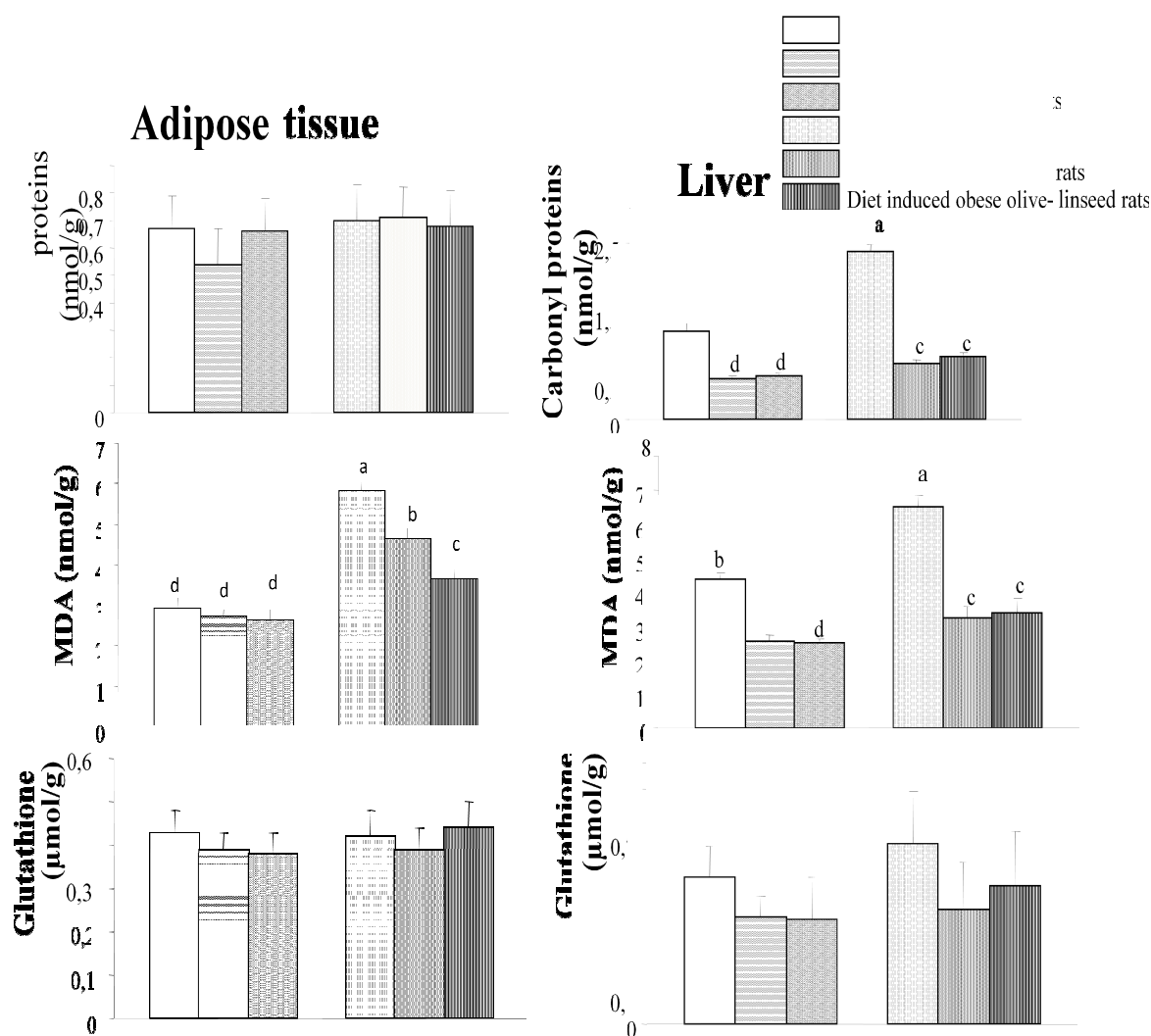


Figure 2

Figure 2. Liver and adipose tissue oxidant/antioxidant status in the study rats.

Values are presented as means \pm standard deviations (SD). MDA: Malondialdehyde. Values with different superscript letters (a, b, c) are significantly different ($P < 0.05$).

