

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| REVUE BIBLIOGRAPHIQUE | |
| 1. Les lipides alimentaires | 5 |
| 1.1. Structure, origine et apports nutritionnels conseillés | 5 |
| 1.2. Digestion, absorption et métabolisme des lipides et des lipoprotéines | 10 |
| 1.2.1. Digestion et absorption des lipides alimentaires | 10 |
| 1.2.2. Métabolisme des lipoprotéines | 12 |
| 1.2.3. Métabolisme des AG et rôles physiologiques majeurs exercés par les AGPI n-3 et n-6 | 13 |
| 1.3. Hydrogénation des huiles : Définition et processus | 17 |
| 1.3.1. Processus d'hydrogénation cas de la margarine | 17 |
| 1.3.2. Procédé d'extraction des huiles de poisson | 19 |
| 2. Obésité et complications CV | 21 |
| 2.1. Définition de l'obésité | 21 |
| 2.2. Désordres métaboliques et oxydatifs au cours de l'obésité | 22 |
| 2.2.1. Perturbations des hormones de la balance énergétique | 22 |
| 2.2.2. Anomalies du métabolisme des lipides | 24 |
| 2.2.3. Résistine, insulino-résistance et obésité | 25 |
| 2.2.4. Obésité et stress oxydant | 27 |
| 2.3. Les modèles d'obésité nutritionnelle | 30 |
| 3. Impact des graisses naturelle ou industrielle sur le risque cardio-métabolique | 32 |
| 4. Effets des remplacements des graisses alimentaires ou leurs AG sur le RCV | 35 |
| MATERIEL ET METHODES | |
| 1. Animaux et régimes | 37 |
| 1.1. Induction de l'obésité | 37 |
| 1.2. Elaboration des régimes expérimentaux | 38 |
| 1.2.1. Choix de la sardine et extraction de son huile | 38 |
| 1.2.2. Choix de la margarine et sa provenance | 38 |
| 1.3. Protocole nutritionnel | 41 |
| 1.4. Prélèvement du sang et des différents organes | 41 |
| 2. Analyses biochimiques | 42 |
| 2.1. Détermination de quelques hormones impliquées dans la balance énergétique | 42 |
| 2.1.1. Dosage de la ghréline sérique | 42 |
| 2.1.2. Dosage de l'adiponectine sérique | 42 |
| 2.1.3. Dosage de la résistine | 43 |
| 2.2. Exploration du profil lipidique et lipoprotéique | 43 |
| 2.2.1. Dosage du cholestérol total, libre et estérifié au niveau sérique | 43 |
| 2.2.2. Dosage des triglycérides sériques | 44 |
| 2.2.3. Dosage des phospholipides sériques | 44 |
| 2.2.4. Teneurs et composition des lipoprotéines sériques en lipides et en protéines | 44 |
| 2.2.4.1. Séparation et purification des différentes fractions de lipoprotéines | 44 |
| 2.2.4.2. Détermination des contenus des lipoprotéines sériques en protéines et en différents lipides | 45 |
| 2.3. Exploration de l'homéostasie glucidique | 45 |
| 2.3.1. Mesure de la glycémie | 45 |
| 2.3.2. Dosage de l'hémoglobine glyquée | 45 |

| | |
|---|----|
| 2.3.3. Dosage de l'insuline sérique | 45 |
| 2.3.4. Indice d'insulino-résistance (IR) | 46 |
| 2.4. Evaluation du statut pro-oxydant/antioxydant | 46 |
| 2.4.1. Détermination de l'attaque radicalaire | 46 |
| 2.4.1.1. Dosage des hydroperoxydes (LPO) sériques et tissulaires | 46 |
| 2.4.1.2. Mesure des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) du sérum, des lipoprotéines et des tissus | 46 |
| 2.4.1.3. Détermination des concentrations des isoprostanes (IsoPs) au niveau sérique et urinaire | 47 |
| 2.4.1.4. Dosage des dérivés carbonylés sériques et tissulaires | 48 |
| 2.4.2. Evaluation du statut antioxydant | 48 |
| 2.4.2.1. Détermination de la défense antioxydante non enzymatique | 48 |
| 2.4.2.1.1. Dosage de l'albumine sérique | 48 |
| 2.4.2.1.2. Dosage de l'acide urique (AcU) | 48 |
| 2.4.2.1.3. Dosage du fer sérique | 49 |
| 2.4.2.2. Détermination de la défense antioxydante enzymatique | 49 |
| 2.4.2.2.1. Activité de la superoxyde dismutase (SOD) | 49 |
| 2.4.2.2.2. Activité de la glutathion réductase (GSSH-Red) | 49 |
| 2.4.2.2.3. Activité de la glutathion peroxydase (GSH-Px) | 50 |
| 2.4.2.2.4. Activité de la catalase (CAT) | 50 |
| 2.4.2.2.5. Dosage de l'activité de la paraoxonase (PON) 1 | 50 |
| 2.4.2.2.6. Détermination de l'activité enzymatique de LCAT | 51 |
| 2.4.2.2.7. Evaluation de la capacité antioxydante totale sérique (CAox) | 51 |
| 3. Analyse statistique | 51 |

RESULTATS

| | |
|---|----|
| 1. Composition de l'huile de sardine et de la margarine en AG | 53 |
| 2. Poids corporel et nourriture ingérée | 53 |
| 3. Poids des organes absolu et relatif | 53 |
| 4. Teneurs sériques en adiponectine, ghréline et résistine | 57 |
| 5. Profil lipidique et lipoprotéique | 57 |
| 5.1. Teneurs sériques en différents lipides | 57 |
| 5.2. Répartition du CT et des TG entre les différentes fractions de lipoprotéines | 60 |
| 5.2.1. Répartition du CT | 60 |
| 5.2.2. Répartition des TG | 62 |
| 5.3. Teneurs et composition des lipoprotéines en lipides et en protéines | 63 |
| 5.3.1. Teneurs et composition des VLDL | 63 |
| 5.3.2. Teneurs et composition des LDL-HDL ₁ | 65 |
| 5.3.3. Teneurs et composition des HDL ₂ | 65 |
| 5.3.4. Teneurs et composition des HDL ₃ | 68 |
| 6. Equilibre glycémique | 70 |
| 6.1. Glycémie | 70 |
| 6.2. Taux d' HbA1c | 70 |
| 6.3. HOMA-IR et insuliniémie | 70 |
| 7. Statut Redox | 72 |
| 7.1. Peroxydation lipidique et protéique | 72 |
| 7.1.1. Teneurs sériques et tissulaires en LPO | 72 |
| 7.1.2. Teneurs sériques et tissulaires en TBARS | 74 |
| 7.1.3. Teneurs des lipoprotéines en TBARS | 76 |
| 7.1.4. Teneurs sériques et urinaires en isoprostanes | 76 |
| 7.1.5. Teneurs sériques et tissulaires en carbonyles | 79 |
| 7.2. Défense antioxydante | 81 |
| 7.2.1. Défense antioxydante non enzymatique | 81 |
| 7.2.1.1. Teneurs sériques en albumine | 81 |

| | |
|---|-----|
| 7.2.1.2. Teneurs sériques en acide urique | 81 |
| 7.2.1.3. Teneurs sériques en fer | 81 |
| 7.2.2. Défense antioxydante enzymatique au niveau des érythrocytes et des différents tissus | 83 |
| 7.2.2.1. Activité de la SOD | 83 |
| 7.2.2.2. Activité de la GSSH-Red | 85 |
| 7.2.2.3. Activité de la GSH-Px | 87 |
| 7.2.2.4. Activité de la CAT | 89 |
| 7.2.2.5. Activité enzymatique de la paraoxonase (PON1) | 91 |
| 7.2.2.6. Activité de la LCAT | 91 |
| 7.2.2.7. Capacité antioxydante du sérum | 93 |
| DISCUSSION | 94 |
| CONCLUSION & PERSPECTIVES | 111 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 115 |
| ANNEXES | 141 |
| PUBLICATION | |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|---------------------|---|----|
| Tableau I. | Diversité des acides gras alimentaires (ANSES, 2011). | 7 |
| Tableau II. | Fonctions biochimiques et rôles physiologiques des AGPI. | 16 |
| Tableau III. | Composition pondérale et énergétique des régimes. | 40 |
| Tableau IV. | Composition en AG de l'huile de sardine et de la margarine. | 54 |
| Tableau V. | Poids corporel (PC) et poids absolu et relatif des organes. | 56 |
| Tableau VI. | Répartition du cholestérol total (CT) et des triglycérides (TG) entre les différentes fractions de lipoprotéines. | 61 |

ANNEXES

| | | |
|-----------------------|---|-----|
| Tableau VII. | Evolution du poids corporel (PC) et nourriture ingérée. | 141 |
| Tableau VIII. | Teneurs sériques en adiponectine, ghréline et résistine. | 141 |
| Tableau IX. | Teneurs sériques en différents lipides. | 142 |
| Tableau X. | Teneurs et composition des VLDL en lipides et en protéines. | 142 |
| Tableau XI. | Teneurs et composition des LDL-HDL ₁ en lipides et en protéines. | 143 |
| Tableau XII. | Teneurs et composition des HDL ₂ en lipides et en protéines. | 143 |
| Tableau XIII. | Teneurs et composition des HDL ₃ en lipides et en protéines. | 144 |
| Tableau XIV. | Glycémie, taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), teneur sérique en insuline et indice d'insulino-résistance (HOMA-IR). | 144 |
| Tableau XV. | Teneurs sériques et tissulaires en hydroperoxydes (LPO). | 145 |
| Tableau XVI. | Teneurs sériques, tissulaires et des lipoprotéines en TBARS. | 146 |
| Tableau XVII. | Teneurs sériques et urinaires en isoprostanes (IsoPs). | 147 |
| Tableau XVIII. | Teneurs sériques et tissulaires en dérivés carbonylés. | 147 |
| Tableau XIX. | Teneurs sériques en albumine, acide urique et en fer. | 148 |
| Tableau XX. | Activité enzymatique de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT), paraoxonase (PON) 1 et capacité antioxydante (CAox) sérique. | 149 |
| Tableau XXI. | Activité de la SOD érythrocytaire et tissulaire. | 150 |
| Tableau XXII. | Activité de la GSSH-Red érythrocytaire et tissulaire. | 151 |
| Tableau XXIII. | Activité de la GSH-Px érythrocytaire et tissulaire. | 152 |
| Tableau XX IV. | Activité de la CAT érythrocytaire et tissulaire. | 153 |

LISTE DES FIGURES

| | | |
|----------------|--|----|
| Fig. 1 | Différents niveaux de structures moléculaires et supramoléculaires des lipides alimentaires, incluant les structures émulsionnées (Vors <i>et al.</i> , 2016). | 6 |
| Fig. 2 | Digestion des lipides (Vors <i>et al.</i> , 2016). | 12 |
| Fig. 3 | Devenir métabolique des lipoprotéines chez l'Homme (Kwan <i>et al.</i> , 2007). | 14 |
| Fig. 4 | Biosynthèse des AG insaturés, familles d'AG (ANSES, 2011). | 15 |
| Fig. 5 | Exemples de graisses et huiles utilisées pour la formulation des margarines (Laventurier <i>et al.</i> , 2013). | 17 |
| Fig. 6 | Méthode d'obtention des huiles de poissons (Grosdemange, 2010). | 20 |
| Fig. 7 | Rôles spécifiques de l'adiponectine au cours de l'obésité et l'IR (Sberna <i>et al.</i> , 2017). | 23 |
| Fig. 8 | Régulation du métabolisme des lipides hépatiques par l'insuline (Samuel & Shulman, 2016). | 25 |
| Fig. 9 | Contribution respective du tissu adipeux viscéral et sous cutané à la genèse de perturbations métaboliques au cours de l'obésité chez l'Homme (Després, 2007). | 26 |
| Fig. 10 | Complications hyperglycémiques et IR (Samuel & Shulman, 2016). | 27 |
| Fig. 11 | Action de la PON1 dans les sous classes HDL (Gugliucci <i>et al.</i> , 2015). | 29 |
| Fig. 12 | Variation de la mortalité globale chez l'Homme associée à différents types de graisses (Wang <i>et al.</i> , 2016). | 33 |
| Fig. 13 | Procédé d'extraction de l'huile de sardine (Guillaume <i>et al.</i> , 1999). | 39 |
| Fig. 14 | Croissance pondérale et nourriture ingérée | 55 |
| Fig. 15 | Teneurs sériques en adiponectine, ghréline et résistine | 58 |
| Fig. 16 | Teneurs sériques en différents lipides | 59 |
| Fig. 17 | Teneurs et composition des VLDL en lipides et en protéines | 64 |
| Fig. 18 | Teneurs et composition des LDL-HDL ₁ en lipides et en protéines | 66 |
| Fig. 19 | Teneurs et composition des HDL ₂ en lipides et en protéines | 67 |
| Fig. 20 | Teneurs et composition des HDL ₃ en lipides et en protéines | 69 |
| Fig. 21 | Glycémie, teneur sérique en insuline, taux d'HbA1c et indice de HOMA-IR | 71 |
| Fig. 22 | Concentrations sériques et tissulaires en LPO | 73 |
| Fig. 23 | Teneurs sériques et tissulaires en TBARS | 75 |
| Fig. 24 | Teneurs des lipoprotéines en TBARS | 77 |

| | | |
|----------------|--|----|
| Fig. 25 | Teneurs des IsoPs sériques et urinaires | 78 |
| Fig. 26 | Teneurs sériques et tissulaires en carbonyles | 80 |
| Fig. 27 | Teneurs sériques en albumine, acide urique et en fer | 82 |
| Fig. 28 | Activité de la SOD au niveau tissulaire | 84 |
| Fig. 29 | Activité de la GSSH-Red au niveau tissulaire | 86 |
| Fig. 30 | Activité de la GSH-Px au niveau tissulaire | 88 |
| Fig. 31 | Activité de la CAT au niveau tissulaire | 90 |
| Fig. 32 | Activité enzymatique de la LCAT et de la PON 1 | 92 |
| Fig. 33 | Capacité antioxydante totale sérique | 93 |

| | | |
|----------------|---|----|
| Photo 1 | Induction de l'obésité chez le rat wistar | 37 |
|----------------|---|----|

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|-------------------|--|
| AcU : | Acide urique |
| AG : | Acide gras |
| AGNE : | Acide gras non estérifié |
| Apo : | Apolipoprotéine |
| CAox : | Capacité antioxydante |
| CAT : | Catalase |
| CE : | Cholestérol estérifié |
| CT : | Cholestérol total |
| CL : | Cholestérol libre |
| EC : | Esters de cholestérol |
| ERO : | Espèces réactives de l'oxygène |
| GSH-Px : | Glutathion peroxydase |
| GSSH-Red : | Glutathion reductase |
| HbA1c : | Hémoglobine glyquée |
| HDL : | High density lipoprotein (Lipoprotéine de haute densité) |
| HL | Hyperlipidique |
| HS : | Huile de sardine |
| HS-Mg : | Huile de sardine substituée par la margarine |
| HOMA-IR : | Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance |
| IR : | Insulino-résistance |
| LCAT : | Lécithine: cholestérol acyltransférase |
| LDL : | Low density lipoprotein (Lipoprotéine de faible densité) |
| LPO : | Hydroperoxydes |
| MCV : | Maladies cardio-vasculaires |
| Mg : | Margarine |
| Mg-HS: | Margarine substituée par l'huile de sardine |
| PC : | Poids corporel |
| PL : | Phospholipides |
| PON1 : | Paraoxonase 1 |
| RCV : | Risque cardio-vasculaire |
| RL : | Radicaux libres |
| SOD : | Superoxyde dismutase |
| TA : | Tissu adipeux |
| TBARS : | Substances réactives à l'acide thiobarbiturique |
| TG : | Triglycérides |
| VLDL : | Very low density lipoprotein (Lipoprotéine de très faible densité) |

INTRODUCTION

Les lipides alimentaires sont les constituants majeurs de la matière grasse. Les aliments les plus riches en lipides sont les huiles, les margarines et les graisses animales (beurre, suif, graisse de mouton). Les lipides sont aussi issus de produits oléagineux (plantes, fruits et graines) qui après broyage produisent des huiles. Ces dernières sont des matières premières et des ingrédients fonctionnels utilisés dans la confiserie, la boulangerie, les crèmes glacées, les sauces et les margarines (Rios *et al.*, 2014).

Les huiles peuvent apporter des nutriments indispensables à la vie, en raison de leur contenu en acides gras monoinsaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI) riches en acides gras essentiels (AGE) (acide (ac.) linoléique (C18: 2n-6) et ac. α -linoléique (C18: 3n-3)) ainsi que des AG n-3 à longue chaîne (Schwab *et al.*, 2014 ; Merdzhanova *et al.*, 2017). Toutefois, certaines peuvent être néfastes à la santé, en raison de leur contenu en acides gras saturés (AGS) qui consommés en excès, induisent une hyperphagie, une hyperlipidémie et peuvent altérer la sensibilité à l'insuline (Coleho *et al.*, 2011). Néanmoins, des études dans ce domaine ont démontré que la consommation des AGS n'est pas systématiquement associée à un risque accru de maladies cardio-vasculaires (MCV) (de Souza *et al.*, 2015) et leurs effets négatifs sur la santé suscitent encore le débat (Jallinoja, 2016). Par ailleurs, les guerres centenaires entre le beurre et la margarine ont négligé les graisses trans considérées comme étant néfastes pour l'organisme. Ils sont présents dans les pizzas industriellement transformées, les frites surgelées, les produits de boulangerie, les casse-croûtes emballés et les margarines (Jallinoja, 2016). Ces dernières sont parmi les plus anciens aliments perçus comme meilleurs en tant qu'alternative peu coûteuse et de faible valeur par rapport au beurre (Scrinis, 2014; Hand, 2017).

Les huiles et les graisses offrent un large choix tant au niveau du goût, de l'utilisation, du prix et de la qualité (Rios *et al.*, 2014). La margarine est fabriquée essentiellement d'huiles végétales comme le colza, le tournesol et le soja, en particulier et de graisses végétales telles que l'huile de palme, coprah et palmiste. La margarine étant plus riche en AGPI qu'en AGS, elle était donc supposée être plus intéressante que le beurre en termes de santé CV (Scrinis, 2014). En effet, certaines études ont rapporté que la consommation de la margarine comparée au beurre entraîne une diminution du taux du cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) (Chisholm *et al.*, 1996 ; Denke *et al.*, 2000) et une augmentation du C-VLDL (lipoprotéine de très faible densité) et du rapport cholestérol total (CT)/C-HDL (lipoprotéine de haute densité). Néanmoins, certaines margarines peuvent apporter des graisses ou huiles

partiellement hydrogénées qui en grandes quantités peuvent entraîner des complications CV (Morin & Pagès Xatart Parès, 2012).

Le processus d'hydrogénation est utilisé afin de durcir l'huile ou la graisse en fixant de l'hydrogène sur les doubles liaisons des AG insaturés en présence d'un catalyseur. L'hydrogénation partielle des doubles liaisons s'accompagne de la formation plus ou moins importante d'isomères trans (Morin & Pagès Xatart Parès, 2012). Ces huiles hydrogénées sont extrêmement traitées à l'aide de solvants chimiques comme l'hexane. Si l'hydrogénation est totale, l'ensemble des AG des triglycérides (TG) seront saturés, il n'y aura donc plus de ce fait, d'acides gras trans (AGT) dans la matière grasse totalement hydrogénée (Scrinis, 2014). Ainsi, ces graisses, en particulier les graisses lauriques entièrement hydrogénées peuvent être utilisées pour leurs propriétés fonctionnelles (Laventurier, 2013).

La sensibilisation accrue des consommateurs pour les aliments santé a entraîné une demande accrue d'aliments fonctionnels tels que les produits marins (poissons et crustacés), en raison de leur rôle protecteur de par leur contenu en lipides bioactifs vis-à-vis de certaines pathologies (El-Waseif *et al.*, 2014). Dans ce contexte, les huiles de poisson comme le saumon, le maquereau ou la sardine contiennent des quantités notables : 20-50 g de poisson peuvent apporter environ 500 mg d'AGPI de la série n-3 (oméga 3), en particulier l'ac. docosahexaénoïque (DHA) (C22: 6n-3) et eicosapentaénoïque (EPA) (C20: 5n-3) qui sont dérivés de l'ac. α -linoléique (Da Boit *et al.*, 2017). Ces derniers ont été récemment considérés comme des aliments fonctionnels, en raison de leur rôle significatif dans de nombreuses voies métaboliques, en exerçant des effets cardio-protecteurs : anti-athérogénique, anti-thrombotique, hypotriglycéridémiant, anti-inflammatoire (Orsavova *et al.*, 2015) et en améliorant la fluidité membranaire (Usher *et al.*, 2015 ; Viggiano *et al.*, 2016). De plus, ces AG n-3 ont la capacité de réduire l'insulino-résistance (IR) et d'améliorer les anomalies associées à l'obésité *via* certaines hormones impliquées dans la balance énergétique (ghréline, leptine et adiponectine) et d'assurer un meilleur contrôle du poids corporel (PC) (Viggiano *et al.*, 2016).

Les effets individuels de certaines huiles d'origine animale ou végétale et leurs AG ont fait l'objet de plusieurs études (Saidpour *et al.*, 2012 ; Boukhari *et al.*, 2013 ; Benyahia-Mostefaoui *et al.*, 2013, 2014 ; Huth *et al.*, 2015 ; Lima *et al.*, 2016). En revanche, l'impact du remplacement des graisses alimentaires de différentes origines sur les facteurs de risque CV est très peu relaté dans la littérature.

L'étude de Benyahia-Mostefaoui *et al.*, (2014) a rapporté que la consommation de l'huile de sardine, atténuée chez le rat les dommages oxydatifs engendrés par l'enrichissement du régime en cholestérol. De même, il a été rapporté que l'huile extraite de la sardine corrige la dyslipidémie, améliore le transport inverse du cholestérol, la balance pro/antioxydante et le statut inflammatoire, chez le rat rendu obèse (Boukhari *et al.*, 2013).

D'autres auteurs ont étudié chez l'Homme différents régimes contenant de l'huile de palme riche en AGS, de l'huile d'olive riche en AGMI, de l'huile de tournesol riche en AGPI n-6 et de l'huile de poisson riche en AGPI n-3 et n-6 à raison de 35% dans le régime. Les AGMI et les AGPI contenus dans ces huiles ont entraîné un meilleur profil lipidique. Les régimes riches en AGS, AGMI n-9 ou AGPI n-6 ont induit une IR par rapport aux AGPI n-3 (Storlien *et al.*, 1991; Philp *et al.*, 2015).

Lorsque les études sur les remplacements sont relatées dans la littérature, elles rapportent une réduction significative du risque d'événements CV chez l'Homme lorsque les AGS (contenus dans les graisses animales) sont remplacés par des AGPI ou des AGMI (d'origine végétale ou marine) (Li *et al.*, 2015 ; Hooper *et al.*, 2015), avec un C-LDL bas et un C-HDL élevé (Siri-Tarino *et al.*, 2010), alors que le remplacement des AGS par des AGPI n-6 induit une augmentation du C-LDL oxydé et une réduction du C-HDL (DiNicolantonio, 2014). Aucun résultat significatif n'est retrouvé lorsque les AGMI sont remplacés par les AGS (Micha *et al.*, 2014).

Dans les modèles expérimentaux, chez des rats mâles wistar rendu obèses par un régime hyperlipidique (HL) (58% de l'apport énergétique total) pendant 7 semaines, lorsque l'huile de coco est remplacée par l'huile de poisson, cette dernière empêche la stéatose hépatique, en diminuant les enzymes de la lipogenèse (Coelho *et al.*, 2011). De même, la substitution d'un régime HL (lard) par une huile riche en AGPI (huile de poisson) entraîne une réduction du PC, augmente la sensibilité à l'insuline et a des effets bénéfiques sur la modulation de l'inflammation et la leptinémie, chez les rongeurs (Viggiano *et al.*, 2016).

L'obésité est devenue une épidémie mondiale qui touche le physique générale et le bien-être émotionnel (Bocarsly *et al.*, 2015 ; Jayawardana *et al.*, 2017). Elle résulte de l'augmentation des apports énergétiques et d'une baisse des dépenses énergétiques (Acosta & Camilleri, 2014).

Actuellement, de nombreux modèles expérimentaux d'obésité ont été décrits dans la littérature. Le choix du bon modèle dépend de l'objectif de l'étude (Guerre-Millo, 2012). Le modèle animal présente de nombreux avantages, ce qui en fait un outil adéquat pour les

études de prévention, y compris des études évaluant des stratégies thérapeutiques dans la prévention de l'obésité et ses complications (Lutz & Woods, 2013 ; Kuyinu *et al.*, 2016).

Les graisses animales sont souvent utilisées pour induire l'obésité (Fernandes *et al.*, 2016). Elles renferment une quantité importante de graisses saturées qui peuvent entraîner une hyperphagie, une prise de poids, une hypertriglycémie (Israel, 2015 ; Nettleton *et al.*, 2017) et donc un risque de MCV plus accru (Portovedo *et al.*, 2015 ; Affane *et al.*, 2018). De plus, les régimes HL induisent chez les rongeurs des dommages métaboliques et un système de défense antioxydant défectueux (Venkateshan *et al.*, 2016) notamment dans le foie (Ventura *et al.*, 2017).

Très peu d'études se sont intéressées sur le plan expérimental à l'effet délétère de la consommation des graisses d'origine industrielle sur le RCV. Ainsi, l'impact de 2 huiles l'une, produite industriellement (margarine), l'autre d'origine naturelle (huile de poisson), et leurs remplacements est étudié sur le poids corporel, les marqueurs de la balance énergétique et les désordres cardio-métaboliques et oxydatifs associés à l'obésité, et de voir laquelle de ces substitutions pourrait potentialiser le mieux les désordres métaboliques.

La première partie de cette thèse présente un rappel bibliographique sur les lipides alimentaires (structure, origine et leur devenir sur le plan métabolique), et leur relation avec le RCV associé à l'obésité. Un aperçu sur les processus d'hydrogénation et d'extraction des huiles est aussi donné. Enfin, nous rapportons les effets de l'origine des graisses et de l'impact de leurs AG et leurs substitutions sur ce RCV.

La seconde partie rapporte le protocole nutritionnel et les techniques utilisées dans cette étude. La troisième partie présente les résultats obtenus, suivis d'une discussion qui aborde les différents mécanismes qui pourraient être impliqués dans les effets obtenus et enfin, la thèse se termine par une conclusion générale et des perspectives de recherches.

**REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE**

1. Les lipides alimentaires

1.1. Structure, origine et apports nutritionnels conseillés

Les AG sont les constituants majeurs des différentes classes de lipides que sont les TG, les phospholipides (PL), les sphingolipides et minoritairement les esters de cholestérol (EC). Les TG représentent 95 à 98 % des lipides alimentaires ingérés (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation (ANSES), 2011). Les AG alimentaires sont apportés principalement par des molécules de TG qui adoptent différentes structures à l'échelle supramoléculaire dans les aliments (Vors *et al.*, 2016) (Fig.1). La composition en AG des huiles est un des premiers moyens de classification des graisses qui peut varier considérablement selon le type d'AG constitutifs. En effet, une huile est caractérisée non seulement par sa composition globale en AG mais aussi par sa composition en espèces moléculaires. Chaque espèce moléculaire se caractérise par la nature des AG estérifiés en position externe : sn-1 ou sn-3, ou interne (sn-2) du glycérol (Genot & Michalski, 2010). Le Tableau I illustre la grande diversité des AG alimentaires.

La grande majorité des AG naturels sont constitués d'une chaîne linéaire à nombre pair de carbone allant de 4 à 24 carbones (C), les AG de 10 à 22 C étant les mieux représentés (Patel *et al.*, 2016). Ils se distinguent par la présence de doubles liaisons (ou insaturations) qu'ils renferment, alors que les AG insaturés (AGI) s'organisent autour des AGMI et des AGPI. Les AGMI ont une double liaison, le principal AG est l'ac.oléique (C18: n-9) et se retrouve dans l'huile d'olive, à la différence des AGPI qui comprennent deux ou plus de doubles liaisons majoritairement en configuration *cis* et non conjuguée. La position de la double liaison terminale (la plus proche du CH₃ terminal) définit la classification des AGI n-6 ou n-3 qui est en rapport avec leur mécanisme de synthèse et leurs fonctions métaboliques (Raynal-Ljutovac *et al.*, 2011), les AGS n'ont aucune insaturation (Orsavova *et al.*, 2015). Parmi les composantes des deux classes d'AGPI (n-3 et n-6), on retrouve l'ac. α -linoléique (C18:3 n-3) et l'ac. linoléique (C18: 2n-6) qui sont indispensables pour la croissance normale et les fonctions physiologiques de tous les tissus mais ne sont synthétisés ni par l'Homme ni par l'animal (Nettleton *et al.*, 2016).

Les AGPI n-3 se retrouvent à la fois dans certains produits végétaux et tissus animaux (Hardwick *et al.*, 2013), ils sont principalement concentrés dans les poissons gras (sardine, hareng...). Les AGPI n-6 se retrouvent principalement dans les huiles végétales qui contiennent à l'état naturel une grande proportion d'AGI leur conférant leur fluidité (Saillard,

2014). Quant aux AGS, ils sont principalement d'origine animale (laitages, viandes) mais sont aussi d'origine végétale (graisse de coco, huile de palme) (Cuvelier & Maillard, 2012). Les AG non estérifiés (AGNE) ne sont présents qu'en faible proportion dans les lipides alimentaires. La grande majorité des AG alimentaires sont sous forme estérifiée dans les TG qui sont des lipides neutres ou dans les PL qui sont des lipides polaires.

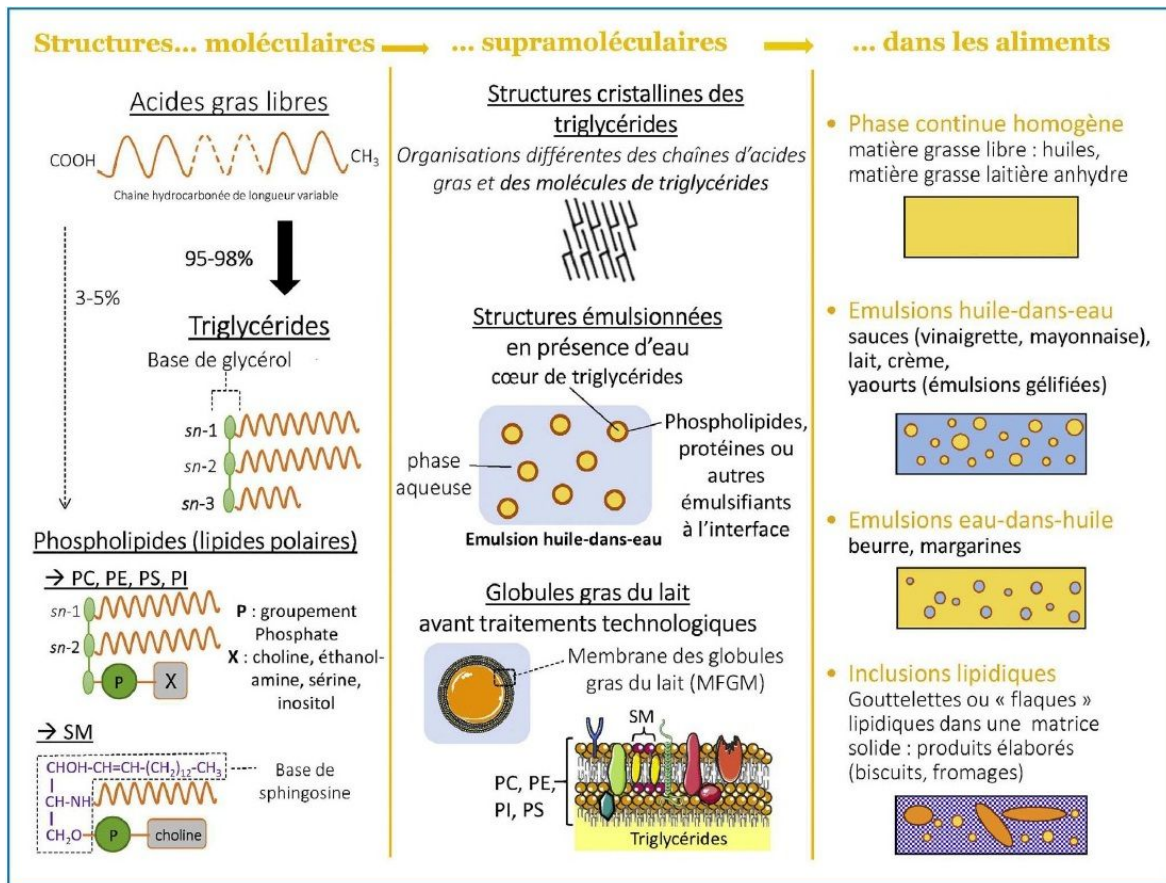


Fig.1. Différents niveaux de structures moléculaires et supramoléculaires des lipides alimentaires, incluant les structures émulsionnées (Vors *et al.*, 2016).

PC : phosphatidylcholine ; PE: phosphatidyléthanolamine ; PS : phosphatidylsérine ; PI : phosphatidylinositol ; SM : sphingomyéline.

Tableau I. Diversité des acides gras alimentaires (ANSES, 2011).

| Nomenclature normalisée (acide) | Nomenclature triviale | Nomenclature abrégée | |
|---|-----------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | | Chimie | Physiologie |
| Acides gras saturés | | | |
| Butanoïque | Butyrique | 4:0 | |
| Hexanoïque | Caproïque | 6:0 | |
| Octanoïque | Caprylique | 8:0 | |
| Décanoïque | Caprique | 10:0 | |
| Dodécanoïque | Laurique | 12:0 | |
| Tétradécanoïque | Myristique | 14:0 | |
| Pentadécanoïque | Pentadécylrique | 15:0 | |
| Hexadécanoïque | Palmitique | 16:0 | |
| Heptadécanoïque | Margarique | 17:0 | |
| Octadécanoïque | Stéarique | 18:0 | |
| Eïcosanoïque | Arachidique | 20:0 | |
| Docosanoïque | Béhénique | 22:0 | |
| Tétracosanoïque | Lignocérique | 24:0 | |
| Hexacosanoïque | cérotique | 26:0 | |
| Acides gras monoinsaturés | | | |
| Dodécèn 9c oïque | Laurolique | 12:1 Δ 9c | n-3 (ω 3) |
| Tétradécèn 9c oïque | Myristoléique | 14:1 Δ 9c | |
| Hexadécèn 9c oïque | Palitoléique | 16:1 Δ 9c | |
| Octadécèn 9c oïque | Oléique | 18:1 Δ 9c | n-9 (ω 9) |
| Octadécèn 9t oïque | Elaïdique | 18:1 Δ 9t | |
| Octadécèn 11t oïque | Vaccénique | 18:1 Δ 11t | |
| Eïcosén 9c oïque | Gadoléique | 20:1 Δ 9c | |
| Docosén 9c oïque | Cétoléique | 22:1 Δ 9c | |
| Docosén 13c oïque | Erucique | 22:1 Δ 13c | |
| Acides gras polyinsaturés | | | |
| Octadécadièn 9c,12c oïque | Linoléique | 18:2 Δ 9c,12c | n-6 (ω 6) |
| Octadécadièn 9c,11t oïque | Ruménique | 18:2 Δ 9c,11t | |
| Octadécatrièn 9c,12c,15c oïque | α -linoléique | 18:3 Δ 9c,12c,15c | n-3 (ω 3) |
| Octadécatrièn 6c,9c,12c oïque | γ -linoléique | 18:2 Δ 6c,9c,2c | n-6 (ω 6) |
| Eïcosatétraèn 5c,8c,11c,14c oïque | arachidonique | 20:4 Δ 5c,8c,11c,14c | n-6 (ω 6) |
| Eïcospentaèn 5c,8c,11c,14c,17c oïque | EPA | 20:5 Δ 5c,8c,11c,14c,17c | n-3 (ω 3) |
| Docoshexaèn 4c,7c,10c,13c,16c,19c oïque | DHA | 22:6 Δ 4c,7c,10c,13c,16c,19c | n-3 (ω 3) |

Les AGT d'origine naturelle proviennent principalement de la biohydrogénation des AGPI par les bactéries du rumen au cours de laquelle certaines doubles liaisons restantes passent à l'état trans. Les AGT peuvent être d'origine industrielle et sont retrouvés dans certaines margarines et graisses végétales hydrogénées, suite à une hydrogénation chimique partielle des huiles végétales (Léger & Razanamahefa, 2005) ou peuvent également résulter du traitement thermique (chauffage et cuisson des huiles végétales à haute température (T°)) (Chardigny & Malpuech-Brugere, 2007). Les AGT sont très majoritairement des AG à 18 carbones et une double liaison donc monoinsaturé. Les AGT ont une configuration spatiale différente de celle des autres AG avec des propriétés biochimiques et biophysiques très particulières. Les AGT d'origine naturelle sont principalement composé d'isomère trans 11 (ou ac. vaccénique). Dans les matières grasses végétales partiellement hydrogénées, ce sont des isomères trans 9 (ac. élaïdique) et trans 10 qui sont majoritaires (Chardigny & Malpuech-Brugere, 2007).

Les lipides existent sous forme libre en phase continue homogène (cas des huiles) ; sous forme de gouttelettes d'émulsion ; huile dans l'eau (cas des sauces vinaigrettes et mayonnaises, laits, ou encore des yaourts qui sont des émulsions gélifiées) ; sous forme d'inclusions lipidiques dans des matrices solides glucidiques ou protéiques (cas des produits élaborés tels que les biscuits et les fromages) ou sous forme de phase continue d'une émulsion eau dans huile (beurre, margarine) (Michalski *et al.*, 2017). Les graisses se subdivisent en graisses visibles comme l'huile, le beurre, la margarine, utilisées pour cuire, rôtir ou tartiner, et en graisses cachées que l'on retrouve dans les viennoiseries, les produits animaux et les sauces industrielles.

Les huiles des fruits sont souvent obtenues à partir de la chair des fruits oléagineux (plantes, fruits et graines) par pression puis clarification ou centrifugation et filtration. C'est le cas des huiles vierges (huile de tournesol (riche en AGPI) comprenant essentiellement l'ac. linoléique source de vitamine (Vit) E ; huile d'olive (riche en AGMI, en particulier l'ac. oléique). Les huiles d'arachide, colza, maïs, soja, pépin de raisin et noix représentent les meilleures sources d'AGPI (Matthäus & Musa Özcan, 2015). D'autres huiles contenues dans les fruits peuvent subir en plus de ces étapes, un raffinage comme le coprah (provenant de la noix de coco) ou l'huile de palme et de palmiste (provenant du fruit et des graines du palmier) (Lafay & Verger, 2010).

La majeure partie des graisses consommées sont des graisses cachées dont la quantité est souvent sous-estimée (Funtikova *et al.*, 2015). Le beurre est d'origine animale, alors que la

margarine est principalement d'origine végétale (Cuvelier & Maillard, 2012). Quant aux huiles marines, elles sont extraites à partir de poissons ou de leurs co-produits ou d'algues.

La margarine a été développée en 1869 comme une alternative au beurre qui était rare et coûteux (Chrysam, 1996) et n'a jamais gagné un terrain de consommation significatif jusqu'à ce qu'elle puisse être populaire à partir des années 80 (Levene, 2014; Hand, 2017).

La margarine est consommée en général pour son profil en AG. Elle est considérée comme étant constituée de moins d'AGS et plus d'AGPI (Ritvanen *et al.*, 2012). Comparée au beurre, la composition chimique de la margarine varie avec la nature des matières grasses entrant dans sa formulation (El Khaloui *et al.*, 2004), alors que celle du beurre varie avec la race animale, l'alimentation, la saison et la région. Bien que d'apparence semblable, ces deux ingrédients ont des compositions en AG différentes et ont chacun des avantages et des inconvénients (El Khaloui *et al.*, 2004). Le beurre est produit selon un procédé de fabrication naturel et traditionnel, alors que la margarine est obtenue à partir de procédé industriel utilisant des émulsifiants, des stabilisateurs et des colorants (Salemi & Pooya, 2012).

La composition lipidique du poisson varie beaucoup selon l'espèce considérée et la saison de la pêche (Todorovic & Hodson, 2016). Les sites préférentiels de stockage des lipides dans les tissus (foie, tissu adipeux (TA) sous cutané, TA périspinal et tissu musculaire) sont différents selon les espèces. Le foie constitue le principal organe de stockage des lipides. Toutefois, le muscle possède aussi des capacités à stocker les lipides variant selon les espèces. La teneur en lipides des poissons fluctue de 0,5% à 15%, ce qui permet de les classer généralement en 3 classes : les poissons maigres (0,5% à 5%) comme le merlan, sole, morue, truite et la perche du Nil ; les poissons semi-gras comme les mollusques et les crustacés (5% à 10%) et les poissons gras qui ont des teneurs en lipides dans le muscle supérieures à 10% comme c'est le cas du maquereau, sardine, truite, saumon, thon, voire 20% dans l'anguille (Fontagne Dicharry & Medale, 2010). Au sein d'une même espèce, la teneur en lipides de la chair augmente avec la taille du poisson et peut aussi varier en fonction de la saison, du cycle de reproduction et de l'alimentation. C'est le cas de la sardine où la teneur en lipides varie de 1,2 g au mois de mars, après la ponte jusqu'à 18,4 g/100 g au mois de septembre (Bandarra *et al.*, 1997). Les lipides de réserve de la chair du poisson sont constitués essentiellement de TG caractérisés par une proportion élevée d'AGPI de la série n-3. Il contient peu de cholestérol 20 à 80 mg/100 g de chair selon les espèces principalement sous forme d'esters (Raynal-Ljutovac *et al.*, 2011).

Le choix alimentaire peut avoir un impact important sur la quantité et la qualité globale des graisses consommées car l'importance de ces dernières réside dans leur haute valeur calorique. Ainsi, la consommation des lipides en quantité adéquate et leurs origine est importante pour une alimentation saine et équilibrée (Patel *et al.*, 2016).

Selon les dernières recommandations nutritionnelles de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), 2010) les lipides alimentaires doivent représenter 35 à 40% de l'apport énergétique total (AET) quotidien. Cet apport a aussi été récemment recommandé par l'ANSES en 2016 qui préconise d'une part, la consommation chez l'Homme de 2 portions de poissons/semaine, dont un poisson gras (à forte teneur en oméga 3 à longues chaînes) tels que la sardine, le maquereau ou l'hareng, incluant au minimum 500 mg d'oméga 3 et d'autre part, elle recommande fortement la consommation des huiles riches en oméga 3 (colza et noix) avec un rapport linoléique/linoléique inférieur à 5 avec une part d'AGS totaux inférieure ou égale à 12% de l'AET. Un apport d'ac. oléique compris entre 15 et 20% de l'AET a aussi été conseillé pour les AGMI.

1.2. Digestion, absorption et métabolisme des lipides et des lipoprotéines

1.2.1. Digestion et absorption des lipides alimentaires

La digestion s'effectue par une série de réactions d'hydrolyse qui permet de dégrader les lipides d'origine alimentaire en molécules lipidiques absorbables au niveau de la barrière intestinale. Avant leurs absorption dans l'intestin grêle, ces lipides subissent une hydrolyse gastrique puis duodénale (Wang *et al.*, 2013).

Chez l'Homme, la digestion des lipides est amorcée par la lipase linguale puis dans l'estomac par la lipase gastrique qui hydrolyse préférentiellement, les liaisons esters en position sn-3 d'une proportion non négligeable de TG (5 à 37%) pour libérer des AGNE et des diglycérides (Bandali *et al.*, 2015). Les AGNE contenus dans l'estomac induisent la libération de la cholécystokinine (une hormone peptidique gastro-intestinale sécrétée par la muqueuse du duodénum et relarguée dans la circulation sanguine), déclenchant ainsi des contractions dans la vésicule biliaire. Les acides biliaires et les enzymes pancréatiques, notamment la lipase pancréatique sont alors excrétés dans la partie proximale de l'intestin grêle.

Les TG résiduels sont hydrolysés en enlevant les AG en position sn-1 et sn-3 en AG et 2-monoglycérides (MG) dans l'intestin grêle proximal par le complexe lipase-colipase

pancréatique. L'hydrolyse duodénale contribue de 40 à 73% à la digestion des TG alimentaires. La molécule de 2-MG est encore hydrolysée pour libérer le dernier AG. Les AG libérés et les lysolécithines sont incorporés dans des micelles mixtes et transportés dans la membrane apicale des entérocytes pour leur absorption et apparaissent sous forme de chylomicrons (Wang *et al.*, 2013).

Les PL, principalement les phosphatidylcholines, sont hydrolysés dans l'intestin grêle par l'action de la phospholipase A₂ pancréatique. Cette enzyme scinde le lien de l'AG situé en position-2 libérant ainsi un AG et un lyso-PC. Les lyso-PC tiennent un rôle important dans la solubilisation des autres produits de la digestion lipidique.

Pour ce qui est du cholestérol, celui-ci est synthétisé par le foie (85%) et seulement 10 à 15% du cholestérol alimentaire est sous forme de cholestérol estérifié (CE). Le cholestérol est dégradé et sécrété dans les sels biliaires puis éliminé de l'organisme dans les fèces (Jesch & Carr, 2017).

L'absorption de graisses dans des micelles mixtes se produit dans tout l'intestin grêle. Celui-ci n'est pas seulement un organe passif mais un organe métaboliquement actif, recevant des informations de la périphérie et capable de moduler ses synthèses et ses sécrétions lipidiques en fonction des substrats, des hormones ou d'autres substances endogènes ou exogènes. Il peut altérer le transport des lipides d'origine intestinale et la production des chylomicrons (en fonction de l'état de l'organisme) (Xiao & Lewis, 2012).

Dans des conditions normales, l'absorption des graisses est 85-95% efficace. L'absorption est un phénomène complexe en raison de leur hydrosolubilité très limitée et de la taille importante de ces molécules. Celle-ci se déroule en trois étapes successives : 1. Captage entérocytaire des lipides, 2. Métabolisme intra-entérocytaires, 3. Assemblage et sécrétion des chylomicrons (Lichtenstein & Jones, 2012).

La matière grasse sous forme émulsionnée ou non-émulsionnée, entraîne des différences de métabolisme postprandial des AG ingérés incluant : 1. La cinétique de transit dans la circulation sanguine sous forme de chylomicrons 2. La perte fécale et 3. L'utilisation des AG alimentaires par l'organisme comme source d'énergie (β -oxydation), ce métabolisme ouvre un nouveau concept de lipides lents et lipides rapides dans la prise en compte des propriétés de structure et d'organisation des matières grasses alimentaires dans le suivi des facteurs de risque métabolique (Fig. 2). L'absorption intestinale des lipides et les événements post-absorptifs durant la période postprandiale jouent un rôle majeur dans l'initiation et le développement des maladies métaboliques et CV (Vors *et al.*, 2016).

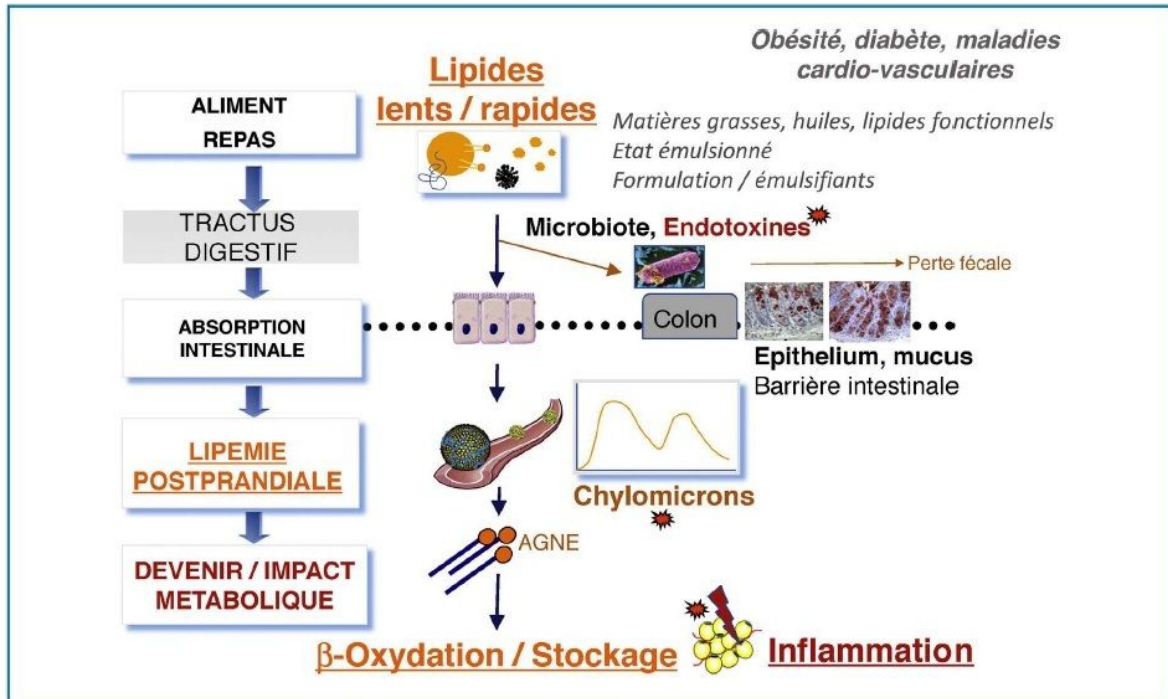


Fig. 2. Digestion des lipides (Vors *et al.*, 2016).