In adipose tissue, protein carbonyl and glutathione levels were unaffected by obesity or by oil supplementation (Figure 2). However, adipose MDA concentrations were increased in diet induced obese rats versus controls regardless of the diet fed ($P=0.001$). Although oil supplementation had no significant effect on adipose MDA levels in controls, it reduced these levels in diet induced obese rats with a most pronounced effect on olive-linseed oils supplementation ($P=0.001$). The interaction effect between diet and oil supplementation were significant on adipose MDA levels (Two-way ANOVA, $P=0.001$).

DISCUSSION

In this study, we aimed to verify whether diet supplementation in olive oil or in olive-linseed oils combination have the potential to counteract the effects of a cafeteria diet on liver and adipose tissue lipids, lipolytic activities and redox status during aging. We also aimed to prove that olive-linseed oils combination has a more beneficial effect than olive oil supplementation. It is well known that during aging, metabolic dysfunctions take place, leading to altered lipid and glucose metabolism, insulin resistance and organ damage. All these alterations are also observed in obesity, and they would be worsened in the aging – obesity association.

In the present study, palatable cafeteria diet was given to older rats for 8 weeks to induce dietary obesity. Cafeteria diet feeding induced an increase in total food and energy intakes that may explain the higher body and adipose depot weights, an increase in serum glucose, insulin, leptin, adiponectin and lipid concentrations, hepatic cholesterol and triglyceride accumulation, in agreement with previous studies [7,23,24,32]. The old obese rats presented low hepatic lipase activity compared to controls. Knowing the role of HTGL in hydrolyzing lipoprotein lipids and in facilitating

the uptake of lipoprotein lipids by cell surface receptors [33], reduced HTGL activity could explain high cholesterol and triglyceride concentrations observed in obese rats. Low HTGL activity may limit hepatic lipid uptake. However, despite low HTGL activity, hepatic cholesterol and triglyceride levels were increased in these obese rats. Indeed, in our present study, diet induced obese older rats presented significant increases in adipose tissue cholesterol and triglyceride with alterations in adipose lipolytic enzyme activities such as an increase in HSL activity, as previously shown in younger rats [24]. Normal adipose LPL activity was seen in our obese older rats. It can be suggested that high adipose tissue HSL activity and lipolysis with normal LPL activity may be a biological adaptation to a metabolic alteration, i.e. saturation of the capacity for triglyceride storage. In our study, pronounced changes in the fatty acid composition of liver and adipose lipids were also observed in older obese rats. These old diet induced obese rats presented a significant decrease in liver and adipose lipid PUFA contents, balanced by increases in SFA and MUFA. These observations are in agreement with our previous data in younger obese rats [23,24]. It is interesting to note that aged rats responded to the cafeteria diet in a manner similar to that with young rats.

These obese older rats presented also an intracellular oxidative stress. In fact, the elevated levels of hepatic and adipose MDA and of hepatic protein carbonyls suggested an increased lipid peroxidation and protein oxidation in these aged obese rats, in agreement with previous studies [2,3,7]. Oxidative stress in cafeteria fed rats may be generated by exacerbated nutrient oxidation, as previously reported [34]. However, levels of tissue glutathione (GSH), one of the most important cellular antioxidant defense mechanisms, remained unchanged between control and obese rats. A fall in GSH content of aging tissues and also in obesity has been previously established [35]. In our study, control rats as well as obese rats were old and might have low hepatic and adipose GSH contents compared to their respective younger rats. It is interesting to note that obesity in the aged rats did not induce a further fall in tissue GSH levels.