1.2.2. Métabolisme des lipoprotéines

Afin que les lipides puissent être libérés dans la circulation, ils doivent être incorporés dans les lipoprotéines qui sont les particules de transport dans le milieu aqueux. L'apolipoprotéine (apo) B-48 s'exprime au niveau de l'intestin, elle intervient dans la formation des chylomicrons (phase post-prandiale), alors que l'apo B-100 s'exprime mieux dans le foie où elle est nécessaire à la production hépatique des VLDL (Choi & Ginsberg, 2011).

Les TG des chylomicrons subissent ensuite une hydrolyse par la lipoprotéine lipase (LPL). La clairance des chylomicrons dépend de leur taille et de leur nombre. En effet, les chylomicrons de grande taille sont plus hydrolysés que ceux de petite taille, en raison de leur grande affinité pour la LPL (Xiang *et al.*, 1999). Les AG libérés lors de la lipolyse sont utilisés comme source d'énergie par les tissus périphériques ou bien sont mis en réserve (Xiao & Lewis, 2012). Le foie synthétise des VLDL en incorporant les TG provenant de la capture des AG liés à l'albumine, des AG provenant des remnants de chylomicrons ou de la synthèse *de novo* (lipogénèse) hépatique (Fig. 3) (Choi & Ginsberg, 2011).

Chez l'Homme, les VLDL sont restructurés en lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL). La majorité des IDL sont captés par le foie par des récepteurs capables de reconnaître l'apo E et l'apo B. La fraction restante perd son apo E, elle est hydrolysée par la lipase hépatique qui libère des AG et du glycérol à partir des TG et forme des LDL (plus petite et relativement plus riche en CE et ne possédant plus que l'apo B-100) (Xiao & Lewis, 2012). Ces particules sont captées par les tissus périphériques et par le foie. Quant aux HDL, elles sont synthétisées par le foie ou sont produites à partir du métabolisme des chylomicrons et des VLDL. Elles sont riches en apo A-I et apo C-II.

Les HDL permettent le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie en vue de son excrétion biliaire grâce à la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT), une enzyme synthétisée dans le foie et sécrétée dans le plasma. Elle est stimulée par son cofacteur, l'apo A-I et permet l'estérification du cholestérol libre (Gautier *et al.*, 2011). La contribution de la LCAT dans le transport inverse du cholestérol se produit soit directement par interaction des HDL matures avec le récepteur hépatique de classe B1 (SR-B1) soit indirectement *via* la voie médiée par la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) (uniquement chez l'Homme) (Carmo *et al.*, 2017). Cette enzyme agit ainsi sur les pré- β -HDL discoïdales et sur les HDL₃ qui ont capté le cholestérol des membranes des cellules périphériques. Les HDL₂ s'enrichissent ainsi en EC qui représentent le produit final de la réaction d'estérification par la LCAT permettant de mener le cholestérol vers le foie pour être ensuite excrété dans la bile (Ferchaud-Roucher *et al.*, 2014) (Fig. 3).

1.2.3. Métabolisme des AG et rôles physiologiques majeurs exercés par les AGPI n-3 et n-6

L'Homme peut synthétiser des AG n-6 et n-3 plus longs à partir des AGE (ac. linoléique et α -linoléique) grâce à une série de réactions de désaturation et d'élongation (Jump *et al.*, 2012) (Fig. 4).

Les AGPI sont engagés vers différentes voies métaboliques dont la principale est celle de la β -oxydation qui se déroule au sein des mitochondries et des peroxysomes.

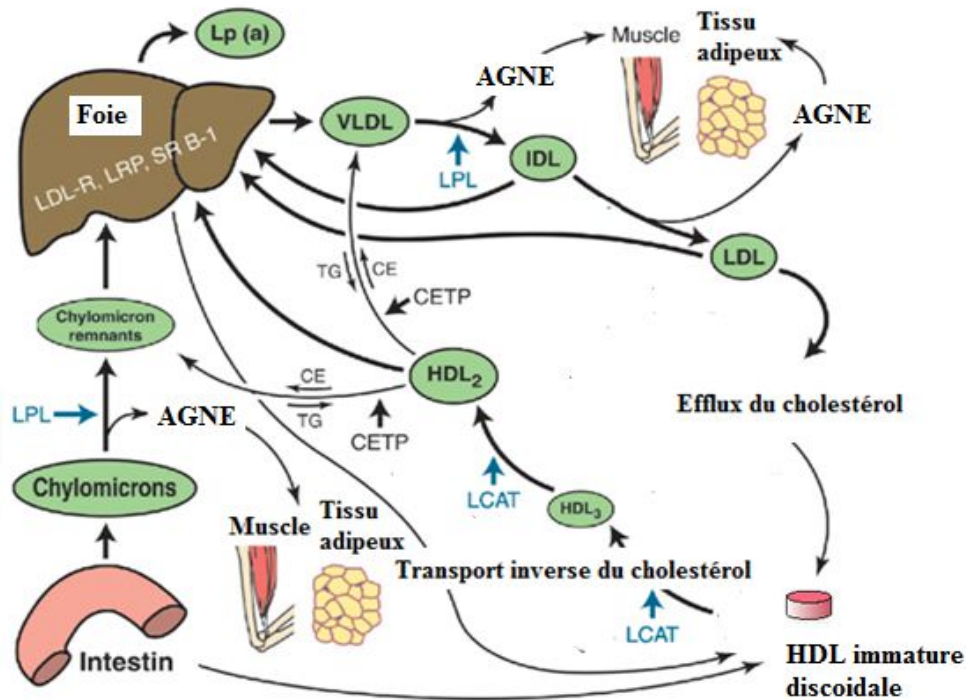


Fig. 3. Devenir métabolique des lipoprotéines chez l'Homme d'après Kwan *et al.*, (2007).

La β -oxydation mitochondriale permet de générer des groupes d'acétyl-CoA, tandis que la β -oxydation peroxysomale permet la synthèse de DHA par raccourcissement des chaînes d'AG à partir de l'ac. tétracosahexaénoïque (C24:6 n-3) (Norheim *et al.*, 2012).

L'ac. arachidonique AGPI n-6 (C20:4 n-6) est fortement produit au niveau des membranes animales. Il est le précurseur d'un grand nombre de composés bioactifs inclus sous le nom d'eicosanoïdes tels que les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes (Catalá, 2013). Chez les mammifères, les Δ -désaturases (Δ 12 et Δ 15) qui permettent l'introduction de doubles liaisons dans la chaîne carbonée de l'ac. oléique n'existent pas (Lee *et al.*, 2016). Les ac. linoléique et α -linoléique doivent être apportées par l'alimentation (Cherfaoui, 2012).

Les fonctions biochimiques et les rôles physiologiques des AGPI sont résumés dans le Tableau II.

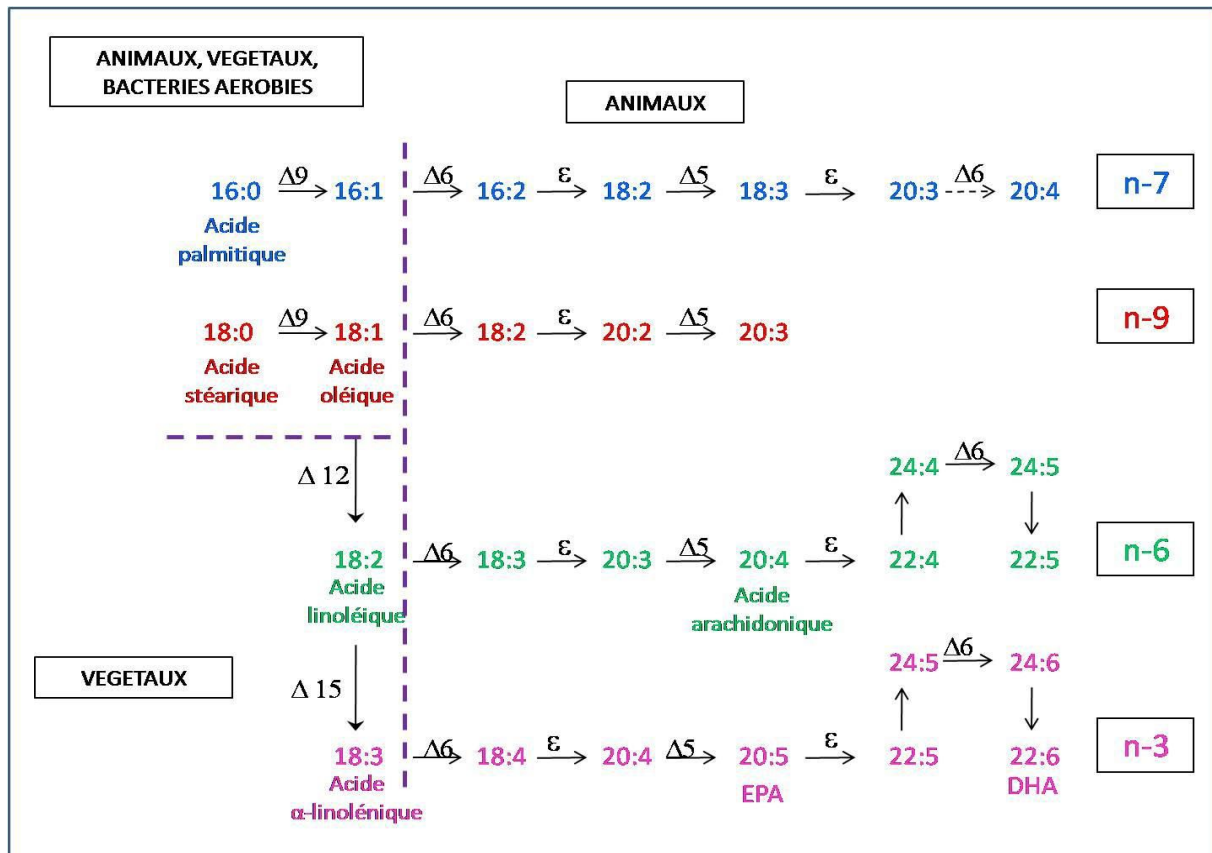


Fig. 4. Biosynthèse des AG insaturés, familles d'AG (ANSES, 2011).

Le symbole Δ indique une désaturation, avec la place de la double liaison introduite repérée à partir du groupe carboxyle COOH. Le symbole ϵ indique une élongation. Les familles n-7 et n-9 ne sont pas essentielles car leur précurseur est synthétisable par l'Homme (et l'animal). Les familles n-6 et n-3 constituent les AG essentiels.

Tableau II. Fonctions biochimiques et rôles physiologiques des AGPI
(ANSES, 2011).

| AGPI | Rôles physiologiques majeurs |
|--|--|
| Série n-6 | |
| Ac. linoléique (18:2 n-6) | AG indispensable, précurseur métabolique des AGPI n-6. Exerce des fonctions essentielles en tant que constituant majeur des lipides membranaires (rôle structural) |
| Ac. gamma-linolénique (18:3 n-6) | Pas de fonction démontrée. Posséderait des propriétés anti-inflammatoires en provoquant l'accumulation de l'acide dihomogamma-linolénique et en limitant la synthèse d'acide arachidonique |
| Ac.dihomo-gammalinolénique (20:3 n-6) | AG essentiel en tant que précurseur des prostanoïdes de la série 1 et des leucotriènes de la série 3 |
| Ac. arachidonique (AA, 20:4 n-6) | AG essentiel. Il exerce trois fonctions majeures spécifiques comme constituant ubiquitaire des lipides de structure, précurseur de médiateurs lipidiques (prostanoïdes de la série 2, leucotriènes de la série 4, AG hydroxylés (HETE, EET, lipoxines) et endocannabinoïdes) et régulateur de l'expression génique |
| Ac.adrénique (22:4 n-6) | Pas de fonction démontrée |
| Ac.docosapentaénoïque (22:5 n-6) | Synthétisé et incorporé dans les lipides membranaires en situation de carence alimentaire en AGPI n-3 (marqueur biologique spécifique) |
| Série n-3 | |
| Ac. α -linoléique (18:3 n-3) | AG indispensable en tant que précurseur métabolique des AGPI n-3 |
| Ac. stéaridonique (18:4 n-3) | Pas de fonction démontrée. Pourrait moduler la lipémie (réduction du taux de TG circulants) en modulant l'expression des gènes de l'anabolisme lipidique au niveau du foie |
| Ac. eicosapentaénoïque (EPA, 20:5 n-3) | AG essentiel, précurseur de médiateurs lipidiques (prostanoïdes de la série 3, leucotriènes de la série 5, et AG hydroxylés (HETE, EET, lipoxines)) et régulateur de l'expression génique |
| Ac. docosapentaénoïque (DPA n-3, 22:5 n-3) | Pas de fonction démontrée |
| Ac. docosahexaénoïque (DHA, 22:6 n-3) | AG indispensable. Il exerce trois fonctions comme constituant ubiquitaire des lipides de structure du système nerveux central (rôle structural), précurseur de médiateurs lipidiques (docosanoïdes, endocannabinoïdes), et régulateur de l'expression génique (effet direct ou indirect par ses dérivés) |

HETE : acides hydroxy-eicosatétraénoïques ; EET : acides époxy-eicosatriénoïques ;
Ac : Acide ; AG : acide gras.

1.3. Hydrogénation des huiles : définition et processus

1.3.1. Processus d'hydrogénation, cas de la margarine

L'hydrogénation est une réaction chimique correspondant à l'addition d'hydrogène sur des composés organiques insaturés en présence d'un catalyseur (Israel, 2015). Ce traitement donne aux huiles un point de fusion élevé, les rendant solides à T° ambiante. Les avantages de l'utilisation industrielle des huiles végétales solides incluent des coûts faibles, une longue durée de vie, une stabilité pendant la friture et une semi-solidité. Les graisses lauriques (Fig. 5) entièrement hydrogénées sont utilisées pour leurs propriétés fonctionnelles (Scholz *et al.*, 2016). Ces matières grasses hydrogénées sont présentes dans la majorité des aliments industriels et principalement dans les pâtisseries, les fritures, les fast-foods, les margarines, les snacks emballés et d'autres aliments élaborés (De Souza *et al.*, 2015).

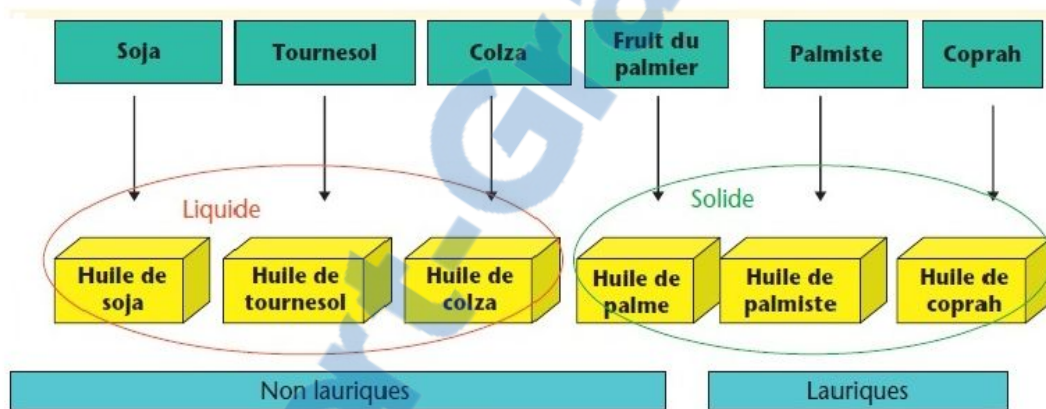


Fig. 5. Exemples de graisses et huiles utilisées pour la formulation des margarines (Laventurier *et al.*, 2013).

L'hydrogénation des huiles permet de modifier la T° à laquelle ils sont à l'état liquide. L'hydrogénation totale entraîne une diminution de sa T° de solidification, le corps gras pourrait être solide déjà à T° ambiante. En revanche, l'hydrogénation partielle de ces huiles ne les rend pas totalement solides, à T° ambiante ces corps gras partiellement hydrogénés ne coulent plus mais ils gardent une grande plasticité (état du beurre ou de la margarine).

Le type d'AG ainsi que leur position sur la molécule de TG sont importants pour la production de la margarine car ils déterminent le point de fusion. Les TG présentent un polymorphisme complexe qui permet de distinguer plusieurs variétés cristallines : la forme α (maille hexagonale), β (maille triclinique) et β' (type orthorhombique) (Cansell, 2005).

La cristallisation est tout particulièrement une étape importante voire déterminante de la qualité des margarines et des corps gras en général (Patel *et al.*, 2016).

La margarine est constituée par l'émulsion d'une phase aqueuse dans une phase grasse qui représente 82% du produit final. Le processus de la fabrication nécessite tout d'abord la préparation de la phase grasse (1^{ère} étape). En effet, le choix des matières grasses alimentaires dans les formulations industrielles ou culinaires est le résultat d'un compromis optimisé entre texture, comportement technologique, résistance à la chaleur et stabilité à l'oxydation d'une part, et intérêt nutritionnel, goût, flaveur et texture du produit fini, d'une autre part (Himed & Barkat, 2014).

La phase grasse contribue au comportement polymorphe de la margarine qui est un mélange d'huiles et de graisses végétales et animales, d'antioxydants et d'émulsifiants. Parmi les différentes huiles et graisses utilisées dans la margarine, on retrouve les huiles végétales (fluides à température ambiante) comme le colza, le tournesol et le soja en particulier, les graisses végétales comme l'huile de palme et l'huile de coprah et les graisses animales comme le saindoux, le poisson ou le beurre.

Avant toute opération, les huiles végétales doivent subir un pré-traitement. Les matières grasses végétales sont à l'état liquide à température ambiante. Afin de garantir une meilleure stabilité de structure de la margarine, le point de fusion de tout ou d'une partie des AGI doit être augmenté (Cansell, 2005).

Les graisses inter-estérifiées sont devenues plus largement utilisées dans la fabrication de margarines (Berry, 2009). L'inter-estérification est une technologie de modification des graisses qui peut être utilisée à la place de l'hydrogénation partielle et qui permet de modifier le point de fusion des graisses traitées. Le processus consiste à effectuer une hydrolyse et à reformer ensuite les liaisons esters entre les AG et les molécules de glycérol des graisses (Laventurier, 2013). Cette technique permet de modifier la structure des AG. Tous les TG naturels présentent une distribution particulière des AG sur le glycérol estérifié. Elle a pour avantage de modifier le comportement de la fusion d'une huile ou d'une graisse sans modifier la composition en AG, afin d'améliorer leurs texture et leur stabilité et modifier leur comportement de fusion (Berry, 2009).

Les huiles végétales sont totalement hydrogénées comme l'huile de palme puis sont mélangées avec d'autres huiles (tournesol, colza, olive). Le processus chimique ou enzymatique est ensuite appliqué (Dhaka *et al.*, 2011). Après la préparation de la phase

grasse, la 2^{ème} étape consiste à la préparation de la phase aqueuse qui est constituée d'eau, de sels et de conservateurs, s'ensuit le mélange des deux phases et la constitution de l'émulsion.

Les systèmes d'émulsion à base de margarine ou d'eau dans l'huile en utilisant des mélanges d'huiles de palme/stéarine de palme en tant que phases continues sont stabilisés par le monoacide glycol (90% monoester) comme émulsifiant (Saadi *et al.*, 2012). Une fois l'émulsion faite, celle-ci doit être maintenue de façon durable pour compléter ainsi l'action des émulsifiants. Pour cela, le mélange est refroidi (souvent à l'azote liquide par échange de chaleur) à de très basses températures entraînant la cristallisation de la phase grasse, celle-ci permet la conservation de la structure de la margarine (Saadi *et al.*, 2012). La margarine est ensuite pompée à haute pression puis conditionnée. Elle est mise en carton puis en palettes et stockée. Selon le produit, la margarine subira un temps de stockage plus ou moins long. L'évaluation de la qualité de la margarine pendant le stockage est effectuée par les caractéristiques de la dureté, la propagation, la plasticité, la consistance et la texture (Sturza *et al.*, 2006). Pendant le temps de stockage, les changements de la taille des cristaux présentent une variation des propriétés physico-chimiques de la margarine et à chaque fois qu'un nouveau type de margarine est formé, il est indispensable de vérifier ces variables (Saadi *et al.*, 2012).

Les huiles partiellement hydrogénées peuvent contenir jusqu'à 30 à 50% d'AGT (Vahmani *et al.*, 2015). Ces AGT ont un ou plus de double (s) liaison (s). Ils forment des structures cristallines plates et serrées à peu près les mêmes comme celles des graisses saturées et ont une température de fusion relativement élevée (Patel *et al.*, 2016).

1.3.2. Procédé d'extraction des huiles de poisson

Les principaux producteurs des huiles de poissons à l'échelle mondiale sont le Japon, le Chili, les Etats-Unis, la Norvège et le Pérou (Andrieux, 2003 ; Nichols *et al.*, 2016). Les huiles de poissons sont extraites à partir de petits pélagiques d'eau froide tels que la sardine, l'anchois, le capelan, le hareng et le menhaden (Linder *et al.*, 2004). En général, le procédé d'extraction industriel des huiles de poisson s'effectue essentiellement à partir des co-produits (tête, viscères, peau et arêtes) de la pêche, de l'aquaculture et des industries de transformation.

L'extraction classique des huiles de poissons préserve au mieux la qualité de ces longues chaînes insaturées. Elle consiste à des étapes de cuisson-pressage basées sur un traitement thermique de la matière première (poissons entiers) (Grosdemange, 2010) (Fig. 6). Cette méthode nécessite des températures supérieures à 95°C qui sont obtenues directement

ou indirectement par injection de vapeur, voire par ébullition ou cuisson du poisson entraînant, une coagulation des protéines (Crowther *et al.*, 2000). La matière première est placée dans des presses de géométrie pour séparer l'huile de la phase aqueuse protéique après décantation. Les eaux d'égouttage et de presse sont ensuite traitées à l'aide de vapeur pour une meilleure séparation de la phase grasse sur décanteur horizontal centrifuge (Bouchez, 1992).

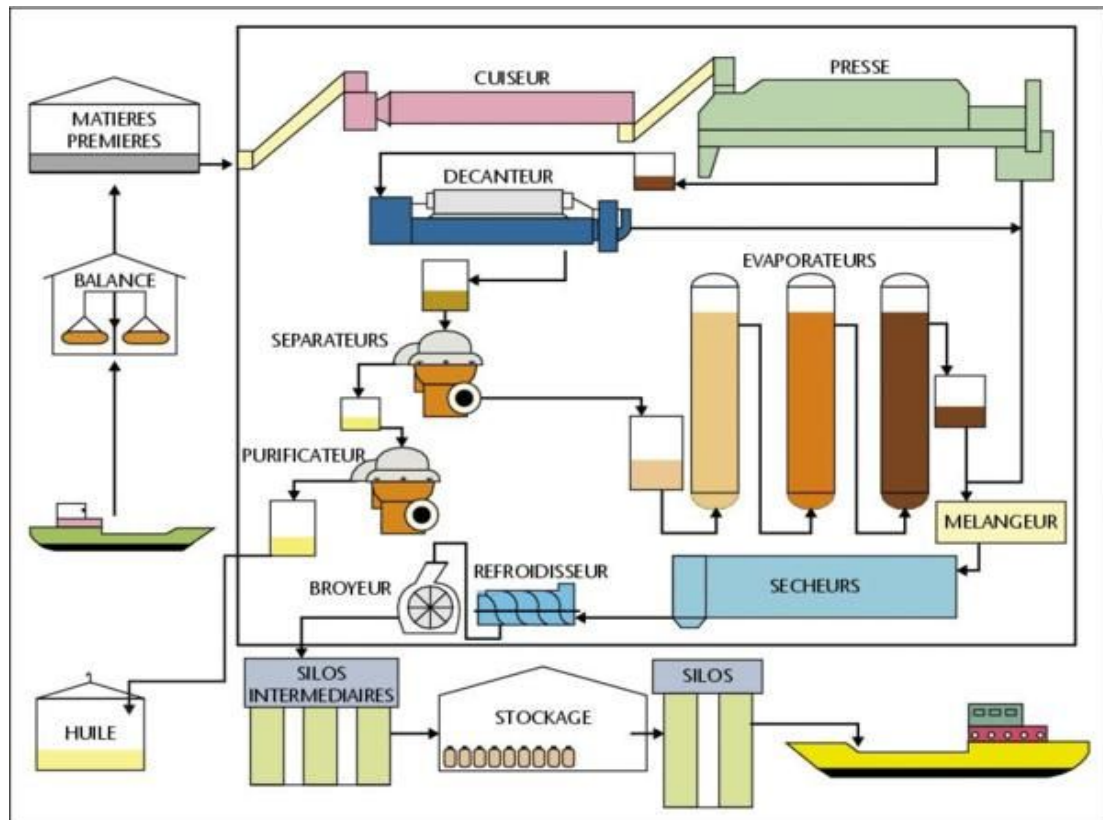


Fig. 6. Méthode d'obtention des huiles de poissons (Grosdemange, 2010).

Chantachum *et al.*, (2000) ont rapporté qu'une cuisson à 85°C permet une meilleure libération des huiles à partir des têtes de thons mais qui serait freinée lors d'une cuisson à plus haute température par la coagulation des protéines. Une pré-cuisson des têtes semble augmenter la proportion de DHA dans l'huile, en raison d'une meilleure extraction des PL, plus riche en AGPI-LC.

2. Obésité et complications CV

2.1. Définition de l'obésité

L'obésité est définie comme une accumulation excessive de la masse grasse corporelle résultant d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques de l'individu (Bocarsly *et al.*, 2015). Elle est associée en partie au style de vie (Dhalwani *et al.*, 2016). En effet, les mauvaises habitudes alimentaires (surconsommation d'aliments gras et sucrés) influent sur divers facteurs de risque cardio-métaboliques (RCM), y compris non seulement, le C-LDL mais aussi les chiffres tensionnels, l'homéostasie glucose-insuline (Mozaffarian, 2017) et la lipotoxicité des AG (Arnlov *et al.*, 2010). Elle est actuellement un défi majeur de santé publique qui repose sur un mélange de comportements et de facteurs génétiques (Aminde *et al.*, 2017), en raison de sa progression rapide à travers le monde, et de ses effets délétères qui lui sont généralement associés tels que le diabète type 2 (DT2), l'hypertension artérielle (HTA), les cancers et les maladies neuro-dégénératives (Besnard, 2016).

L'obésité peut être sous-cutanée ou intra-abdominale (souvent gynoïde) ou splanchnique (type androïde), un facteur de risque majeur des MCV et des maladies métaboliques. Chez l'Homme, l'indice de masse corporelle (IMC) permet de mesurer et d'évaluer le degré d'obésité. Il est l'indice le plus couramment utilisé (Eguaras *et al.*, 2015). Chez l'animal, l'obésité est estimée soit par le gain de poids, soit par l'indice de Lee, un critère similaire à l'IMC (Malafaia *et al.*, 2013). Il est calculé par la racine cubique du PC (g) divisée par la longueur naso-anal (cm) et multiplié par 1000. Des valeurs supérieures à 310 sont considérées comme indicateur d'une obésité.

Chez l'Homme, il existe deux types majeurs de TA, le TA blanc et le TA brun. Anatomiquement, le TA blanc comprend deux dépôts majeurs, sous-cutané et viscérale autour des organes internes. Le TA brun est constitué d'adipocytes bruns qui sont capables d'oxyder rapidement les AG et de produire de la chaleur en réponse à des situations physiologiques particulières (Cinti, 2011). Les principales fonctions physiologiques de TA blanc sous cutané sont l'isolation et le stockage de l'énergie. Il constitue un régulateur critique de l'homéostasie de l'énergie, alors que le TA blanc viscéral est étroitement lié aux complications métaboliques et impliqué dans la majoration du RCV (Choe *et al.*, 2016). En cas d'excès de lipides, le TA blanc stocke les nutriments sous forme de lipides neutres, alors que dans les conditions de déficit nutritif, il fournit des nutriments à d'autres tissus *via* la voie de la lipolyse (Birsoy *et al.*, 2013).

Quant aux rongeurs, ils possèdent un TA gonadique considéré comme une partie du TA viscéral. Les femelles ont souvent un TA sous cutané plus abondant, alors que les mâles ont plutôt plus de TA viscéral (Bjørndal *et al.*, 2011).

2.2. Désordres métaboliques et oxydatifs au cours de l'obésité

2.2.1. Perturbations des hormones de la balance énergétique

Les mécanismes de la régulation de la prise alimentaire dépendent du système nerveux central. L'hypothalamus est rapidement informé de la nourriture par l'intermédiaire de signaux régulateurs, d'un côté issus du système digestif et de l'autre issus du métabolisme des nutriments ingérés, lui permettant de réguler la sensation de faim et donc de satiété (Portovedo *et al.*, 2015).

Chez l'Homme, en situation physiologique normale, le TA blanc est désormais reconnu comme un organe endocrine majeur (Segovia *et al.*, 2014). Il sécrète des hormones, comme la leptine (une protéine adipocytaire) qui contrôle la prise alimentaire, et l'adiponectine qui exerce un effet insulino-sensibilisateur. Ces deux hormones ont des effets bénéfiques sur l'homéostasie énergétique (Kang *et al.*, 2016; Selen Alpergin *et al.*, 2017). De nombreuses hormones réguleraient le niveau de la leptine. L'insuline inhibe toutes les hormones orexigènes comme le cortisol qui a un effet lipolytique stimulant l'appétit (Cojocaru *et al.*, 2013). En revanche, l'adiponectine permet de réguler le taux glucose au niveau du foie, en diminuant les enzymes clés de la néoglucogénèse (phosphoénol pyruvate carboxykinase et glucose 6 phosphatase) (Kang *et al.*, 2016). L'action majeure de l'adiponectine sur le métabolisme lipidique est de favoriser l'oxydation des AG (Ruan & Dong, 2016).

Les altérations du métabolisme énergétique chez l'Homme modifient le TA par des changements du nombre et/ou la taille des adipocytes (Choe *et al.*, 2016). La graisse abdominale provoque, une accumulation de cellules inflammatoires, une perturbation de la sécrétion d'adipokines, y compris la réduction du taux d'adiponectine, une élévation de la glycémie et des niveaux d'AGNE sanguins (Yu *et al.*, 2016).

La figure 7 résume les rôles spécifiques de l'adiponectine au cours de l'obésité associée l'IR.

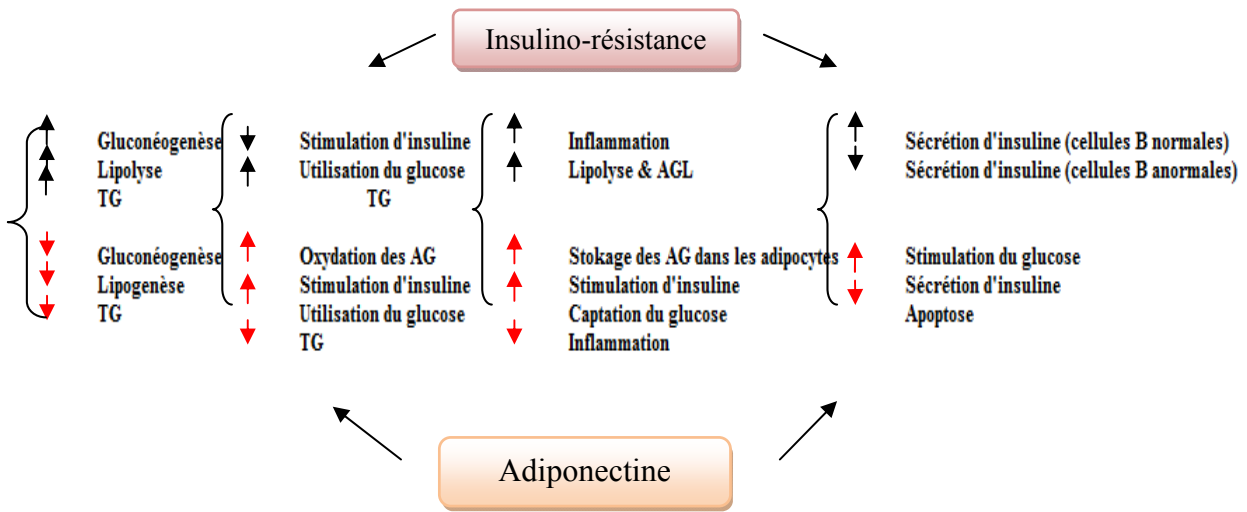


Fig. 7. Rôles spécifiques de l'adiponectine au cours de l'obésité et l'IR d'après Sberna *et al.*, (2017).

Chez l'Homme comme chez les rongeurs, l'obésité est caractérisée par une production accrue de leptine contrastant avec une diminution de la production d'adiponectine (Vatarescu *et al.*, 2017). Une consommation accrue de graisses alimentaires induit une réponse inflammatoire dans l'hypothalamus, ce qui favorise le développement de la résistance à la leptine et à l'adipogénese (De Git & Adan, 2015). En revanche, la ghréline (hormone synthétisée et sécrétée à la fois dans l'estomac et l'intestin) stimule la prise alimentaire (Wiedemann *et al.*, 2016). De même, la concentration de ghréline est élevée après la prise alimentaire, stimulant ainsi l'appétit (Hooper *et al.*, 2010). Son niveau normal est généralement abaissé après les repas (Rezaie *et al.*, 2015 ; Wiedemann *et al.*, 2016).

Chez les rongeurs, l'administration de la ghréline entraîne une hyperphagie et une prise de poids indépendamment de l'hormone de croissance (Pereira-Lancha, 2012). La ghréline permet le stockage lipidique, réduit la dépense énergétique et l'utilisation des lipides, et inhibe l'insulino-sécrétion (Disse, 2011). Plusieurs études rapportent chez l'Homme comme chez le rongeur, une altération de la sensibilité à l'insuline en réponse à l'administration de ghréline (Beck *et al.*, 2009 ; Disse, 2011).

2.2.2. Anomalies du métabolisme des lipides

Chez l'Homme, l'intestin est responsable de l'absorption et la modification des lipides et peut contribuer à la dyslipidémie postprandiale qui semble jouer un rôle prépondérant dans l'apparition et l'aggravation des maladies métaboliques (Xiao & Lewis, 2012).

Chez les souris rendues obèses, une altération de la perméabilité intestinale a été constatée avec un régime HL (Genser *et al.*, 2016). De même, chez les rongeurs, les régimes hypergras provoquent une augmentation de la perméabilité intestinale, de la masse du TA et des altérations métaboliques conduisant à l'obésité et au développement du RCV (Shuster *et al.*, 2012).

La quantité de TG stockée dans le TA dépend de la mise en réserve mais également de la mobilisation des AG. Cette mobilisation nécessite la lipolyse (Tang, 2016). Une altération importante de l'homéostasie lipidique avec une concentration anormalement élevée des lipides dans le sang a été démontrée lors de l'obésité androïde. Cette altération implique une surproduction de chylomicrons, des VLDL athérogènes riches en TG, des concentrations plasmatiques élevées en apo B et en AGNE, une augmentation en C-LDL, et en particulier en LDL petites et denses, plus sensibles à l'oxydation et moins bien captées par leur récepteurs spécifiques aussi qu'une baisse du C-HDL (Lubkowska *et al.*, 2015 ; Zhang *et al.*, 2017). Au taux de 60 mg/dL ou plus, le C-HDL est considéré comme un marqueur anti-athérogène (Chang *et al.*, 2013 ; Zhan *et al.*, 2014). Les HDL forment un complexe avec le cholestérol déposé sur les parois des artères pour transporter celui-ci vers le foie où il pourra être éliminé.

Chez le sujet obèse, ces HDL se chargent plus préférentiellement en TG, favorisant ainsi leur catabolisme (Lubkowska *et al.*, 2015). Une diminution de l'expression et l'activité des récepteurs des LDL, de l'excrétion du cholestérol biliaire et de l'activité de la LPL ont été aussi constatés (Upadhyay *et al.*, 2015).

Chez les souris rendues obèses, les anomalies lipidiques sont l'augmentation de la cholestérolémie ou de la triglycéridémie (Nascimento *et al.*, 2016). De même, une lipolyse périphérique dysfonctionnelle et une altération de la clairance des VLDL sont notées avec l'hypertriglycéridémie (Zhang *et al.*, 2017). Des taux élevés de TG peuvent causer un trouble hépatique chronique fréquent et développer une stéatose hépatique et donc un RCV plus élevé (Zhang *et al.*, 2017). Chez la souris, l'accumulation de TG dans des cellules adipeuses et non adipeuses pourrait participer aux complications de l'obésité *via* des phénomènes lipotoxiques (Selen-Alpergin *et al.*, 2017). La dysrégulation de l'insuline au niveau de l'adipocyte, entraîne

une lipolyse accrue, provoquant une utilisation préférentielle des AGNE et induit une IR (Al-Jada & Ahmad, 2016) (Fig. 8).

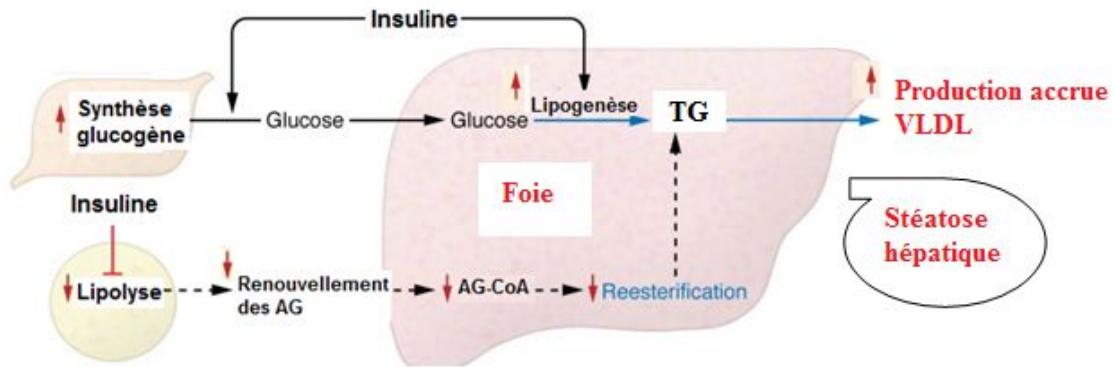


Fig. 8. Régulation du métabolisme des lipides hépatiques par l'insuline (Samuel & Shulman, 2016).

Chez les rongeurs, la masse des TA rétropéritonéal et épидидymal par rapport aux graisses mésentérique et sous-cutanée, semble représenter la masse grasse viscérale associée à une hyperlipidémie (Festuccia *et al.*, 2006). Chez le rat, l'administration d'un régime HL avec seulement 21% de graisse induit un état obésogène après 8 semaines, causant plusieurs troubles métaboliques tels que l'hypertriglycéridémie et des altérations au niveau de certains tissus (pancréas et foie) et une stéatose hépatique (Auberval *et al.*, 2014).

Une importante lipogenèse a aussi été observée chez le rat dans le foie et le TA (Axen *et al.*, 2013). L'activité lipolytique au niveau du TA viscéral est élevée et permet de libérer de grandes quantités d'AGNE vers le foie, une synthèse accrue d'apo B-100 (liée aux fractions athérogènes) et une hypersécrétion de VLDL (Zhukova *et al.*, 2014) (Fig. 9).

2.2.3. Résistins, insulino-résistance et obésité

Chez l'Homme, la résistance à l'insuline est significativement associée à l'IMC, au pourcentage de graisse corporelle et au tour de taille (Al-Jada & Ahmad, 2016). De plus, l'accumulation de lipides ectopiques chez l'Homme peut contribuer à des lésions organiques et des dysfonctionnements qui altèrent la signalisation de l'insuline menant à l'IR (Ruan & Dong, 2016).

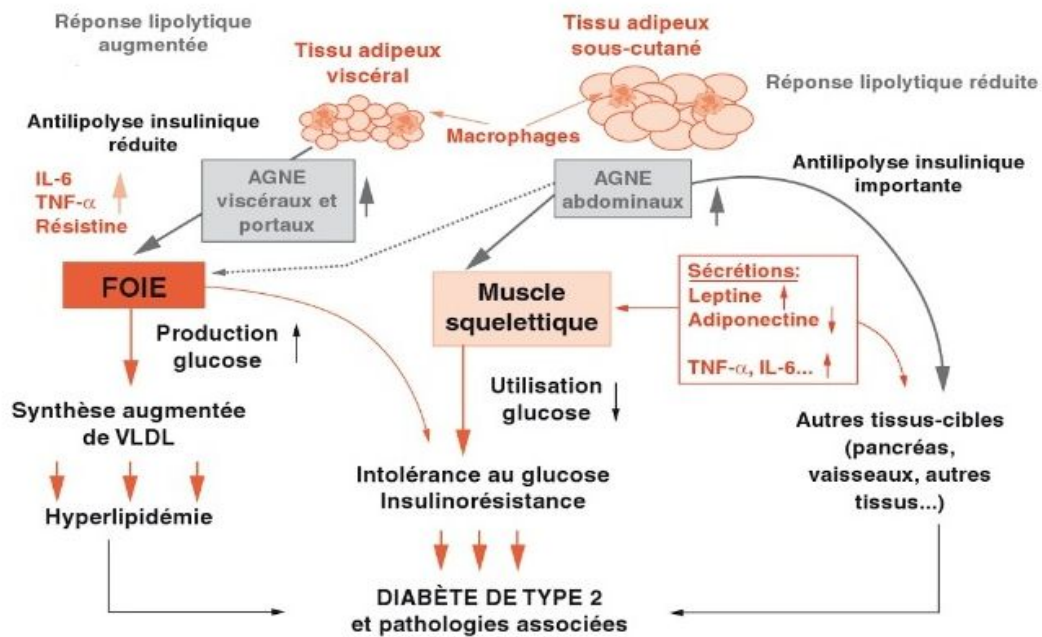


Fig. 9. Contribution respective du tissu adipeux viscéral et sous cutané à la genèse des perturbations métaboliques au cours de l'obésité, chez l'Homme (Després, 2007).

Chez le rat, l'IR est caractérisée par une sensibilité réduite à l'insuline par les tissus cibles, y compris les tissus musculaires, lipidiques et hépatiques. Elle conduit à terme au DT2, qui associe un défaut de sensibilité à l'insuline à un défaut de sécrétion d'insuline (Yu *et al.*, 2016).

Le rôle des adipokines du TA dans la résistance à l'insuline associée à l'obésité a été exploré dans les études chez l'Homme et l'animal (Kang *et al.*, 2016 ; Vatarescu *et al.*, 2017) et ces dernières rapportent que l'augmentation des taux de résistine est associée à l'IR, au diabète et aux MCV (Park *et al.*, 2017). Chez l'Homme, la résistine est essentiellement produite par les macrophages avec des taux faibles provenant du TA blanc (Montazerifar *et al.*, 2016). Les macrophages s'assemblent en couronnes autour de certains adipocytes chez les sujets obèses. Ils exercent une activité phagocytaire vis-à-vis de ces adipocytes nécrosés et contribuent à la sécrétion de résistine (Park *et al.*, 2017). L'augmentation de la sécrétion des médiateurs inflammatoires observée dans la graisse viscérale obèse reflète l'inflammation chronique provoquant une adiposopathie qui est un dysfonctionnement du TA (Bays, 2014 ; Tang, 2016). Par conséquent, l'activation des voies inflammatoires dans les adipocytes augmente la libération d'AGNE (Gomes *et al.*, 2016). Chez les rongeurs, cette hormone est produite durant l'adipogenèse et sécrétée par les adipocytes (Park & Ahima, 2013) et provoque une IR hépatique sévère (Park *et al.*, 2017).

De même, chez les animaux obèses, l'expression de la résistine est augmentée dans le sérum ou le TA et son administration chez des animaux normaux provoque une IR (Fève & Bastard, 2007).

L'effet toxique d'une hyperglycémie provoque l'aggravation de l'IR dans le muscle squelettique et le foie et aggravant ainsi les défauts sécrétoires du pancréas (Samuel & Shulman, 2016). L'accélération de la néoglucogenèse et la diminution de l'utilisation du glucose par le muscle aggrave la résistance à l'insuline et la fonction des cellules β entraînant ainsi une hyperglycémie progressive (Yu *et al.*, 2016) (Fig. 10).

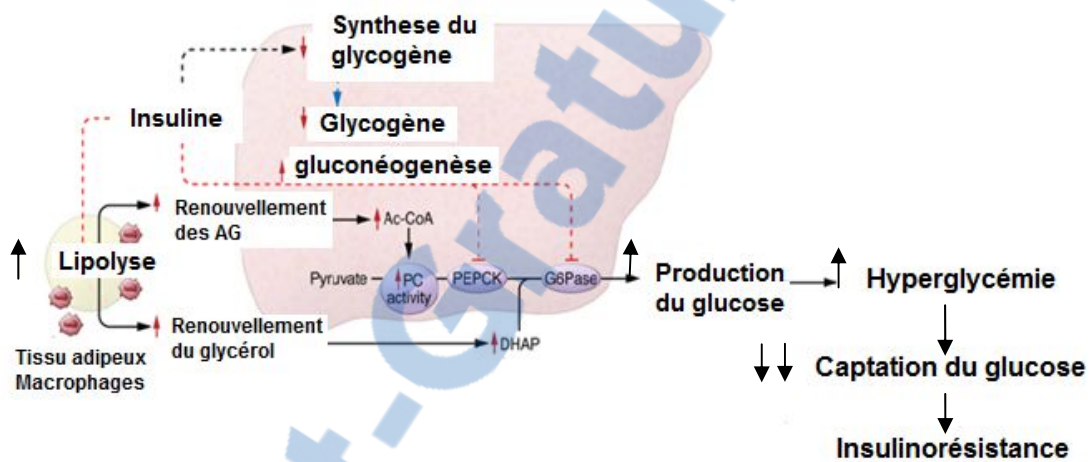


Fig. 10. Complications hyperglycémiques et IR
(Samuel & Shulman, 2016).

2.2.4. Obésité et stress oxydant

Le lien entre l'obésité et le stress oxydatif est la conséquence d'une dyslipidémie associée à une oxydabilité accrue des LDL, d'une hyperglycémie, des taux élevés d'AGNE, d'une diminution des défenses antioxydantes et d'une inflammation chronique (Lubkowska *et al.*, 2015). De plus, l'obésité est une perturbation causant un stress tissulaire et un dysfonctionnement endothélial (Andersen *et al.*, 2016). La perturbation de l'homéostasie cellulaire engendrée par le stress oxydant génère des intermédiaires toxiques (Liu *et al.*, 2017). De même, des anomalies métaboliques contribuant à un état pro-oxydant ont été observées chez des sujets obèses (Kesh *et al.*, 2016 ; Siersbæk *et al.*, 2017). Toutefois, les antioxydants du plasma ont des propriétés antioxydantes/anti-inflammatoires et sont associés à un risque plus faible de MCV (Wang *et al.*, 2013). En effet, la défense antioxydante contrôle les réactions délétères des ERO *via* certains antioxydants endogènes (comme l'albumine), les

protéines (ferritine) (Wang *et al.*, 2013), et exogènes (tocophérols, caroténoïdes et vitamine C).

Les cellules possèdent une variété de cellules primaires et secondaires de défenses contre la peroxydation lipidique. Les défenses primaires préventives, qui dépendent de l'élimination/inactivation des ERO ou des ions métalliques avant que la peroxydation lipidique a lieu. Ils comprennent la glutathion peroxydase (GSH-Px), la superoxyde dismutase (SOD) (qui éliminer l'anion superoxyde) et le peroxyde d'hydrogène à faible concentration, et ensuite, la conversion de H₂O₂ en H₂O par la GSH-Px, ou de la catalase (CAT) (Qu & Han, 2016). Une augmentation de la production de radicaux libres (RL) nécessitant l'augmentation de l'activité de la SOD est une conséquence de l'obésité (Sfar *et al.*, 2013).

Des apports élevés en lipides et en glucides sont responsables de l'augmentation de la production des espèces réactives oxygénées (ERO), en raison de la saturation de la chaîne de transport d'électrons (Suganya *et al.*, 2017). Au cours de l'obésité, les AGNE au niveau du foie provoquent chez l'Homme des dommages hépatocytaires conduisant à la stéatose hépatique (Neuschwander-Tetri, 2010). Les ERO sont un élément clé dans le processus adipogénique. Il est possible que leur augmentation excessive puisse contribuer à l'apparition de l'obésité par une stimulation de l'adipogenèse (Chang & Deckelbaum, 2013). De plus, un stress oxydatif accru associé à l'obésité conduit à l'oxydation des protéines, des lipides et de l'ADN (Sekhon *et al.*, 2010) et éventuellement, à des modifications dans la modulation de l'expression génique et des voies de signalisation et à l'apparition de l'IR (Styskal *et al.*, 2013). L'excès de graisse accumulé au niveau du TA inhibe sa fonction endocrinienne normale, entraînant un dysfonctionnement dans l'expression des facteurs sécrétés, une formation d'ERO accrue, une fonction mitochondriale altérée, une défense antioxydante cellulaire inadéquate et un développement du stress oxydatif (Manna & Jain, 2015).