The present study showed that olive oil and olive-linseed oils supplementation modulated several liver and adipose parameters in both control and obese old rats, with beneficial effects including lower energy intake, lower body weight, lower adipose fat deposition, decreased lipids and reduced oxidative stress. The combination olive-linseed oils appeared to be more effective in metabolic improvements especially in obese old rats. Olive or olive-linseed oils enriched diets resulted in a reduction in food and energy intakes with a concomitant decrease in body weight in both control and obese groups. This effect was more pronounced with olive oil supplementation. A satiating effect of olive oil intake might explain this weight loss [36]. The decrease in body weight was accompanied by a reduction in adipose tissue weight due to a depletion in triglycerides and cholesterol that was more apparent with olive-linseed combination especially in obese old rats. Oil supplementation also induced a fall in adipose HSL activity and an enhancement in adipose LPL activity that could not explain the lipid depletion in adipose tissue. Olive oil and olive-linseed oils supplementation reduce adiposity in old animals despite stimulating fatty uptake and reducing lipolysis. Reduced fat mass could be explained mechanistically by increased β -oxidation and reduced de novo lipogenesis in white adipose tissue as previously reported [21]. Some researchers on young rats showed that a diet rich in oleic acid caused either an increase [37] or a decrease in adipose LPL activity [38] while PUFAs caused either a decrease [38] or an increase in this LPL activity concomitantly with an increase in lipolysis via HSL activity [39]. Our results are novel in obese old rats and showed that the combination olive-linseed oils had no effect on adipose LPL activity but reduce lipolysis. These alterations in adipose lipolytic activities seemed to be related to improvement in insulin sensitivity in obese older rats, and this observation corroborated previous clinical studies [11-13,15]. Reduction of fatty acid efflux by adipose tissue reduces the availability of fatty acids as a substrate for triglyceride synthesis and VLDL production in hepatocytes. In fact, oil supplementation induced a concomitant improvement in hepatic parameters, in particular reduce liver lipids suggesting improving hepatic steatosis in obese older rats, especially with olive-linseed combination. These results agree with previous findings [22]. Oil supplementation also caused an increase in HTGL activity in both control and obese old rats. However, despite high HTGL activity, oil supplementation reduced hepatic lipid accumulation both by stimulating β -oxidation, by suppressing fatty acid synthesis and by enhancing cholesterol secretion into bile, as previously reported [40].

Moreover, olive oil and olive-linseed oils supplementation were also associated to a reduction in serum glucose, cholesterol, triglyceride and VLDL/LDL-C levels, especially in cafeteria fed obese older rats, in agreement with previous reports [8,10,12-14]. Indeed, oil supplementation induced a decrease in serum insulin, leptin and adiponectin concentrations in cafeteria diet fed rats, especially with olive-linseed combination. Liver and adipose tissue fatty acid composition was modified by the oils added to the diets. The increase in MUFA and the reduction of SFA proportions in olive oil group, as well as the high MUFA, C18:3n-3 and its elongated product, C20:5n-3 with low SFA proportions in olive-linseed oils group reflected the difference in fatty acid composition of the diets, as previously reported [17,19,22]. In addition, in obese older rats, oil supplementation induced a reduction in tissue C18:2n-6 proportion and a concomitant increase in C20:4n-6 proportion, reflecting an amelioration of desaturase activities. These fatty acid modifications were accompanied by a fall in intracellular oxidative stress in both control and obese rats. In fact, oil supplementation caused a reduction in hepatic protein carbonyl and MDA levels, and in

adipose MDA contents, especially in obese old rats. It has been demonstrated that olive oil-rich or ALA-rich diets decrease the rate of peroxidation and production of free radicals with a concomitant increase in antioxidant enzyme activities [14,27,18,38,40]. It is known that the type of dietary fat is an important factor modulating oxidative stress in aging [18]. We showed for the first time a positive effect of olive-linseed oils combination on liver and adipose tissue redox status in the aging obesity.

It is important to note that lower food intake in control and obese rats fed on olive or olive-linseed oils supplemented diets implicated lower fatty acid amounts ingested by these rats than those fed on non supplemented diets. Food restriction could have beneficial effects on metabolic parameters [41,42]. However, animals were allowed free access to all diets. Indeed, the animals were fed on isocaloric (386 Kcal/100 g diet for control and 523 Kcal/100 g for cafeteria) diet containing identical amounts of all dietary constituents, except the quality of dietary fats (different oil). Reduced food intake in oil supplemented fed rats was then a consequence of oil supplementation in control and cafeteria diet groups. On the other hand, similar food intake was observed in obese rats fed on olive and olive-linseed oil diets, reflecting similar quantity of fatty acids. Our results demonstrated then the importance of the MUFA-*n*-3 PUFA combination in obtaining more favorable beneficial effects in aging obesity rather than simply reducing the levels of fatty acids ingested.