Il est bien établi que le C-HDL est un marqueur important du stress oxydatif par sa capacité à faciliter la métabolisation du cholestérol. Toutefois, une diminution du C-HDL est observée au cours de l'obésité (Kabamba *et al.*, 2014). Le C-HDL a aussi un rôle athéro-protecteur en raison de ses propriétés antioxydantes grâce à l'action de la paraoxonase (PON1) et sa capacité à moduler le stress oxydatif (Fig. 11) (Ikhlef *et al.*, 2017).

En effet, la PON1 joue un rôle majeur dans la prévention des lésions athérosclérotiques. Les LDL oxydés sont captés par les macrophages, ce qui entraîne la formation de cellules spumeuses et le développement des lésions athérosclérotiques. La PON1 peut hydrolyser les lipides oxydés captés par les macrophages et ainsi diminuer la formation

de cellules spumeuses (Aviram *et al.*, 2000). Elle peut hydrolyser les lipides oxydés dans les LDL et régénérer des LDL normales (Gugliucci *et al.*, 2015). De plus, la présence de PON1 sur le HDL favorise une protection accrue face à la peroxydation lipidique, et celle des lipoprotéines ; améliore l'efflux du cholestérol et son transport inverse vers le foie, empêchant ainsi la formation de cellules spumeuses et la réaction inflammatoire (Peng *et al.*, 2010).

En revanche, en l'absence de la PON1, la fonction antioxydante des HDL semble défectueuse et le transport inverse du cholestérol pourrait être lui aussi affecté, ce qui induit à une diminution de l'expression du récepteur scavenger class B type I (SR-BI), impliqué dans la voie anti-athérogène du cholestérol, et à une diminution de la liaison du HDL aux macrophages (Peng *et al.*, 2010) (Fig. 11).

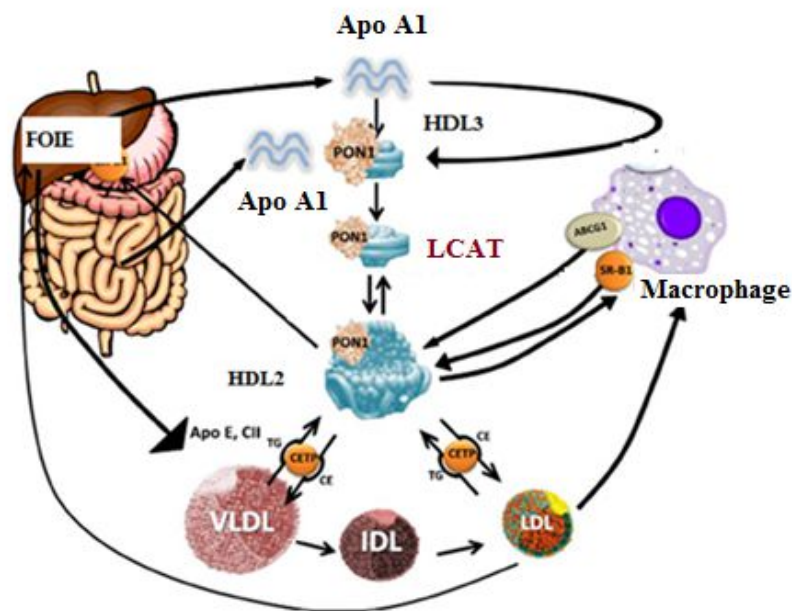


Fig. 11. Action de la PON1 dans les sous-classes HDL d'après Gugliucci *et al.*, (2015).

2.3. Les modèles d'obésité nutritionnelle

Chez l'Homme, l'obésité nutritionnelle a un impact négatif sur la santé car elle est associée à des changements métaboliques qui augmentent de façon significative le RCV (Siersbæk *et al.*, 2017). Les régimes occidentaux caractérisés par une richesse en sucre et en graisses saturées, contribuent de façon cruciale à l'incidence alarmante de l'obésité et de ses morbidités associées (De Git & Adan, 2015). Un apport excessif de graisses alimentaires peut entraîner un dysfonctionnement au niveau de plusieurs organes notamment le TA, le foie et le pancréas (Zhang *et al.*, 2018).

Afin de mieux comprendre la pathogénicité de l'obésité et par lesquels cette pathologie induit des troubles physiologiques, le modèle animal est souvent nécessaire (en particulier les rongeurs) et il présente de nombreux avantages (coût, leur taux de reproduction rapide et élevé) (Guerre-Millo, 2012). De plus, ces animaux apprécient la nourriture dense en calories enrichie en graisses et en glucides ou de type cafeteria. Le plus approprié est l'utilisation de souches consanguines de souris ou de rats qui développent une obésité par la manipulation de l'environnement (obésité nutritionnelle) (Kuyinu *et al.*, 2016).

L'obésité induite par l'alimentation chez les espèces de rongeurs est provoquée de diverses façons en variant l'apport alimentaire ou la composition des régimes alimentaires (Fernandes *et al.*, 2016). L'obésité induite chez les animaux par augmentation de l'apport global provoque un gain de poids (Fernandes *et al.*, 2016). L'augmentation de l'apport calorique de certains macronutriments, comme les graisses et les glucides semble plus efficace pour déclencher une obésité (Ventura *et al.*, 2017).

En plus de la composition du régime, la souche, le sexe et l'âge de l'animal chez lequel l'obésité est induite est importante. Les femelles ont tendance à être moins sensibles aux effets néfastes du régime HL. Par contre, les mâles ont un gain de poids absolu plus élevé que les femelles ce qui est associé à une plus grande tolérance au glucose (Estrany *et al.*, 2011).

Chez les rongeurs, les régimes hypergras entraînent une augmentation de la masse des adipocytes, par augmentation du nombre (hyperplasie) et du volume (hypertrophie) (Jang *et al.*, 2016). Cette hyperplasie du TA viscéral dépendrait de la richesse en lipides du régime alimentaire (Jo *et al.*, 2009 ; MacLean *et al.*, 2015) ; et une accumulation des lipides dans le foie, le muscle squelettique et le cœur (Xu *et al.*, 2010) associé à une hyperglycémie et une IR (Crescenzo *et al.*, 2015).

Chez le rat rendu obèse par un régime HL, les travaux de Kleiner *et al.*, (2005) et Desmarchelier (2012) ont montré la présence de dépôt de lipides micro-vésiculaires caractérisant la stéatose hépatique. Les régimes à base de lard entraînent chez le rat une augmentation de la prise alimentaire, du PC, du TA viscéral et une hypertriglycéridémie (Viggiano *et al.*, 2016). Des effets similaires chez le rat soumis à un régime HL contenant de la graisse de mouton ont aussi été observés (Besbes *et al.*, 2013 ; Chabane *et al.*, 2013 ; Affane *et al.*, 2018 a,b).

Chez l'Homme, la composition en AG des graisses alimentaires plus que sa quantité, affecte principalement la composition des AG de la membrane cellulaire et par conséquent sa fonction et peut provoquer une IR (Al-Jada & Ahmad, 2016), en diminuant l'expression des récepteurs du glucose (GLUT 4) (Yu *et al.*, 2016).

D'autres études expérimentales ont induit à la fois l'hyperglycémie et l'hyperinsulinémie chez le rat en seulement 7 semaines de consommation d'un régime HL (30% de graisses) (De las Heras *et al.*, 2013). De plus, Auberval *et al.*, (2014) a démontré une hyperplasie des îlots β en réponse à l'hyperinsulinémie dans le pancréas des rats ingérant un régime HL à 21% de graisses pendant 8 semaines. Des effets similaires sont notés chez la souris avec un régime à 60% de graisses durant 12 semaines (Reimer *et al.*, 2002 ; Ahren *et al.*, 2010) et chez les rats (Matveyenko *et al.*, 2009) pendant 10 semaines. De même, un régime riche en matières grasses (45% de lipides) pendant 12 semaines induit une obésité et une résistance à l'insuline, chez les rats (McNeilly *et al.*, 2011). D'autres auteurs (Yki-Jarvinen *et al.*, 2000) ont montré qu'un régime riche en AGS provoque la formation de cellules graisseuses volumineuses avec moins de récepteurs spécifiques à l'insuline et peuvent ainsi stocker de plus grandes quantités de graisses et augmenter ainsi le risque d'obésité, chez le rat.

De même, il a été rapporté que le régime HL provoque chez le rat un stress oxydant en augmentant les quantités d'anions superoxyde dans le tissu pancréatique et hépatique comparé au rat ingérant un régime normolipidique (Auberval *et al.*, 2014). Une peroxydation lipidique au niveau du plasma après 8 ou 10 semaines de régime hypergras (32% et 36%) a aussi été observée chez le rat (Elmarakby & Imig, 2010 ; Meli *et al.*, 2013).

3. Impact des graisses naturelle ou industrielle sur le risque cardio-métabolique

Les effets des graisses alimentaires sur la santé a fait l'objet de recherches intensives et de débat au cours des 10 dernières années (Missmer *et al.*, 2010 ; Bandali *et al.*, 2015 ; Kubant *et al.*, 2015 ; Lima *et al.*, 2016 ; Ventura *et al.*, 2017).

Les graisses saturées (et le cholestérol alimentaire) peuvent modifier considérablement les processus métaboliques au niveau hépatique, affecter le métabolisme lipidique, la biosynthèse des AG et la synthèse des lipoprotéines (Green & Hodson, 2014). Les effets des graisses saturées sur les lipides et des lipoprotéines peuvent être modulés par le contenu et/ou la disponibilité des AGPI de telle sorte que, les AGS peuvent affecter seulement le C-LDL (Chiu *et al.*, 2017).

La margarine connaît un regain d'intérêt chez certains consommateurs de plus en plus soucieux de leur santé. Bien qu'elle soit d'origine végétale et semble être une alternative intéressante, le procédé industriel de l'hydrogénation des huiles réside dans la destruction des AG indispensables. Les configurations *cis* que l'on trouve normalement sont alors transformées en configurations *trans* d'où leur emploi de plus en plus limité dans les margarines car de plus en plus critiqués (Salemi & Pooya, 2012 ; Morin & Pagès-Xatart-Parès, 2012).

Ainsi des quantités relativement faibles d'AGT contenues dans la margarine n'ont pas d'effets néfastes sur les concentrations de lipides et de lipoprotéines sériques (Chisholm *et al.*, 1996). En revanche, des taux élevés d'AGT d'origine technologique (plus de 1,5% et 2% de l'AET) est associé à un RCV accru (ANSES, 2011).

Une margarine riche en AGPI induit une réduction de 6% du C-LDL et de 3% du C-HDL (Ratnayake *et al.*, 2003 ; Ritvanen *et al.*, 2012). De même, Dhibi *et al.*, (2016) ont observé une réduction de la cholestérolémie alors que le C-HDL n'est pas affecté. Sa consommation chez le rat exerce un effet positif sur les marqueurs du stress oxydatif (Dhibi *et al.*, 2016).

En revanche, chez le rats, les régimes riches en matières grasses (contenant différents taux d'AGT allant de <1%, <2% et >2% d'huile de soja ou de margarine pendant une période 4 semaines) induisent une augmentation des teneurs sériques en TG, CT, C-LDL et du rapport C-LDL/C-HDL par rapport aux rats témoins (Vargas-Bello-Pérez & Garnsworthy, 2013). De plus, il a été rapporté que la réponse inflammatoire induite par la margarine contenant 2% d'AGT entraîne des lésions athérosclérotiques et augmente la mortalité CV (Vargas-Bello-

Pérez & Garnsworthy, 2013) (Fig. 12). À l'inverse, les AGT d'origine naturelle (comme le cas du beurre) ne semblent pas accroître le RCV (Scholz *et al.*, 2016) car ils sont produits naturellement par les ruminants et se retrouvent notamment dans le lait et les produits laitiers (Vargas-Bello-Pérez & Garnsworthy, 2013). En effet, il a été rapporté que la matière grasse laitière peut atténuer l'adiposité, l'inflammation et le stress oxydant, en raison de son rôle protecteur (Benyahia-mostefaoui *et al.*, 2012 ; 2014).

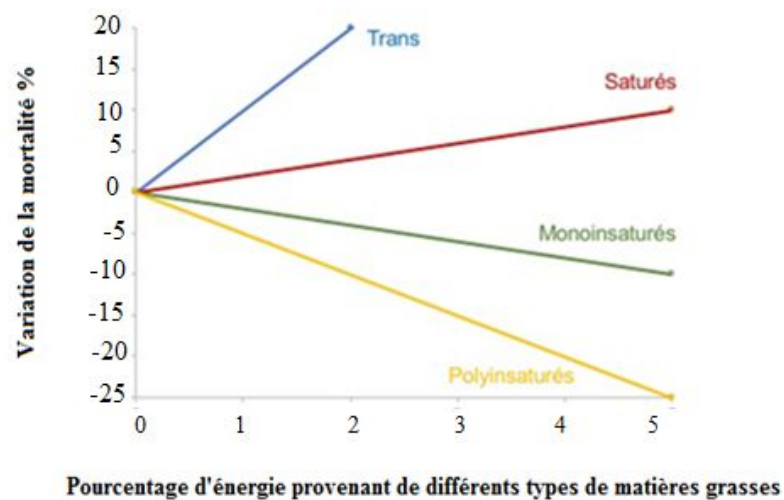


Fig. 12. Variation de la mortalité globale chez l'Homme associée à différents types de graisses (Wang *et al.*, 2016).

De nombreuses études réalisées chez l'Homme et les modèles animaux ont démontré l'intérêt de la consommation des poissons et leurs huiles dans le cadre de la prévention et le traitement des MCV (Saravanan *et al.*, 2010 ; Botelho *et al.*, 2013 ; Usher *et al.*, 2015).

Le principal intérêt nutritionnel des huiles de poisson réside dans la présence d'AGPI n-3 et n-6 (Yang *et al.*, 2017) tels que l'EPA et le DHA et leur apport alimentaire est inversement associé au risque CV (Damsgaard *et al.*, 2016).

L'huile de foie de morue naturellement riche en vitamines A et D, ou l'huile de foie de requin riche en squalène et alkylglycérols, sont connues pour leurs vertus thérapeutiques depuis le moyen-âge dans les pays scandinaves et d'Extrême-Orient (Borch-Jensen *et al.*, 1997).

Une consommation élevée en matières grasses insaturées et un rapport élevé en AGPI n-6/n-3 de 30/1, est associée à une augmentation de l'incidence de l'obésité, du diabète et des MCV chez l'Homme (Yang *et al.*, 2017). En effet, les AGPI n-3 affectent le développement du TA, aussi bien au niveau de son métabolisme que de sa fonction sécrétrice, car il constitue le principal site de stockage des AGPI, dont les AGPI n-3 (Schuchardt & Hahn, 2013). Un faible rapport d'AGPI n-6/n-3 peut être plus important et bénéfique pour la santé que la quantité totale d'AGPI n-3 (Taha *et al.*, 2014). Le rapport entre les oméga-6/oméga-3 devrait être de 4/1 (Yang *et al.*, 2017).

L'EPA et le DHA ont une action anti-adipogénique et peuvent à la fois réduire l'adiposité existante et prévenir l'obésité induite par un régime riche en graisses (Kalupahana *et al.*, 2010). De plus, il est bien démontré que ces 2 AG ont un potentiel anti-inflammatoire puissant (Viggiano *et al.*, 2016). En effet, ils peuvent ralentir le processus athéromateux en agissant sur le TA, le muscle squelettique et la fonction hépatique (Oliver *et al.*, 2012 ; Wiktorowska-Owczarek *et al.*, 2015).

Chez l'animal, la majorité des études expérimentales utilisent les rongeurs (rats, souris, hamster) comme modèles pour identifier le rôle des AGPI n-3 issus des poissons sur les fonctions physiologiques (Lavialle & Layé, 2010; Siscovick *et al.*, 2017).

Une diminution du CT, des TG et des PL sériques est observée chez des rats de souche wistar ou chez des lapins soumis à un régime à 10% d'huile de sardine ou d'huile d'arachide associée à une réduction des concentrations au niveau des fractions VLDL et LDL et une augmentation de ces composants lipidiques dans la fraction HDL (Anil & Sudhakaran, 1995).

D'autres auteurs, ont rapporté que l'huile de poisson (17%) par rapport à l'huile de noix (17%) induit une diminution du cholestérol hépatique chez le rat (Mohamed *et al.*, 2002). De même, l'huile de poisson exerce des effets bénéfiques sur l'homéostasie des lipides par l'amélioration de la dysrégulation lipidique dans le foie, le plasma et les fèces chez le rat soumis à un régime hypergras (Chiu *et al.*, 2017) entraînant une augmentation de la conversion des VLDL en IDL et LDL par stimulation de l'activité de la LPL (Chan *et al.*, 2002). L'étude de Hosomi *et al.*, (2013) a démontré chez le rat que l'huile de poisson comparée à l'huile de soja pourrait prévenir l'obésité en augmentant l'activité enzymatique hépatique.

Les AGPI oméga-3 des huiles de poisson protègent contre l'accumulation des graisses et des TG hépatiques (Chiu *et al.*, 2017). Ils favorisent la β -oxydation dans le foie par la

diminution des enzymes de synthèse de TG hépatiques (Mikami *et al.*, 2012) et peuvent inhiber la lipogenèse hépatique chez la souris (Nakatani *et al.*, 2003 ; Chiu *et al.*, 2017). Par conséquent, ces AGPI n-3 semble exercer un effet protecteur contre la stéatose hépatique en dirigeant les AG vers l'oxydation, en améliorant la conversion du glucose en glycogène (Bae *et al.*, 2017).

Chez le rat, un régime riche en AGPI n-6 consommé pendant 8 semaines induit, une réduction du TA abdominal sous-cutané et améliore la sensibilité à l'insuline. De plus, la fluidité membranaire est plus élevée par rapport aux rats nourris avec un régime riche en AGS (Al-Jada & Ahmad, 2016). En effet, la longueur de leur chaîne poly-carbonée des AGS influence nettement leurs effets en termes d'impact sur la santé comme l'ac. palmitique, laurique et myristique qui sont impliqués dans l'augmentation du C-LDL, à l'exception de l'acide stéarique pour lequel aucun effet négatif n'a été démontré (Lamarche & Couture, 2014), alors que les AGS à chaînes courtes et moyennes semblent n'être ni hypercholestérolémiants ni associés au RCV (Dallongeville, 2015).

De plus, il a été rapporté que l'EPA et le DHA exercent un effet protecteur contre l'IR et le DT2 dans un modèle de rat hypertriglycéridémique et insulino-résistant (avec l'apport d'ac. α -linoléique seul et/ou avec ses métabolites, l'EPA et DHA) (Guelzim *et al.*, 2014 ; Al-Jada & Ahmad, 2016).

La masse du TA peut augmenter soit par hypertrophie soit par hyperplasie des adipocytes. En effet, l'augmentation de ces AGPI dans l'alimentation ou par injection hypothalamique directe de ces AG peut réduire l'inflammation hypothalamique liée à l'obésité (Nascimento *et al.*, 2016). L'EPA et le DHA peuvent également agir au niveau du stress oxydant en diminuant les ERO en stimulant la défense antioxydante (Balakumar & Taneja, 2012).

4. Effets des remplacements des graisses alimentaires ou leurs AG sur le RCV

Lorsque la margarine est remplacée par le beurre, les concentrations sériques de CT et de C-LDL sont réduites mais aucun effet n'a été observé sur le niveau de C-HDL (Kris-Etherton, 1999).

De nombreuses études ont rapporté que le remplacement des AGS par les graisses insaturées réduit significativement le risque d'événements CV et de mortalité (Schwab *et al.*, 2014 ; Siri-Tarino *et al.*, 2015 ; Li *et al.*, 2015 ; Hooper *et al.*, 2015). En effet, lorsque les

AGS sont remplacés par des AGMI ou des AGPI, le CT et le C-LDL sont significativement plus faibles après 4 mois de régime (Micha & Mozaffarian, 2010; Vafeiadou *et al.*, 2015). D'autres études ont montré que le remplacement des AGS par les AGPI sont un meilleur substitut car ils améliorent le métabolisme lipidique et la sensibilité à l'insuline (Mozaffarian *et al.*, 2010; Lamping *et al.*, 2013).

Ramsden *et al.*, (2010) ont montré chez l'Homme, que le remplacement d'un mélange de graisses saturées contenant des AGT par des AGPI n-6 conduit à un risque accru de décès. Les graisses alimentaires peuvent également affecter la sensibilité à l'insuline (Nettleton *et al.*, 2016). La substitution des AGS par des AGI dans l'alimentation a des effets bénéfiques sur la modulation de l'inflammation dans l'obésité par une interaction entre l'insuline et / ou la résistance à la leptine (Viggiano *et al.*, 2016).

D'autres études ont rapporté que les AGMI et les AGPI réduisent le rapport CT/C-HDL (Siri-Tarino *et al.*, 2015). Aucun effet significatif sur le risque de maladies coronariennes n'a été trouvé lorsque les AGMI sont remplacés par les AGS (Micha *et al.*, 2014). En revanche, le remplacement des AGS par des AGT augmente le C-LDL, diminue le C-HDL et augmente le rapport CT/C-HDL (Siri-Tarino *et al.*, 2015).

Une étude a montré que le remplacement d'un régime HL (lard) par une huile riche en AGPI pendant 8 semaines induit chez la souris une réduction du PC et augmente la sensibilité à l'insuline. Cette substitution induit une augmentation du taux des résolvines (nouvelle famille de molécules issues des oméga-3) dans l'hypothalamus qui s'accompagne d'une réduction des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL1 β) dans l'hypothalamus (Pascoal *et al.*, 2017). D'autres études ont rapporté chez des souris soumis à un régime HL que la substitution de seulement 9% des lipides alimentaires par un mélange d'EPA/DHA prévenait l'accumulation des graisses avec une réduction préférentielle du TA abdominal (Ruzickova *et al.*, 2004 ; Flachs *et al.*, 2005).

1. Animaux et régimes

1.1. Induction de l'obésité

Des rats mâles de souche Wistar (Institut Pasteur d'Alger), âgés de 5 semaines et pesant 120 ± 10 g sont utilisés dans cette étude. Les animaux sont maintenus dans une animalerie à une température de 24°C , un cycle circadien jour/nuit de 12h et une hygrométrie moyenne de 55%. Les conseils pour la protection et l'utilisation des animaux de laboratoire sont suivis (Council of European Communities, 1987).

Les rats sont rendus obèses avec un régime HL élaboré à partir d'un régime standard commercialisé par l'Office National de l'Aliment de Bétail (ONAB, Sidi Bel Abbès, Algérie) et contenant 20% de graisse de mouton (Photo 1). Après cette phase, l'obésité est confirmée par le gain de poids corporel (PC) et la mesure de quelques marqueurs de risque associés à l'obésité (hyperlipidémie et hyperglycémie) sur du sang frais prélevé au niveau de la veine caudale, chez les animaux après 12h de jeûne. Le dosage du cholestérol total (CT) et des triglycérides (TG) est réalisé sur du sérum après centrifugation du sang par des méthodes colorimétriques enzymatiques (kits CHOD-POD Spinreact, Espagne). La glycémie est mesurée à l'aide des bandelettes (Accu-Chek® active, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Les principes des méthodes sont décrits en détail dans la partie analyses biochimiques.



Rat normopondéral



Régime hypergras
3 mois
de consommation
alimentaire



Rat rendu obèse

Photo 1. Induction de l'obésité chez le rat wistar.

1.2. Elaboration des régimes expérimentaux

1.2.1. Choix de la sardine et extraction de son huile

La sardine (*Sardina pilchardus*) a été choisie dans cette étude en raison, de sa consommation plus importante par rapport aux autres poissons par la population algérienne notamment, dans certaines régions du pays (Oran, Alger, Annaba, Constantine) et de son coût relativement plus faible par rapport à d'autres espèces. Néanmoins, ces dernières années son prix a connu une hausse très importante jusqu'à 700 à 900 DA le kg.

Les sardines fraîches ont été achetées en automne 2011 dans un marché public (localité Es Sénia). L'huile de sardine est extraite selon un principe qui consiste à séparer l'eau et l'huile de la matière sèche par pressage et cuisson selon la technique de Guillaume *et al.*, (1999). Les sardines sont éviscérées et lavées. Elles sont ensuite malaxées manuellement et placées dans une étuve (Tan Steril, Italy) pour subir une cuisson pendant 20 min entre 80-85°C. À ce niveau, une séparation a lieu entre une phase solide (protéines coagulées) et une phase liquide (eau et huile) (Fig. 13). Le magma (gâteau) obtenu est pressé et l'eau de presse est laissée décanter puis centrifuger (Eppendorf, centrifuge 5702, Germany) afin de séparer l'huile. La composition de l'huile en AG est analysée par chromatographie phase gazeuse (CPG) au Laboratoire de Génie Enzymatique et Microbiologique de l'Université de Sfax (Tunisie) selon la technique décrite par Morrison & Smith (1964).

1.2.2. Choix de la margarine et sa provenance

La margarine (LaBelle) a été achetée dans le commerce. C'est un produit très prisé par tous les ménages et considéré comme un élément de base de la cuisine quotidienne des algériens. Son coût est relativement bas par rapport aux autres huiles disponibles sur le marché. La margarine est 100% d'origine végétale élaborée à partir d'un mélange de différentes huiles végétales hydrogénées et fluides. Les caractéristiques de la margarine sont présentées dans le Tableau III.

L'analyse de la composition en AG de la margarine a été réalisée au niveau du Laboratoire du Centre Algérien de Control de la Qualité et de l'Emballage d'Oran (CACQUE).

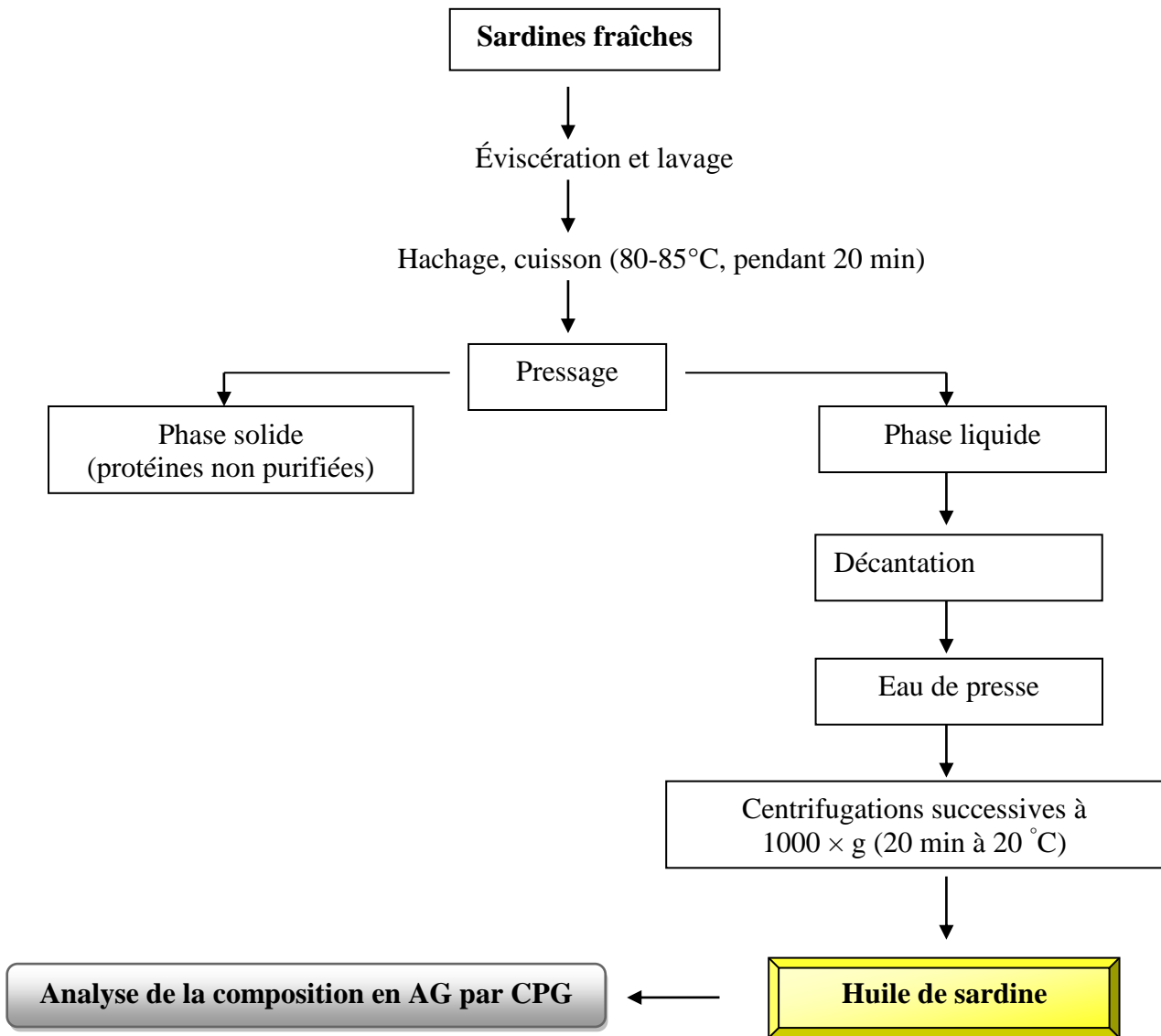


Fig. 13. Procédé d'extraction de l'huile de sardine (Guillaume *et al.*, 1999).

Sur les 200 Kg de sardines achetées, 120 Kg de filet + peau ont permis d'obtenir 6 Kg d'huile et ont été utilisés dans cette étude.

Tableau III. Composition pondérale et énergétique des régimes¹

| Ingrédients | Régimes hyperlipidiques | | | | Régime normolipidique | |
|-------------------------------|-------------------------|-------|-----------|-------|-----------------------|-------|
| | Huile de sardine | | Margarine | | Huile de tournesol | |
| | g/Kg | MJ/Kg | g/Kg | MJ/Kg | g/Kg | MJ/Kg |
| Caséine ² | 200 | 3,65 | 200 | 3,65 | 200 | 3,56 |
| Amidon de maïs ³ | 450 | 7,53 | 450 | 7,53 | 600 | 10,68 |
| Saccharose ⁴ | 40 | 0,67 | 40 | 0,67 | 40 | 0,71 |
| Huile de sardine ⁵ | 200 | 7,20 | - | - | - | - |
| Margarine ⁶ | - | - | 200 | 7,20 | - | - |
| Huile végétale ⁷ | - | - | - | - | 50 | 1,80 |
| Cellulose ⁸ | 50 | - | 50 | - | 50 | - |
| Minéraux ⁹ | 40 | - | 40 | - | 40 | - |
| Vitamines ¹⁰ | 20 | - | 20 | - | 20 | - |
| Total | 1000 | 19,06 | 1000 | 19,06 | 1000 | 17,80 |

¹Les régimes sont préparés quotidiennement au LNCM. Ils sont hyperlipidiques (19,06 MJ/Kg de régime) ou normolipidique (17,80 MJ/Kg de régime) et donnés sous forme de poudre. ²Prolabo, Fontenay sous bois, France. ³ONAB, Sidi Bel Abbès, Algérie. ⁴Cévital SPA, Bejaia, Algérie. ⁵Extraite au laboratoire (LNCM). ⁶"LaBelle" (Algérie) (huiles végétales hydrogénées et fluides, émulsifiant (E471), lécithine de soja (E322), arôme, bêta-carotène (E160), alpha tocophérol (E307), sel, ac. sorbique (E200), ac. citrique (E330) et eau, des Vit A, D, E, sans cholestérol). ⁷Huile de tournesol (15% AGS, 25% AGMI, 60% AGPI) Cévital SPA, Bejaïa, Algérie. ⁸Prolabo, Fontenay sous-bois, France. ⁹UAR 205 B (Villemoisson, 91360, Epinaÿ/S/Orge, France), Mélange minéral (mg/kg de régime) CaHPO₄, 17200 ; KCl, 4000 ; NaCl, 4000 ; MgO₂, 420 ; MgSO₄, 2000 ; Fe₂O₃, 120 ; FeSO₄, 7H₂O, 200 ; MnSO₄, H₂SO₄, H₂O, 98 ; CuSO₄, 5H₂O, 20 ; ZnSO₄, 7H₂O 80 ; CuSO₄ 7H₂O ; KI, 0,32. ¹⁰UAR 200 (Villemoisson, 91360, Epinaÿ/S/Orge, France), mélange vitaminique (mg/kg de régime) : Vit A, 39600 UI ; Vit D3, 5000UI, Vit B1, 40 ; Vit B2, 30 ; Vit B3, 140 ; Vit B6, 20 ; Vit B7, 300 ; Vit B12, 0,1 ; Vit C, 1600 ; Vit E, 340 ; Vit K, 3,80 ; Vit PP, 200 ; Choline, 2720 ; Acide folique, 10 Acide para-amino-benzoïque, 180 ; Biotine, 0,6 ; cellulose, qsp, 20 g.

1.3. Protocol nutritionnel

Les rats répondeurs au régime HL (n=36) ont un PC de 400±10g, une hypercholestérolémie de 2,80±0,60 mmol.L⁻¹, une hypertriglycéridémie de 1,34±0,05 mmol.L⁻¹ et une hyperglycémie de 11±0,6 mmol.L⁻¹ par rapport aux valeurs basales notées au début de l'expérimentation (CT=1,02±0,09 mmol.L⁻¹, TG=0,69±0,03 mmol.L⁻¹ et glycémie 4,7±0,2 mmol.L⁻¹). Les rats obèses sont ensuite répartis en six groupes homogènes :

-Deux groupes contrôles consomment respectivement pendant 1 et 2 mois, 20% de caséine (Cas) combinée à 20% d'huile de sardine (HS) (**HS j30 et HS j60**).

-Deux groupes contrôles consomment respectivement pendant 1 et 2 mois, 20% de Cas combinée à 20% de margarine (Mg) (**Mg j30 et Mg j60**).

-Deux groupes sont soumis à une phase de remplacement :

-Le groupe **HS-Mg** consomme l'huile de sardine le 1^{er} mois puis de la margarine le 2^{ème} mois.

-Le groupe **Mg-HS** consomme la margarine le 1^{er} mois puis l'huile de sardine le 2^{ème} mois.

-Le 7^{ème} groupe de rats normopondéral (n=6) consomme un régime standard contenant 20% de Cas combinée à 5% d'huile de tournesol durant 2 mois et sert de référence (groupe **témoin**).

Après 1 (J30) ou 2 mois (J60) d'expérimentation nutritionnelle, les animaux sont sacrifiés.

L'eau et la nourriture en poudre sont données à volonté durant tout le protocole nutritionnel. Pendant les trois derniers jours de l'expérimentation, les animaux sont placés dans des cages à métabolisme et les urines sont recueillies sur un antiseptique (thymol-isopropanol à 10%) puis filtrées et conservées à 4°C.

La composition pondérale et énergétique des régimes semi synthétiques est présentée dans le Tableau III.

1.4. Prélèvement du sang et des différents organes

Après 1 et 2 mois d'expérimentation nutritionnelle et 12h de jeûne, les rats sont pesés puis anesthésiés par injection intrapéritonéale d'une solution de pentobarbital sodique (60 mg/100g de PC) (Coopération. Pharmaceutique Française, 77000, Melun), ils sont ensuite sacrifiés, le sang est prélevé par ponction de l'aorte abdominale et centrifugé à 1000 x g pendant 20 min à 4°C (Centrifugeuse Sigma, 4K10 Bioblock Scientific, Germany). Les sérums sont conservés dans de l'EDTA-Na₂ (éthylène diamine tétra-acétique disodique) (Merck, Germany) à 0,1% (P/V).

Une fraction du sérum est stockée sans conservateur pour mesurer l'activité enzymatique de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT). Les érythrocytes sont lavés avec du NaCl à 0,9% (P/V) puis à 1 volume d'érythrocytes, 4 volumes d'eau distillée sont rajoutés. La solution est maintenue 10 min à froid puis centrifugée à 1000 x g pendant 10min à 4°C.

Les différents organes (foie, cœur, cerveau, muscle gastrocnémien, TA (viscéral et épидидymère) et aorte) sont prélevés, rincés avec une solution de NaCl à froid à 0,9% séchés puis pesés. Le poids relatif des organes (poids de l'organe/PC du rat x100) qui renseigne sur la croissance pondérale de l'organe par rapport à celle de l'organisme entier est calculé. Les sérums, érythrocytes et organes sont conservés à -70°C jusqu'aux analyses.

2. Analyses biochimiques

2.1. Détermination de quelques hormones impliquées dans la balance énergétique

2.1.1. Dosage de la ghréline sérique

La teneur de la ghréline sérique est estimée par kit (Spi-Bio Bertin group, Montigny le Bretonneux, France). Le dosage s'effectue par une technique immuno-enzymatique basée sur le complexe double-anticorps. Les puits de la plaque fournie avec le kit sont revêtus d'un anticorps monoclonal spécifique de la partie C-terminale de la ghréline. L'acétylcholinestérase (AChE) est également ajoutée aux puits. Cette étape permet la formation d'un complexe en se liant sur différentes parties de la ghréline non acylée de rat. Le complexe est immobilisé sur la plaque de sorte que les réactifs en excès peuvent être éliminés par lavage. La concentration en ghréline non acylée de rat est ensuite déterminée en mesurant l'activité enzymatique de l'AChE inhibée à l'aide du réactif d'Ellman. La lecture se fait à l'aide du lecteur Elisa (Anthos Zenyth 200 rt, Biochrom, Cambridge, UK) à une longueur d'onde $\lambda = 405$ nm. La concentration de la ghréline est calculée à partir d'une gamme étalon de ghréline désacylée de rat dont la solution mère est à 250 pg.mL⁻¹.

2.1.2. Dosage de l'adiponectine sérique

L'adiponectine est dosée par une technique immuno-enzymatique (kit Elisa, Biovendor, Czech Republic). Les échantillons dilués sont incubés dans des puits en présence d'anticorps. Un anticorps polyclonal anti-adiponectine conjugué à la peroxydase: Horseradish peroxidase (HRP) après lavage, le conjugué HRP lié à l'adiponectine est immobilisé sur les puits et réagit avec le substrat. L'intensité de cette coloration est proportionnelle à la quantité d'adiponectine, elle est estimée à l'aide du lecteur Elisa à une longueur d'onde $\lambda = 450$ nm.

2.1.3. Dosage de la résistine

La concentration de la résistine sérique est déterminée par une méthode immuno-enzymatique (kit Spi Bio, France). Une liaison est formée entre un anticorps monoclonal spécifique de la résistine avec l'échantillon en présence d'un étalon. Après un lavage intensif pour éliminer les composés non liés, la résistine est reconnue après l'addition d'un anticorps polyclonal biotinylé spécifique (anticorps de détection). Après l'élimination de l'excès d'anticorps biotinylé, un marqueur HRP streptavidine est ajouté. L'intensité de la réaction colorée est mesurée à l'aide du lecteur Elisa ($\lambda = 450$ nm), elle est proportionnelle à la concentration en résistine sérique dans l'échantillon.

2.2. Exploration du profil lipidique et lipoprotéique

2.2.1. Dosage du cholestérol total, libre et estérifié au niveau sérique

La teneur sérique en CT est déterminée par une méthode colorimétrique enzymatique (kit CHOD-POD Spinreact, Espagne). Le CT présent dans l'échantillon donne, après hydrolyse enzymatique et oxydation, un complexe coloré. L'indicateur, la quinonéimine est formé à partir du H_2O_2 et du 4-amino-antipyrine, en présence du phénol et de la peroxydase. La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda = 505$ nm (spectrophotomètre Jenway 7305, Royaume-Uni).

La teneur sérique en cholestérol libre (CL) est mesurée par une méthode enzymatique colorimétrique (kit CHOD-PAP Biolabo, France). L'indicateur colorimétrique est la quinonéimine formée à partir du 4-amino-antipyrine, le phénol et le peroxyde d'hydrogène en présence de peroxydase, le peroxyde d'hydrogène se combine au phénol et à l'amino-4. La lecture se fait par spectrophotométrie ($\lambda = 500$ nm). Les esters de cholestérol (EC) sont ensuite calculés, ils correspondent au cholestérol estérifié (CE) (obtenu par la différence entre le CT et le CL) et multiplié par 1,67 (poids moléculaire moyen d'un AG qui estérifie le cholestérol).

2.2.2. Dosage des triglycérides sériques

La teneur des TG sériques est déterminée par une méthode enzymatique colorimétrique (kit GPO-POD Spinreact, Espagne). Les TG présents dans l'échantillon donnent après hydrolyse enzymatique et oxydation, un complexe coloré. L'indicateur, la quinonéimine est formé à partir du H₂O₂ et du 4-amino-antipyrine en présence du 4-chlorophénol sous l'action de la peroxydase. La lecture se fait à l'aide du spectrophotomètre à la longueur d'onde $\lambda = 505$ nm.

2.2.3. Dosage des phospholipides sériques

La teneur des phospholipides (PL) du sérum est déterminée par une méthode enzymatique colorimétrique (kit CHOD-POD Biolabo, France). Les PL sont hydrolysés par la phospholipase D. La choline libérée est ensuite oxydée par l'oxydase de choline (CHO) en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier oxyde le phénol et le 4-amino-antipyrine grâce à la peroxydase (POD). La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda = 505$ nm.

2.2.4. Teneurs et composition des lipoprotéines sériques en lipides et en protéines

2.2.4.1. Séparation et purification des différentes fractions de lipoprotéines

La séparation des différentes lipoprotéines est réalisée par précipitation selon la technique de Burstein *et al.*, (1970 ; 1989). Les agents précipitants diffèrent selon la densité de chaque classe de lipoprotéines.

Les lipoprotéines de faible densité (d) VLDL ($d < 1,006$) et LDL-HDL₁ ($1,006 < d < 1,075$) sont précipitées par du phosphotungstate (Sigma-Aldrich Chemie, Germany) et du MgCl₂ (Merck).

Les lipoprotéines de haute densité HDL₂ ($1,085 < d < 1,121$) et HDL₃ ($1,121 < d < 1,210$) sont précipitées par du sulfate de dextran (poids moyen 500 000, Sigma Chemical Company, St Louis) et du MgCl₂. Toutes les centrifugations sont effectuées à 1000 x g pendant 30 min à 20°C après 30 min d'incubation.

Afin de minimiser la contamination par les protéines sériques, les différentes fractions de lipoprotéines sont solubilisées dans une solution contenant du citrate trisodique et du NaCl à 0,01M. Elles sont ensuite purifiées par des lavages successifs. Les VLDL et les LDL+HDL₁ sont purifiées par du sulfate de dextran 0,05% et du MgCl₂ à 0,05 M et les HDL₂ et HDL₃ avec de l'oxalate de potassium à 0,5M et 1M, respectivement.

2.2.4.2. Détermination des contenus des lipoprotéines sériques en protéines et en différents lipides

Les contenus des protéines (apolipoprotéines totales (apo)) et des différents lipides (CT, TG, CL, EC et PL) des différentes fractions sont déterminés selon les méthodes décrites précédemment. La masse des différentes fractions de lipoprotéines est estimée par la somme des contenus des constituants lipidiques et protéique, elle est exprimée en g.L^{-1} .

2.3. Exploration de l'homéostasie glucidique

2.3.1. Mesure de la glycémie

La glycémie est mesurée le jour même du sacrifice à l'aide des bandelettes réactives Accu-Chek Active (Accu-Chek® active, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Cette méthode semi-quantitative peut être rendue quantitative à l'aide d'un lecteur spécifique. Le code de la boîte des bandelettes doit être sélectionnée sur le clavier de l'appareil et une goutte de sang frais est déposée sur la zone réactive de la bandelette et est introduite dans le glucomètre. L'appareil affiche la concentration en glucose, le plus souvent en mg.dL^{-1} .

2.3.2. Dosage de l'hémoglobine glyquée

La mesure du degré de glycosylation de l'hémoglobine (HbA1c) est réalisée par chromatographie échangeuse de cations sur micro-colonnes (kit Bio Systems, Costa Brava, Espagne). Les hémoglobines sont retenues par une résine échangeuse de cations. Durant ce temps, l'Hb est liée à la résine. L'HbA1c est éluée de façon spécifique, après élimination par lavage de l'Hb A1_{a+b} (HbA1_{a+b}). La concentration relative de l'HbA1c est estimée par rapport à la concentration d'hémoglobine totale, et elle est quantifiée par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda = 415 \text{ nm}$.

2.3.3. Dosage de l'insuline sérique

Le dosage de l'insuline s'effectue selon une technique immuno-enzymatique (EIA kit, Spi-Bio, Bertin group, Montigny Le Bretonneux, France) qui est basée sur la compétition entre l'insuline libre et l'acétylcholinestérase (AChE) lié à l'insuline chez le rat (marqueur), sur des sites spécifiques de l'insuline contenant l'antisérum du cochon d'inde. Le complexe formé d'anticorps de cochon d'inde-insuline libre se lie avec l'anticorps anti-cochon d'inde (de la chèvre) fixé sur les puits. La plaque est ensuite lavée avec un tampon de lavage. Le réactif d'Ellman (contenant le substrat enzymatique de l'AChE et un chromogène) est ajouté aux puits. L'AChE réagit avec le réactif d'Ellman et induit la formation d'un chromogène

jaune. L'intensité de cette coloration est déterminée par spectrophotométrie ($\lambda = 405$ nm), celle-ci est proportionnelle à la quantité de marqueurs fixés sur les puits, elle est inversement proportionnelle à la quantité d'insuline libre du rat.

2.3.4. Indice d'insulino-résistance (IR)

L'indice d'insulino-résistance (HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment) est calculé pour déterminer l'IR globale chez le rat selon la formule (Cacho *et al.* , 2008) :

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glycémie (mmol.L}^{-1}) \times \text{insulinémie (\mu UI.mL}^{-1}) / 22,5^*$$

* Facteur de normalisation spécifique d'un sujet sain, à savoir insulinémie normal de $5 \mu\text{UI.mL}^{-1} \times \text{glycémie normale de } 4,5 \text{ mmol.L}^{-1} = 22,5$.

2.4. Evaluation du statut pro-oxydant/antioxydant

2.4.1. Détermination de l'attaque radicalaire

2.4.1.1. Dosage des hydroperoxydes (LPO) sériques et tissulaires

Les teneurs des LPO sont estimées à l'aide d'un kit enzymatique (Cayman, USA). La peroxydation lipidique résulte dans la formation des LPO hautement réactifs et instables à la fois des lipides saturés et insaturés. Ce dosage permet de mesurer les LPO en utilisant directement les réactions d'oxydo-réduction avec les ions ferreux. La mesure de l'absorbance s'effectue à 500 nm.

2.4.1.2. Mesure des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) du sérum, des lipoprotéines et des tissus

Chaque molécule de malondialdéhyde (MDA) issue de la lipoperoxydation réagit avec 2 molécules d'acide thiobarbiturique. La réaction s'effectue en milieu acide à la température moyenne de 100°C et conduit à la formation d'un complexe de couleur rose. D'autres aldéhydes issus de la lipopéroxydation réagissent de la même manière.

-Au niveau sérique et lipoprotéique

Les teneurs des TBARS du sérum et des différentes fractions de lipoprotéines (VLDL, LDL-HDL₁, HDL₂ et HDL₃) sont déterminées par la méthode de Quitanilha *et al.*, (1982). Cent µL d'échantillon sont dilués dans 0,9 mL de NaCl puis à cette solution, 20 µL de buthylhydroxy toluène (BHT 2% dans de l'éthanol) (Sigma-Aldrich Chemie, Germany) et 1 mL de TBA (Sigma-Aldrich Chemie, Germany) (TBA 0,375% dans du HCl à 0,5N en concentration finale d'acide trichloroacétique (TCA à 15%) sont rajoutés. Après incubation à 85°C pendant 30 min et refroidissement dans de la glace, les échantillons sont centrifugés à 2000 x g pendant 10 min, à 4°C (Sigma, 4K10 Bioblock Scientific, Germany). La lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda = 535$ nm. Le MDA est utilisé pour établir une courbe d'étalonnage.

-Au niveau tissulaire

Les concentrations des TBARS tissulaires sont estimées selon la technique d'Ohkawa *et al.*, (1979). Pour ce faire, 100 mg de tissu sont broyés dans un ultraturax dans 0,9 mL de KCl à 1,15%. Le milieu réactionnel contient 0,2 mL d'homogénat tissulaire. 0,2 mL d'une solution contenant du SDS à 8,1% et 1,5 mL d'acide acétique à 20% (pH 3,5) et 1,5 mL de TBA à 0,8% sont rajoutés, le volume final est ajusté avec 4 mL d'eau distillée. Le mélange est ensuite vortexé pendant 30 sec puis chauffé à 95°C pendant 1 h dans un bain marie. 1 mL d'eau distillée et 5 mL d'un mélange butanol : pyridine (15/1 ; V/V) sont additionnés. Les tubes sont agités vigoureusement et centrifugés à 1000 x g pendant 10 min. Les concentrations des TBARS tissulaires sont estimées par spectrophotométrie à $\lambda = 532$ nm.