In conclusion, our results provided evidence that olive-linseed oils supplementation induced lower energy intake associated to an improvement of metabolic alterations observed in obesity during aging in rats. Therefore, dietary interventions such as olive-linseed oils combination could present an opportunity for developing new strategies to treat obesity during aging.

Acknowledgments

This work was supported by the French Foreign Office [International Research Extension Grant TASSILI 08MDU723]; and by the Algerian Research Project (PNR, 2011).

The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

- [1] K Marinou; D Tousoulis; AS Antonopoulos; E Stefanadi; C Stefanadis, *International Journal of Cardiology*, **2010**, 138, 3-8.
- [2] JF Keaney; MG Larson; RS Vasan; PWF Wilson; I Lipinsk; D Corey, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2003**, 23, 434-439.
- [3] HK Vincent; AG Taylor, *Int J Obes*, **2006**, 30, 400-418.
- [4] GA Kelley; KS Kelley; ZV Tran, *Prev Cardiol*, **2005**, 8, 206-214.
- [5] BP Yu; HY Chung, *Mech Ageing Dev*, **2006**, 127, 436-443.
- [6] B Marzani; O Pansarasa; F Marzatico, *Basic Appl Myol*, **2004**, 14, 37-44.
- [7] S Bouanane; NB Benkalfat; FZ Baba Ahmed; H Merzouk; N Soulimane Mokhtari; S Merzouk; J Gresti; C Tessier; M Narce, *Clin Sci*, **2009**, 116, 669-680.
- [8] KC Hayes, *Br J Nutr*, **2000**, 84:397-399.
- [9] MG Volk, *Alternative Medicine Review*, **2007**, 12, 228-445.
- [10] JJ Moreno; MT Mitjavila, *J Nutr Biochem*, **2003**, 14, 182-195.
- [11] MI Covas ; V Ruiz-Gutiérrez ; R De la Torre ; A Kafatos ; RM Lamuela-Raventos ; J Osada ; RW Owen ; F Visioli, *Nutr Rev*, **2006**, 64, 20-30.
- [12] MA Alsaif, *Pak J Nutr*, **2004**, 3, 56-63.
- [13] J Breslow, *Am J Clin Nutr*, **2006**, 83, 1477-1482.
- [14] K Prasad, *Drug News and Perspectives*, **2000**, 13, 99-104.
- [15] LH Storlien; LA Baur; AD Kriketos; DA Pan, GJ Cooney; AB Jenkins, *Diabetologia*, **1996**, 39, 621-631.
- [16] SC Cunnane; KR McAdoo, DF Horrobin, *Br J Nutr*, **1986**, 56, 87-95.
- [17] S Miret; MP Saiz; MT Mitjavila, *Br J Nutr*, **2003**, 89, 11-18.
- [18] JJ Ochoa ; JL Quiles ; S Ibanez ; E Martinez ; M Lopez-Frias ; JR Huertas, *J Bioenerg Biomembr*, **2003**, 35, 267-275.
- [19] LKM Summers; SC Barnes; BA Fielding; C Beysen; V Ilic; SM Humphreys SM; KN Frayn, *Am J Clin Nutr*, **2000**, 71, 1470-1447.
- [20] SC Cunnane; MA Ryan; CR Nadeau; RP Bazinet; K Musa-Veloso; U McCloy, *Lipids*, **2003**, 38, 477-484.
- [21] MHG Gaiva; RC Couto; LM Oyama; GEC Couto; VLF Silveira; EB Riberio; CMO Nascimento, *Br J Nutr*, **2001**, 86, 371-377.
- [22] O Hussein; M Grosovski; E Lasri; S Svalb; U Ravid; N Assy, *World J Gastroenterol*, **2007**, 13, 361-368.