2.4.1.3. Détermination des concentrations des isoprostanes (IsoPs) au niveau sérique et urinaire

Les IsoPs résultent de l'attaque directe des espèces réactives oxygénées (ERO) sur l'acide arachidonique des PL, suivie d'une libération par une phospholipase. Les IsoPs sont des composés stables et spécifiques de la peroxydation lipidique et reconnus comme étant les plus fiables, en particulier les F₂-IsoPs. Les teneurs des IsoPs sériques et urinaires sont déterminées par une méthode immuno-enzymatique compétitive (kit Cayman, USA). Ce kit est basé sur la compétition entre le 8-IsoPs et 8-IsoPs-acetylcholinestrase (AChE). La lecture se fait à l'aide du lecteur Elisa ($\lambda = 420$ nm).

2.4.1.4. Dosage des dérivés carbonylés sériques et tissulaires

La mesure de l'oxydation protéique est réalisée par le dosage des dérivés carbonylés selon la méthode de Levine *et al.*, (1990). Cent μL de sérum ou d'homogénat tissulaire (125 mg de tissu dans 3 mL de tampon phosphate) sont déposés dans 2 tubes, 0,5 mL HCl 2,5 M (blanc échantillon) et 0,5 mL de dinitrophénylhydrazine (DNPH) à 10 mM (échantillon) sont rajoutés. Les tubes sont ensuite placés à l'obscurité pendant 1 h à 25°C, une agitation est effectuée toutes les 10-15 min. Cinq cent μL de TCA à 20% sont additionnés, le mélange est vortexé et le surnageant est éliminé. Le culot est lavé 3 fois avec un mélange éthanol/acétate d'éthyle (1/1 ; V/V) et le surnageant est éliminé à chaque lavage. Les protéines précipitées sont redissoutes dans 0,6 mL de guanidine et la solution est incubée pendant 15 min à 37°C. Une centrifugation à 11000 x g durant 15 min permet d'éliminer les débris insolubles. Un spectre d'absorption est réalisé entre 250 et 300 nm pour obtenir les dérivés aldéhydes ainsi que les cétones et la concentration de ces derniers est calculée par différence d'absorbance entre le blanc et l'échantillon selon la formule :

$$C = \text{absorption} / \varepsilon$$

$$(\varepsilon = 22000/10^6 \text{ nmol.mL}^{-1} \text{ pour une longueur d'onde spécifique de } 380 \text{ nm}).$$

ε : coefficient d'extinction molaire spécifique à la longueur d'onde choisie.

2.4.2. Evaluation du statut antioxydant

2.4.2.1. Détermination de la défense antioxydante non enzymatique

2.4.2.1.1. Dosage de l'albumine sérique

Le dosage de l'albumine sérique est réalisé par une méthode quantitative (kit Biolabo, France). En milieu tamponné (pH 4,2), l'albumine présente dans l'échantillon donne après sa liaison avec le vert de bromocrésol, un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie dont l'absorbance est mesurée à $\lambda = 630 \text{ nm}$ et celle-ci est proportionnelle à la concentration en albumine dans l'échantillon.

2.4.2.1.2. Dosage de l'acide urique (AcU)

La concentration sérique en AcU est déterminée par une méthode colorimétrique enzymatique (kit Spinreact, Spain). L'AcU présent dans l'échantillon donne en présence

d'uricase, un indophénol coloré quantifiable par spectrophotométrie. La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda = 520$ nm.

2.4.2.1.3. Dosage du fer sérique

La teneur sérique en fer est déterminée par une méthode colorimétrique enzymatique (kit Biolabo, Paris, France). Les ions fer réduits forment un complexe coloré avec la bathophénanthroline disulfonée. La lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda = 535$ nm.

2.4.2.2. Détermination de la défense antioxydante enzymatique

2.4.2.2.1. Activité de la superoxyde dismutase (SOD)

Les SOD (EC 1.15.1.1) sont des métalloenzymes qui catalysent la dismutation des ions superoxydes en molécules de peroxydes d'hydrogène et oxygène. Le dosage de l'activité enzymatique de la SOD au niveau des érythrocytes et des différents tissus est réalisé par une méthode colorimétrique (kit Cayman Chemical Superoxide Dismutase Assay, USA) qui utilise un sel de tétrazolium pour la détection des radicaux superoxydes générés par la xanthine oxydase et l'hypoxanthine. Une unité de SOD est définie comme la quantité d'enzyme nécessaire pour la dismutation de 50% du radical superoxyde.

Les tissus sont rincés avec du tampon phosphate salin (PBS) (contenant 0,16 mg.mL⁻¹ d'héparine). 1 g de tissu est homogénéisé avec 5 mL de tampon Hepes 20 mM, (pH 7,2) et contenant 1 mM EDTA, 210 mM de mannitol et 70 mM de sucrose. Le mélange est ensuite centrifugé à 1000 x g pendant 15 min à 4°C. Le dosage s'effectue sur le surnageant obtenu et la lecture est réalisée à l'aide du lecteur Elisa à $\lambda = 450$ nm.

2.4.2.2.2. Activité de la glutathion réductase (GSSH-Red)

L'activité enzymatique de la GSSH-Red (EC 1.6.4.2) est déterminée par la mesure du taux d'oxydation du NADPH, en présence de glutathion oxydé (kit Cayman Chemical, USA). L'unité d'activité de cette enzyme est définie comme la quantité d'enzyme capable d'oxyder 1 mmol de NADPH par minute. Les tissus sont rincés avec du PBS. 1 g de tissu est homogénéisé avec 5 mL de tampon potassium phosphate 50 mM, pH 7,5 et contenant 1 mM d'EDTA. Le mélange est ensuite centrifugé à 1000 x g pendant 15 min à 4°C et le dosage s'effectue sur le surnageant obtenu. Cette activité est mesurée par spectrophotomètre par rapport à l'activité d'une GSSH-Red de référence à $\lambda = 340$ nm.

2.4.2.2.3. Activité de la glutathion peroxydase (GSH-Px)

L'activité enzymatique de la GSH-Px (EC 1.11.1.9) est dosée par une méthode colorimétrique enzymatique (kit Cayman Chemical, USA). Cette activité permet de mesurer indirectement l'activité de la GSH-Px par une réaction couplée à la glutathion réductase (GSSH-Red). Le glutathion oxydé (GSSH), produit après réduction du LPO par la GSH-Px est recyclé sous sa forme réduite par la GSSH-Red et le NADPH. Ce principe est basé sur la cinétique de l'oxydation du NADPH en NADP⁺ à $\lambda = 340$ nm. L'ensemble des GSH-Px catalyse la réduction des LPO minéraux (H₂O₂) ou organiques (LPO lipidiques) en molécules d'eau ou alcool couplée à l'oxydation d'un substrat comportant une fonction thiol (glutathion). Les tissus sont rincés avec du PBS. 1 g de tissu est homogénéisé avec 5 mL de tampon Tris HCl 50 mM, pH 7,5 et contenant 5 mM EDTA. Le mélange est ensuite centrifugé à 1000 x g pendant 15 min à 4°C et le dosage s'effectue sur le surnageant obtenu.

2.4.2.2.4. Activité de la catalase (CAT)

L'activité enzymatique de la CAT (EC 1.11.1.6) est évaluée en mesurant le taux de décomposition du H₂O₂ selon la méthode décrite par Aebi (1974). En présence de la CAT, la décomposition du H₂O₂ conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H₂O₂ en fonction du temps. Les tissus sont rincés avec du PBS. 1 g de tissu est homogénéisé avec 5 mL de tampon potassium phosphate 50 mM, (pH 7) et contenant 1 mM d'EDTA. Le mélange est ensuite centrifugé à 1000 x g pendant 15 min à 4°C, le dosage s'effectue sur le surnageant obtenu. Après une incubation de 5 min, le réactif Titanium oxyde sulfate (TiOSO₄) (Sigma-aldrich Chemie, Germany) est ajouté. La lecture se fait par spectrophotométrie à $\lambda = 420$ nm.

2.4.2.2.5. Dosage de l'activité de la paraoxonase (PON) 1

L'activité enzymatique de la PON1 est déterminée selon la technique de Kuo & La Du., (1995). Cette méthode permet d'hydrolyser l'acétate de phényle en phénol. La vitesse d'apparition du phénol est mesurable en suivant l'évolution de l'absorbance à $\lambda = 270$ nm. Pour cette mesure, 10 μ L de sérum est ajouté à 1 mL d'une solution contenant 10 mM d'acétate de phényle dans 20 mM de tris/HCl (pH 8,0) et 1 mM CaCl₂. L'activité enzymatique est calculée par rapport au coefficient d'extinction molaire du phénol (1310 M⁻¹. cm⁻¹).

2.4.2.2.6. Détermination de l'activité enzymatique de la LCAT

L'activité enzymatique de la LCAT (EC 2.3.1.43) est estimée par une méthode endogène selon la technique de Chen & Lacko (1986) sur du sérum frais. Cette technique est basée sur la disparition des molécules du CE sous l'action de la LCAT après 4 h d'incubation à 37°C, à partir d'un AG et de la lécithine. Le CL est dosé par méthode enzymatique colorimétrique (kit Wako, Germany).

L'activité de la LCAT est exprimée en nm de cholestérol estérifié.h⁻¹.mL⁻¹ de sérum. Elle est calculée selon la formule :

$$\text{Activité LCAT} = (\text{CL}_{t_0 \text{ h}} - \text{CL}_{t_4 \text{ h}}) / 4 \text{ h d'incubation}$$

2.4.2.2.7. Evaluation de la capacité antioxydante sérique (CAox)

La CAox sérique est déterminée à l'aide d'un kit (Cayman, USA). Elle représente la capacité du sérum à neutraliser les RL générés. Le test repose sur la capacité d'antioxydants dans l'échantillon pour inhiber l'oxydation. La capacité du produit à piéger les RL et donc à ralentir ou inhiber aussi bien, les phases d'initiation que de propagation, implique la création de radicaux. Durant une période d'induction, l'oxydation est inhibée par l'ensemble des substances antioxydantes du sérum. Afin de permettre la quantification de cette CAox, l'utilisation des antioxydants (Trolox, Vit C) purifiés à des concentrations connues permet l'étalonnage.

3. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de Moyenne ± Erreur Standard (M ± ES) de six rats par groupe. Après analyse de variance (ANOVA), la classification des moyennes est effectuée par le test de rang de multiple de Duncan (1955) (Logiciel Statistica, Version 10, Statsoft 97).

Les moyennes portant des lettres (a, b, c, d, e) sont significativement différentes (P<0,05). La comparaison des moyennes est faite comme suit:

1- Effets individuels des huiles comparés au témoin

HS j60 }
Mg j60 } *versus* témoin

2- Effets des 2 remplacements par rapport à leurs contrôles respectifs

HS-Mg *versus* { HS j30
HS j60

Mg-HS *versus* { Mg j30
Mg j60

3- Effets des 2 remplacements par rapport au témoin

HS-Mg }
Mg-HS } *versus* témoin

RESULTATS

1. Composition de l'huile de sardine et de la margarine en AG

La répartition des lipides en AG montre que les AGS, AGMI et AGPI de l'huile de sardine et de la margarine est sensiblement identique (Tableau IV). La proportion de l'ac palmitique (C16:0) dans les AGS représente 23% dans l'huile de sardine contre 31% dans la margarine, alors que les ac. myristique (C14:0) et stéarique (C18:0) sont respectivement plus élevés (7,2% vs 2,3% et 5% vs 2,3%). Globalement, l'huile de sardine contient le même pourcentage en AGMI que la margarine. Toutefois, le contenu en ac. oléique (C18:1n-9) est d'environ 16%, alors qu'il n'a pas été détecté dans la margarine. En revanche, le pourcentage de l'ac. vaccénique (C18:1n-7) dans la margarine est de 29%, alors qu'il est quasiment absent dans l'huile de sardine (Tableau IV). Les AGPI dans la margarine sont représentés majoritairement par l'ac. linoléique (C18:2n-6) avec 30%. En revanche, l'huile de sardine est riche en AGPI n-3 avec essentiellement de l'EPA (C20:5n-3) et du DHA (C22:6n-3) (12,5% et 8,6%, respectivement) (Tableau IV).

2. Poids corporel et nourriture ingérée

Durant toute l'expérimentation nutritionnelle, la croissance pondérale des rats obèses consommant l'huile de sardine ou la margarine après 1 ou 2 mois est similaire. De même, la substitution des graisses n'a aucun effet sur le PC. Toutefois, le PC des 4 groupes obèses (HS j60, Mg j60, HS-Mg et Mg-HS) est 1,3-fois plus élevé comparé à celui des rats normopondéraux (Fig. 14).

En revanche, aucune différence significative n'est notée dans la prise de nourriture entre les différents groupes étudiés (Fig. 14).

3. Poids des organes absolu et relatif

Le poids absolu du foie, muscle, cœur et cerveau est similaire chez les groupes quelle que soit l'origine de l'huile ou la substitution considérée. En revanche, le poids du TA reste élevé chez les groupes HS j60 (+48%) et Mg j60 (+74%) par rapport à celui des rats témoins.

Lorsque la substitution HS-Mg est comparée à ses contrôles respectifs HS j30 et HS j60, le poids de l'aorte et du TA est respectivement plus important (+71% et +54%). En revanche, chez le groupe Mg-HS comparé à Mg j30 et Mg j60 celui du TA et de l'aorte est respectivement réduit (-43% et -50%) (Tableau V). Lorsque les 2 substitutions sont comparées au régime normopondéral, le poids absolu du TA et du cœur est respectivement plus élevé chez le groupe HS-Mg (+76% et +31%) et Mg-HS (+71% et 29%) (Tableau V).

Tableau IV. Composition en AG de l'huile de sardine et de la margarine¹

| Nom commun de l'AG | Nomenclature | Huile de sardine | Margarine |
|------------------------------|--------------|------------------|-------------|
| Saturés | | | |
| Ac. Myristique | C14:0 | 7,2 | 2,3 |
| Ac. Pentadecylique | C15:0 | ND ² | ND |
| Ac. Palmitique | C16:0 | 23,3 | 31,1 |
| Ac. Stéarique | C18:0 | 5,0 | 2,3 |
| Ac. Arachidique | C20:0 | ND | 0,2 |
| Ac. Behenique | C22 :0 | ND | 0,2 |
| Autres | // | 2,0 | 2,9 |
| Total | | 37,5 | 39 |
| Monoinsaturés | | | |
| Ac. Palmitoléique | C16:1n-7 | 9,7 | ND |
| Ac. Vaccénique | C18:1n-7 | ND | 29 |
| Ac. Oléique | C18:1n-9 | 16,3 | ND |
| Ac. Gadoléique | C20:1n-9 | 3,2 | 0,1 |
| Ac. Erucique | C22 :1n-9 | 0,8 | ND |
| Autres | // | 0,4 | 1,6 |
| Total | | 30,4 | 30,7 |
| Polyinsaturés | | | |
| Ac. Linoléique | C18:2n-6 | 0,7 | 30,1 |
| Ac. α -linoléique | C18:3n-3 | ND | 0,1 |
| Ac. Eicosatétraénoïque | C20:4n-3 | 1,1 | 0,1 |
| Ac. Arachidonique | C20:4n-6 | 0,5 | ND |
| Ac. Eicosapentaénoïque (EPA) | C20:5n-3 | 12,5 | ND |
| Ac. Docosapentaénoïque | C22:5n-3 | 1,4 | ND |
| Ac. Docosahexaénoïque (DHA) | C22:6n-3 | 8,6 | ND |
| Autres | // | 7,3 | // |
| Total | | 32,1 | 30,3 |

¹les résultats sont exprimés en pourcentage des AG totaux

²ND non détecté

Une augmentation du poids relatif du TA est notée chez le groupe HS-Mg comparé au groupe HS j60 (+54%). En revanche, chez le groupe Mg-HS, le poids relatif du TA et de l'aorte est respectivement plus faible comparé à celui des groupes Mg j30 (-39%) et Mg j60 (-42%), alors que celui des autres organes est identique (Tableau V).

Le poids relatif du foie, muscle, cerveau et aorte reste relativement plus faible chez le groupe HS-Mg (-22%, -50%, -27% et -57%) et Mg-HS (-32%, -45%, -30%, -43%) comparés respectivement à celui des rats témoins. En revanche, celui du TA est plus élevé chez les groupes HS-Mg (+60%) et Mg-HS (+54%) (Tableau V).

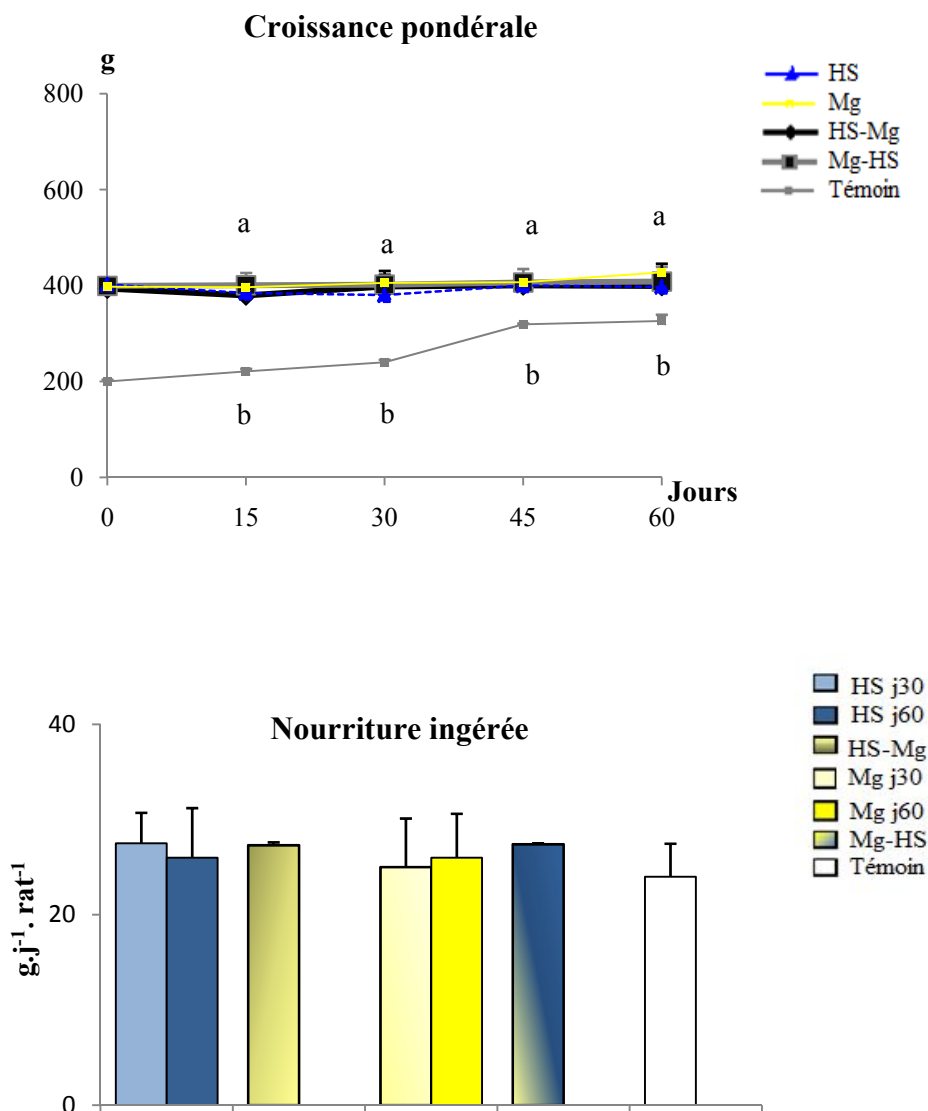


Fig. 14. Croissance pondérale et nourriture ingérée.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau V. Poids corporel (PC) et poids absolu et relatif des organes

| Groupes | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|---|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| PC | 380±10,38 ^a | 397,17±11,05 ^a | 399,17±19,85 ^a | 405,67±24,84 ^a | 427,67±17,78 ^a | 408,33±30,72 ^a | 326±13 ^b |
| Poids absolu (g) | | | | | | | |
| Foie | 11,40±0,47 ^a | 10,45±1,61 ^{ab} | 11,09±1,16 ^{ab} | 11,53±1,49 ^a | 9,37±1,38 ^{ab} | 9,55±1,18 ^a | 8,45±0,66 ^b |
| Tissu adipeux | 14,88±1,54 ^b | 6,31±1,00 ^d | 13,98±1,08 ^b | 20,06±0,65 ^a | 12,73±4,00 ^{bc} | 11,48±0,40 ^c | 3,28±1,02 ^c |
| Muscle | 1,63±0,17 | 1,74±0,25 | 1,41±0,60 | 1,50±0,20 | 1,42±0,28 | 1,55±0,22 | 1,70±0,27 |
| Cœur | 1,11±0,10 ^a | 0,99±0,10 ^a | 1,03±0,14 ^a | 1,01±0,07 ^a | 1,07±0,26 ^{ab} | 1,01±0,09 ^a | 0,71±0,11 ^b |
| Cerveau | 2,09±0,10 ^a | 2,25±0,21 ^a | 2,16±0,18 ^{ab} | 2,27±0,98 ^a | 2,11±0,10 ^a | 2,02±0,14 ^a | 1,76±0,22 ^b |
| Aorte | 0,04±0,02 ^c | 0,13±0,05 ^b | 0,14±0,05 ^b | 0,13±0,05 ^b | 0,30±0,02 ^a | 0,15±0,06 ^b | 0,16±0,02 ^b |
| Poids relatif (g.100⁻¹g PC) | | | | | | | |
| Foie | 3,03±0,20 ^{ab} | 2,63±0,40 ^{ab} | 2,72±0,28 ^b | 2,80±0,37 ^{ab} | 2,19±0,32 ^b | 2,39±0,30 ^b | 3,52±0,30 ^a |
| Tissu adipeux | 3,92±0,49 ^a | 1,59±0,60 ^{bc} | 3,50±0,10 ^a | 4,94±0,80 ^a | 2,98±1,04 ^b | 3,00±0,10 ^b | 1,37±0,44 ^c |
| Muscle | 0,43±0,05 ^b | 0,44±0,06 ^b | 0,35±0,15 ^b | 0,37±0,05 ^b | 0,33±0,07 ^b | 0,39±0,06 ^b | 0,71±0,10 ^a |
| Cœur | 0,29±0,03 | 0,25±0,03 | 0,25±0,03 | 0,25±0,02 | 0,25±0,06 | 0,25±0,02 | 0,30±0,04 |
| Cerveau | 0,55±0,07 ^b | 0,57±0,05 ^b | 0,53±0,04 ^b | 0,56±0,10 ^{ab} | 0,49±0,02 ^b | 0,51±0,04 ^b | 0,73±0,09 ^a |
| Aorte | 0,021±0,01 ^b | 0,03±0,01 ^b | 0,03±0,01 ^b | 0,03±0,01 ^b | 0,07±0,01 ^a | 0,04±0,01 ^b | 0,07±0,01 ^a |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes ($P < 0,05$)

4. Teneurs sériques en adiponectine, ghréline et résistine

Après 2 mois de consommation, la margarine et l'huile de sardine induisent une diminution de la teneur en adiponectine (-58%) par rapport à celle des rats ingérant le régime normolipidique. En revanche, chez les groupes substitués (HS-Mg et Mg-HS), l'adiponectine est similaire à celle des contrôles respectifs (HS j30 et HS j60, Mg j30 et Mg j60) mais elle est réduite comparée à celle du témoin ($P < 0,05$) (Fig. 15).

La teneur sérique en ghréline est élevée respectivement chez Mg j60 et HS j60 (+50% et +26%) comparée à celle des témoins. Lorsque les substitutions sont considérées, la valeur de la ghréline est augmentée de 63% et 41% chez HS-Mg comparée respectivement aux groupes HS j30 et HS j60. De même, chez le groupe Mg-HS, cette hormone est plus élevée comparée à celle du groupe Mg j30 (+23%) mais elle est abaissée par rapport à celle du groupe Mg j60 (-25%). Lorsque les 2 substitutions sont comparées à la valeur du témoin, les résultats montrent une augmentation de la ghréline chez HS-Mg (+56%) et Mg-HS (+32%).

Quelle que soit l'origine de l'huile, la résistine est plus élevée chez les groupes Mg j60 et HS j60 (+24% et +34%) comparée respectivement à celle du témoin, alors qu'elle est similaire chez les groupes HS-Mg et Mg-HS comparée à celles des contrôles respectifs (HS j30 et HS j60, Mg j30 et Mg j60) mais reste élevée comparée à la valeur du témoin (HS-Mg, +38% ; et Mg-HS, +22%) (Fig. 15).