- [23] S Bouanane; H Merzouk; NC Benkalfat ; N Soulimane ; SA Merzouk; J Gresti; CH Tessier; M Narce, *Metab Clin Exp*, **2010**, 59, 1701-1709.
- [24] NC Benkalfat; H Merzouk; S Bouanane; SA Merzouk; J Bellenger; J Gresti; CH Tessier; M Narce, *Clin Sci*, **2011**, 121, 19-28.
- [25] D Mathe; C Serougne; J Ferezou; B Lecuyer, *Ann Nutr Metab*, **1991**, 35, 165-173.
- [26] O Kabbaj; SR Yoon; C Holm; J Rose; ML Vitale; MR Pelletier, *Biol Reprod*, **2003**, 68, 722–734. [27] OH Lowry; NJ Rosebrough; AL Farr; RJ Randall, *J Biol Chem*, **1951**, 193, 265–275.
- [28] P Nilsson-Ehle; R Ekman, *Artery*, **1977**, 3, 194–209.
- [29] H Merzouk; S Madani; D Chabane sari; J Prost; M Bouchenak; J Belleville, *Clin Sci*, **2000**, 98, 21-30. [30] H Draper; M Hadley, *Methods Enzymol*, **1990**, 186, 421-431.
- [31] RL Levine; D Garland; CN Oliver; I Climent; AG Lenz; BW Ahn; Shaltiel S; Stadtman ER, *Methods Enzymol*, **1990**, 186, 464–478.
- [32] HA MacQueen; DA Sadler; SA Moore ; S Daya; JY Brown; DEG Shuker; M Seaman; WS Wassif , *Nutr Res*, **2007**, 27, 38-47.
- [33] S Santamarina-Fojo; H Gonzalez-Navarro; L Freeman; E Wagner; Z Nong, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **2004**, 24, 1750-1754.
- [34] FI Milagro; J Campion; JA Martinez, *Obesity*, **2006**, 14, 1118–1123. [35] R Christon; R BelcadiHaloå; G Durand, *J Nutr*, **1995**, 125, 3062-3070.
- [36] GJ Schwartz; J Fu; G Astarita; X Li; S Gaetani; P Campolongo; V Cuomo, *Cell Metab*, **2008**, 8, 281-288. [37] JS Perona; V Ruiz-Gutierrez, *J Agric Food Chem*, **2004**, 52, 4227–4233.
- [38] N Hwalla Baba; Z Ghossoub; Z Habbal, *Nutr Res*, **2000**, 20, 1113-1123. [39] CC Tai; ST Ding, *J Nutr Biochem*, **2010**, 21, 357–363.
- [40] GE Rasmy, *JGEB*, **2007**, 5:9-17.
- [41] T Armeni; G Principato; JL Quiles; C Pieri; S Bompadre; M Battino, *J Bioenerg Biomembr*, **2003**, 35:181–191. [42] TA Bowman; SK Ramakrishnan; M Kaw ; SJ Lee; PR Patel; VK Golla, *Endocrinology*, **2010**, 151, 5157–5164.

Résumé

L'obésité constitue un problème majeur de santé publique qui connaît une progression épidémique aussi bien dans les pays riches que dans ceux en voie de développement. C'est une maladie multifactorielle complexe qui expose l'organisme à des complications métaboliques qui s'aggrave avec l'âge. En effet, le vieillissement est associé à des troubles métaboliques et à un stress oxydatif intense qui peuvent encore être aggravé par l'obésité. Les objectifs de ce travail sont de déterminer les effets bénéfiques des acides gras polyinsaturés (contenu dans l'huile de lin) et les acides gras monoinsaturés (contenus dans l'huile d'olive) sur le métabolisme des lipides et des protéines et le statut redox des rats obèses âgés. Le régime cafeteria induit une hyperphagie qui provoque une augmentation du poids corporel associée à une élévation du tissu adipeux et son enrichissement en lipides ainsi que de nombreuses altérations métaboliques et de la balance oxydant/antioxydant. La consommation de régime enrichi en huile d'olive ou en huile d'olive et de lin entraîne une réduction du poids corporel, une diminution de la glycémie, des teneurs plasmatiques en insuline, adiponectine et leptine ainsi que des teneurs en cholestérol et triglycérides sériques et des lipoprotéines. L'enrichissement du régime par l'huile d'olive ou la combinaison olive/lin augmente l'activité de la LPL et diminue celle de la LHS et de la LCAT et améliore également le statut oxydant/antioxydant sérique et tissulaire. En effet, on note une réduction des teneurs plasmatiques et tissulaires en malondialdéhyde (MDA), des protéines carbonylées (PC), de l'activité de la catalase, des marqueurs de l'oxydation des lipoprotéines et une augmentation des teneurs en vitamine C. Les altérations du métabolisme et de la balance redox associées à l'obésité au cours du vieillissement peuvent être corrigées par la consommation des aliments riches en acides gras mono et polyinsaturés d'où la nécessité d'une prise en charge nutritionnelle des pathologies liées au vieillissement dans la politique de santé publique.