5. Profil lipidique et lipoprotéique

5.1. Teneurs sériques en différents lipides

L'étude de l'effet individuel des huiles montre qu'après 2 mois de consommation, la margarine entraîne une augmentation de la cholestérolémie (+34%) chez les rats obèses comparée à celle des rats témoins, alors que celle-ci reste similaire chez les rats ingérant l'huile de sardine.

Lorsque les remplacements sont considérés, nos résultats montrent que les valeurs de CT sérique sont identiques chez le groupe HS-Mg comparé au contrôles respectifs HS j30 et HS j60, alors que chez le groupe Mg-HS, la cholestérolémie est réduite (-34% et -36%) comparativement à celle des groupes Mg j30 et Mg j60, respectivement.

Comparé au témoin, la cholestérolémie devient identique chez les 2 groupes soumis aux remplacements HS-Mg et Mg-HS (Fig. 16).

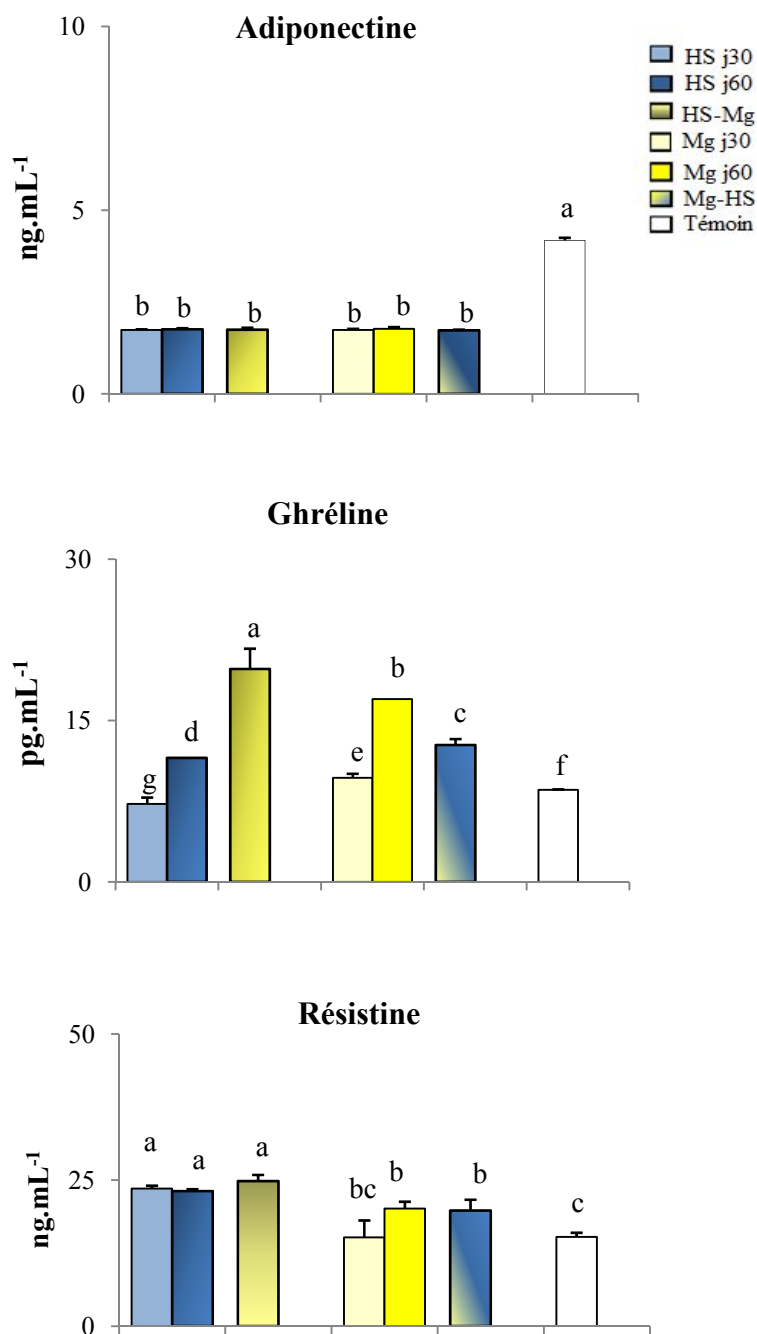


Fig. 15. Teneurs sériques en adiponectine, ghréline et résistine.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f, g) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

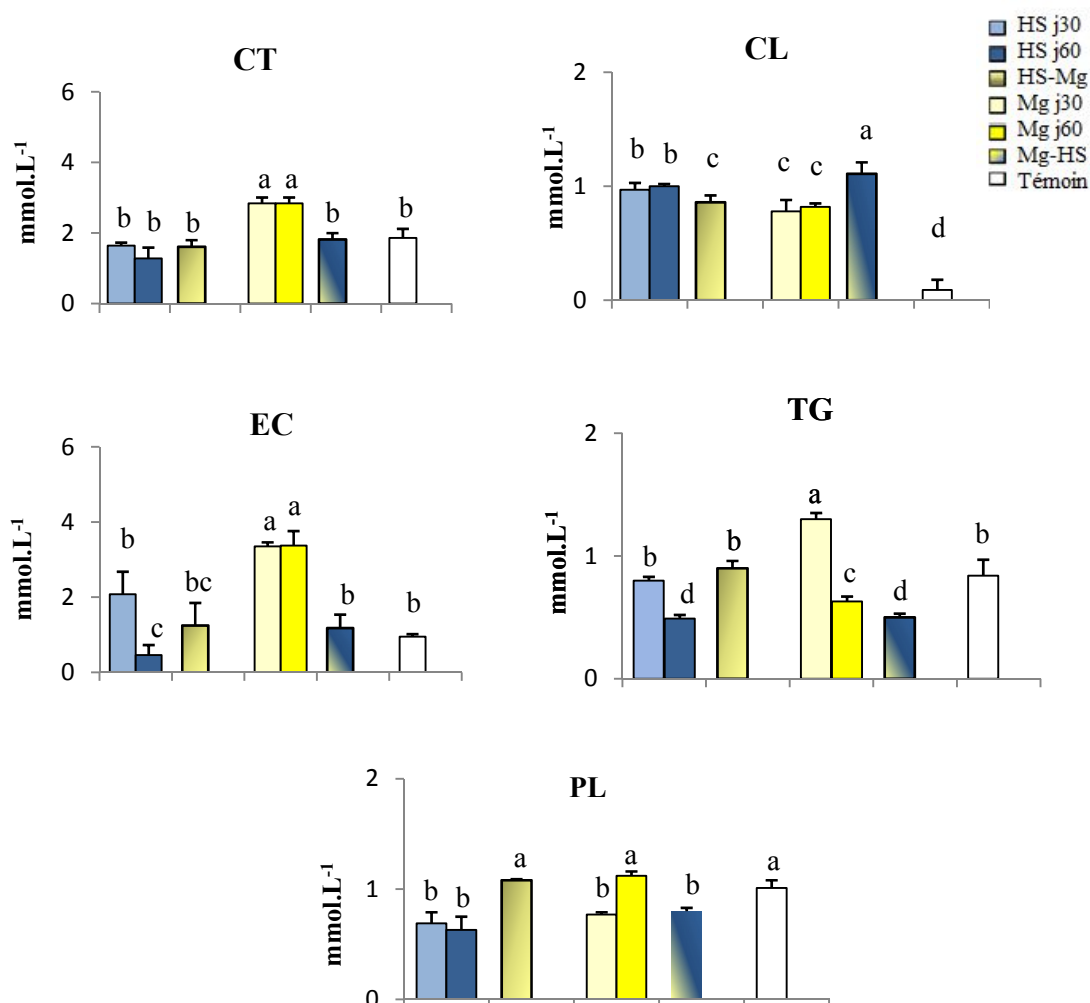


Fig. 16. Teneurs sériques en différents lipides.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Les valeurs du CL sérique sont diminuées chez le groupe HS-Mg comparées à celles des groupes HS j30 (-11%) et HS j60 (-14%) mais sont respectivement plus élevées chez Mg-HS vs Mg j30 (+29%) et Mg j60 (+26%). Lorsque les substitutions sont comparées aux rats ingérant le régime normolipidique, la teneur en CL est élevée chez les 2 groupes HS-Mg (+89%) et Mg-HS (+91%).

Lorsque les substitutions sont considérées, la teneur sérique en EC est identique chez le groupe HS-Mg comparé à ses contrôles respectifs HS j30 et HS j60. En revanche, cette valeur est diminuée de 64% chez le groupe Mg-HS vs Mg j30 et Mg j60 (Fig. 16).

La triglycéridémie après 2 mois de consommation est réduite chez les groupes Mg j60 (-25%) et HS j60 (-41%) comparée à celles des rats témoins. Lorsque les substitutions sont considérées, les concentrations sériques en TG sont identiques chez le groupe HS-Mg comparé à HS j30 mais augmentées (+45%) comparé à HS j60. En revanche, ces valeurs sont respectivement plus faibles chez le groupe Mg-HS comparées à celles des groupes Mg j30 et Mg j60 (-61% et -20%). Comparé au témoin, les TG sériques sont identiques chez le groupe HS-Mg mais réduits chez le groupe Mg-HS (-40%) (Fig. 16).

Les teneurs des PL sériques sont élevées chez le groupe HS-Mg comparées respectivement aux valeurs du groupe HS j30 (+36%) et HS j60 (+41%). À l'inverse, chez le groupe Mg-HS, cette valeur est relativement plus faible (-28%) comparée à celle du groupe Mg j60. De même, comparés à la valeur du groupe témoin, les PL sont abaissés chez le groupe Mg-HS (-21%), alors qu'elles deviennent similaires chez le groupe HS-Mg (Fig. 16).

5.2. Répartition du CT et des TG entre les différentes fractions de lipoprotéines

5.2.1. Répartition du CT

La distribution du CT entre les différentes fractions de lipoprotéines montre que la plus grande part de cholestérol est portée par la fraction HDL₃ chez tous les groupes (Tableau VI).

Après deux mois de consommation, la margarine et l'huile de sardine induisent, une diminution du C-VLDL chez le groupe Mg j60 (-81%) et HS j60 (-89%) comparé à celui des rats témoins. En revanche, le C-LDL-HDL₁ et le C-HDL₂ sont respectivement plus élevés chez Mg j60 (+27% et +40%), alors qu'ils sont abaissés chez HS j60 (-80% et -61%). En revanche, une augmentation du C-HDL₃ est notée chez le groupe Mg j60 (+58%) et HS j60 (+26%) comparé à celui des rats témoins (Tableau VI).

Tableau VI. Répartition du cholestérol total (CT) et des triglycérides (TG) entre les différentes fractions de lipoprotéines

| | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|-------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Cholestérol | | | | | | | |
| <i>C-VLDL</i> | 0,15±0,001 ^e (9%) | 0,06±0,01 ^g (5%) | 0,19±0,01 ^d (12%) | 0,73±0,08 ^a (26%) | 0,10±0,01 ^f (4%) | 0,30±0,01 ^c (16%) | 0,55±0,04 ^b (29%) |
| <i>C- LDL-HDL₁</i> | 0,08±0,009 ^e (4%) | 0,08±0,02 ^e (6%) | 0,10±0,01 ^d (6%) | 0,603±0,04 ^a (22%) | 0,55±0,08 ^a (20%) | 0,15±0,01 ^c (8%) | 0,40±0,09 ^b (21%) |
| <i>C-HDL₂</i> | 0,08±0,01 ^c 5% | 0,05±0,01 ^{cd} (4%) | 0,07±0,02 ^c (5%) | 0,12±0,015 ^b (5%) | 0,22±0,03 ^a (8%) | 0,08±0,02 ^{cd} (5%) | 0,13±0,03 ^b (7%) |
| <i>C-HDL₃</i> | 1,36±0,01 ^b (82%) | 1,09±0,01 ^c (85%) | 1,24±0,09 ^b (77%) | 1,31±0,04 ^b (47%) | 1,94±0,023 ^a (68%) | 1,30±0,04 ^b (71%) | 0,80±0,06 ^d (43%) |
| Triglycérides | | | | | | | |
| <i>TG-VLDL</i> | 0,14±0,001 ^b (18%) | 0,025±0,0002 ^{cd} (5%) | 0,12±0,012 ^b (15%) | 0,319±0,073 ^a (25%) | 0,048±0,013 ^c (8%) | 0,021±0,003 ^d (4%) | 0,27±0,05 ^a (32%) |
| <i>TG-LDL-HDL₁</i> | 0,04±0,009 ^d (5%) | 0,027±0,003 ^e (6%) | 0,12±0,0002 ^c (14%) | 0,4±0,034 ^a (31%) | 0,21±0,05 ^b (32%) | 0,035±0,015 ^d (7%) | 0,2 ± 0,04 ^b (24%) |
| <i>TG-HDL₂</i> | 0,01±0,002 ^e (1%) | 0,05±0,002 ^b (10%) | 0,05±0,004 ^b (5%) | 0,043±0,002 ^c (3%) | 0,15±0,01 ^a (24%) | 0,029±0,003 ^d (6%) | 0,14±0,01 ^a (16%) |
| <i>TG-HDL₃</i> | 0,61±0,01 ^a (76%) | 0,39±0,041 ^d (79%) | 0,59±0,002 ^a (66%) | 0,56±0,002 ^b (43%) | 0,23±0,003 ^e (36%) | 0,45± 0,02 ^c (83%) | 0,24±0,02 ^e (28%) |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f, g) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Lorsque les substitutions sont considérées par rapport à leurs contrôles respectifs, nos résultats montrent que le C-VLDL est plus élevé chez le groupe HS-Mg comparé à celui des groupes HS j30 (+21%) et HS j60 (+68%). De même, chez le groupe Mg-HS, le C-VLDL est augmenté de 66% par rapport à Mg j60, alors qu'il est plus faible (-59%) comparé à Mg j30 (Tableau VI).

Le C-LDL-HDL₁ est élevé de façon similaire chez le groupe HS-Mg comparé aux groupes HS j30 et HS j60 (+20%), alors qu'il est diminué chez le groupe Mg-HS vs Mg j30 (-75%) et vs Mg j60 (-72%) (Tableau VI).

En revanche, aucune différence significative n'est notée chez le groupe HS-Mg vs HS j30 et HS j60 pour le C-HDL₂, alors que cette valeur est plus faible chez le groupe Mg-HS vs Mg j30 (-32%) et Mg j60 (-63%) (Tableau VI).

Nos résultats montrent par ailleurs que le C-HDL₃ est augmenté de 12% chez le groupe HS-Mg vs HS j60 mais il est abaissé de 33% chez le groupe Mg-HS vs Mg j60 (Tableau VI).

Lorsque la comparaison est faite avec les rats témoins, nos résultats montrent que les valeurs du C-VLDL, C-LDL-HDL₁ et C-HDL₂ restent respectivement plus faibles chez le groupe HS-Mg (-65%, -75% et -46%) et Mg-HS (-45%, -62%, -38%). En revanche, le C-HDL₃ est respectivement plus élevé chez le groupe HS-Mg et Mg-HS (+35% et +38%) (Tableau VI).

5.2.2. Répartition des TG

La répartition des TG entre les différentes fractions de lipoprotéines montre que la plus grande part de TG est portée par la fraction HDL₃ chez les groupes consommant l'huile de sardine, la margarine ou leurs substitutions, alors que chez le groupe témoin, ces TG sont portés principalement par les VLDL (Tableau VI).

La margarine et l'huile de sardine induisent après 2 mois de consommation, une diminution des teneurs en TG-VLDL chez le groupe Mg j60 (-82%) et HS j60 (-90%) par rapport à celles des rats témoins. De même, les TG-LDL-HDL₁ et TG-HDL₂ sont respectivement diminués chez le groupe HS j60 (-86% et -64%) mais deviennent similaires chez le groupe Mg j60 comparées aux valeurs des témoins. En revanche, chez le groupe HS j60 comparé aux témoins, les TG-HDL₃ sont élevés (+38%), alors qu'ils sont similaires chez le groupe Mg j60 (Tableau VI).

Lorsqu'on compare les 2 substitutions par rapport à leurs contrôles respectifs, nos résultats montrent que chez le groupe HS-Mg, les valeurs des TG-VLDL sont identiques comparées à celles du groupe HS j30, alors qu'elles sont plus élevées par rapport à celles du groupe HS j60 (+79%).

Chez le groupe HS-Mg comparés à HS j30 et HS j60, les TG-LDL-HDL₁ sont respectivement plus élevés (+65% et +76%). De même, une augmentation des TG-HDL₂ de 80% est notée chez le groupe HS-Mg par rapport à HS j30, alors qu'ils deviennent semblables à ceux du groupe HS j60.

En revanche, dans la fraction HDL₃, les TG sont similaires chez le groupe HS-Mg et HS j30 mais ils sont plus élevés (+34%) comparés à ceux du groupe HS j60 (Tableau VI).

Chez le groupe Mg-HS vs Mg j30, les TG portés par les VLDL, LDL-HDL₁, HDL₂ et HDL₃ sont respectivement diminués de 93%, 84%, 39% et 19%. De même, comparé à Mg j60, les TG-VLDL, LDL-HDL₁ et HDL₂ sont respectivement abaissés (-56%, -81% et -81%), alors que les TG-HDL₃ sont élevés (+48%) (Tableau IV).

Comparés aux rats témoins, les contenus des VLDL, LDL-HDL₁ et HDL₂ en TG sont respectivement diminués chez le groupe HS-Mg (-55%, -40% et -64%) et Mg-HS (-92%, -82% et -79%). En revanche, les TG-HDL₃ sont respectivement plus élevés chez le groupe HS-Mg (+59%) et Mg-HS (+46%) (Tableau IV).

5.3. Teneurs et composition des lipoprotéines en lipides et en protéines

5.3.1. Teneurs et composition des VLDL

Quantitativement, la masse des VLDL est diminuée chez le groupe HS-Mg vs HS j30 (1,4-fois) et HS j60 (1,2-fois). De même, chez le groupe Mg-HS, celle-ci est réduite comparée respectivement à celle des groupes Mg j30 et Mg j60 (1,7- et 1,4-fois). Par contre, par rapport au témoin, la masse des VLDL est plus importante chez le groupe HS-Mg (1,9-fois) mais devient semblable chez le groupe Mg-HS (Fig. 17).

Qualitativement, une réduction dans les teneurs en apo-VLDL est notée chez le groupe HS-Mg comparé à HS j30 (1,5-fois). De même, chez le groupe HS-Mg vs HS j60, les EC-VLDL et les PL-VLDL sont abaissés (2,3- et 1,4-fois), respectivement. En revanche, le contenu en TG-VLDL est plus élevé chez le groupe HS-Mg vs HS j60 (4,8-fois) (Fig. 17).

Les teneurs en TG-VLDL sont réduites chez le groupe Mg-HS vs Mg j30 et Mg j60 (15- et 2,2-fois) ainsi que celles des EC-VLDL (6,1- et 3-fois), respectivement. En revanche, les PL-VLDL sont plus importants comparativement à ceux du groupe Mg j30 (1,6-fois) mais ils sont abaissés par rapport à ceux du groupe Mg j60 (1,1-fois) (Fig. 17).

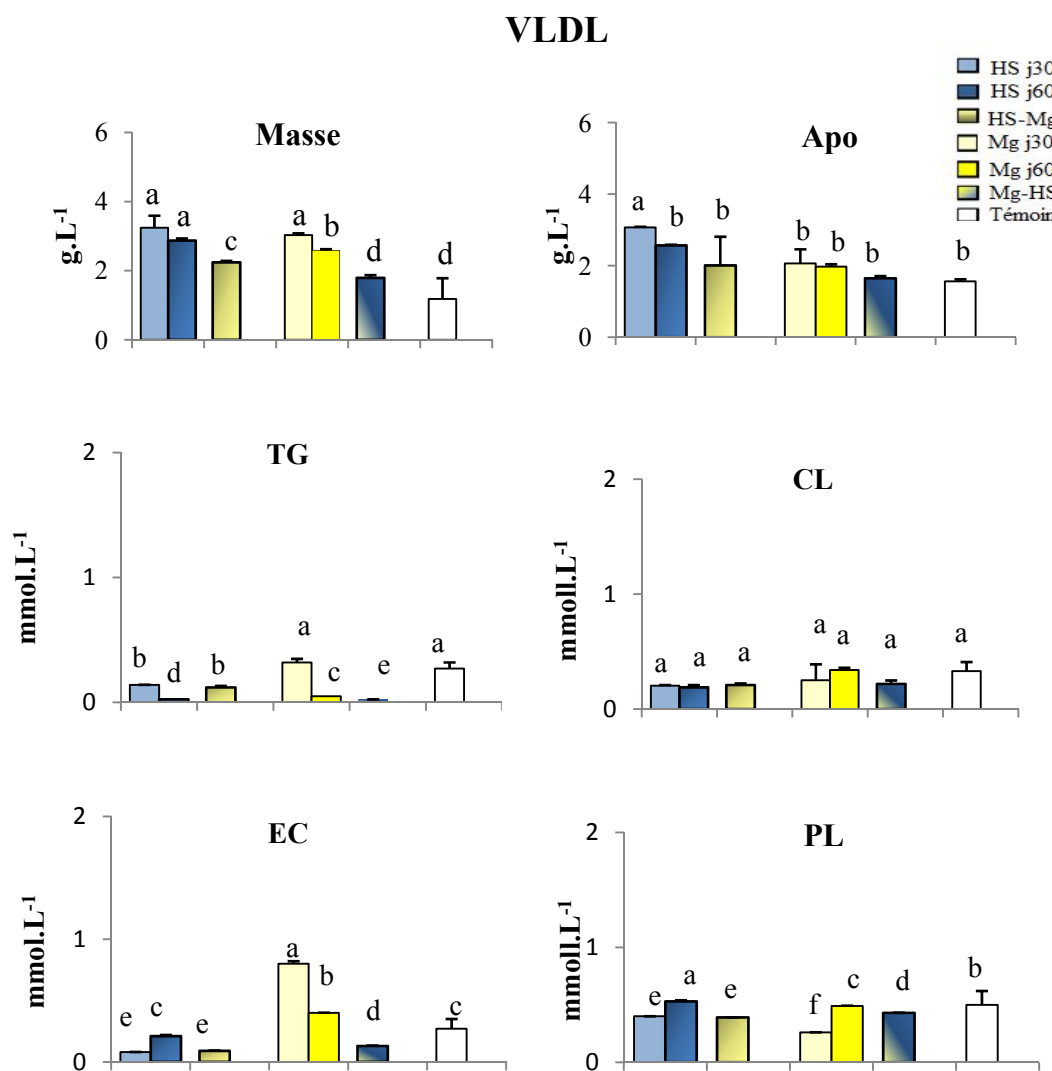


Fig. 17. Teneurs et composition des VLDL en lipides et en protéines.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Comparé au témoin, les teneurs des TG-VLDL, EC-VLDL et PL-VLDL sont plus faibles chez le groupe HS-Mg (2,2-, 3- et 1,2-fois) et Mg-HS (12-, 2- et 1,2-fois), respectivement (Fig. 17).

5.3.2. Teneurs et composition des LDL-HDL₁

Chez le groupe HS-Mg comparé respectivement à HS j30 et HS j60, la masse des LDL-HDL₁ est plus élevée (1,8- et 2-fois). De même que les concentrations des TG-LDL-HDL₁ sont augmentées (2,7- et 4-fois) ainsi que celles du CL-LDL-HDL₁ (2,2- et 2,6-fois); EC-LDL-HDL₁ (2,7-, 3,2-fois) et PL-LDL-HDL₁ (2,7- et 2,9-fois) (Fig. 18).

Chez le groupe Mg-HS vs Mg j30 et Mg j60 respectivement, une diminution de la masse des LDL-HDL₁ (2,3- et 3,2-fois), des teneurs des apo-LDL-HDL₁ (1,6- et 1,8-fois) et du contenu en lipides [TG-LDL-HDL₁ (7,3- et 6,3-fois) ; EC-LDL-HDL₁(1,3- et 3,2-fois); PL-LDL-HDL₁(3,2- et 4,2-fois)] est notée. De même, les teneurs des CL-LDL-HDL₁ sont diminuées chez le groupe Mg-HS comparé à Mg j60 (3,6-fois) (Fig. 18).

Comparée à la valeur du groupe témoin, la masse des LDL-HDL₁ chez les groupes HS-Mg et Mg-HS est respectivement plus élevée (3,3-et 1,2-fois). Les teneurs du CL-LDL-HDL₁ sont aussi 2-fois plus élevées chez le groupe HS-Mg mais similaires chez Mg-HS. Les EC-LDL-HDL₁ sont 3,7- et 1,8-fois plus importants chez les 2 groupes HS-Mg et Mg-HS. De même, les PL-LDL-HDL₁ sont 2-fois plus élevés chez le groupe HS-