Mots clés: obésité, rat, régime cafeteria, statut oxydant/antioxydant, AGMI, AGPI.

Abstract

Obesity is a major public health problem with increasing incidence in both rich and developing countries. It is a complex multifactorial disease exposing the body to metabolic complications that worsens with age. In fact, aging is associated with metabolic disorders and intense oxidative stress that can be aggravated by obesity. The objectives of this study were to determine the beneficial effects of polyunsaturated fatty acids (contained in flax oil) and monounsaturated fatty acids (contained in olive oil) on lipid and proteins metabolism and redox status in aged obese rats. The cafeteria diet induced hyperphagia that causes an increase in body weight associated with increased adipose tissue weight and his lipid enrichment as well as an alteration of the redox status. Consumption of diet enriched with olive oil or olive/lin oils leads to a reduction in body weight, blood glucose, plasma levels of insulin, adiponectin and leptin levels as well as a reduction in serum and lipoproteins cholesterol and triglycerides. Olive and olive/lin enriched diets increase LPL activity, decrease the LHS and LCAT activities and also improve oxidant / antioxidant status. In fact, there is a reduction in plasma and tissue levels of malondialdehyde (MDA), protein carbonyl (PC), the catalase activity, markers of lipoprotein oxidation and increased levels of vitamin C. The alterations of the metabolism and the redox balance associated with obesity during aging can be remedied by eating foods rich in monounsaturated and polyunsaturated fatty acids. Nutritional management of diseases related to aging is then needed in public health policy.

Key words: obesity, rat, cafeteria diet, oxydant/antioxydant status, MUFA, PUFA

ملخص

تعتبر السمنة من أهم مشاكل الصحة العامة التي تشهد تطورا خطيرا في البلدان الغنية و أيضا في البلدان النامية. إنها مرض معقد متعدد العوامل يعرض الجسم لمضاعفات ابيضية تزداد سوءا مع التقدم في السن. أهداف هذه الدراسة تتمثل أساسا في تحديد التأثيرات الايجابية للأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (زيت الكتان) والأحماض الدهنية غير المشبعة الأحادية (زيت الزيتون) على ابيض الدهون والبروتينات والسكريات أيضا الوضع التاكسدي للفئران البدناء المتقدمين في السن. النظام الغذائي كافتيريا يؤدي إلى الإفراط في الأكل مما يسبب الزيادة في وزن الجسم والنسيج الشحمي وتشبعه بالدهون وأيضا إلى اضطرابات في الوضع التاكسدي. استهلاك غذاء غني بزيت الزيتون أو زيت الكتان يؤدي إلى تخفيض وزن الجسم، انخفاض التلحون والمستويات البلازمية للأنسولين، الليبتين و الاديبونكتين وكذلك الكولسترول والدهون الثلاثية والبروتينات الدهنية إضافة إلى تحسين الوضع التاكسدي البلازمي والنسجي. بالفعل، نلاحظ انخفاض النسب البلازمية والنسجية لل ADM و PC ونشاط ال salatac وانخفاض نسبة الفيتامين C. ختاماً، يمكن أن نقول بان تناول حمية غذائية غنية بالأحماض الدهنية غير المشبعة الأحادية والمتعددة يحسن الحالة الابيضية والتاكسدية عند الأشخاص المتقدمين في السن والذين يعانون من السمنة. الكلمات المفتاحية: السمنة، فار، حمية كافتيريا، الوضع التاكسدي، الأحماض الدهنية غير المشبعة الأحادية، الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة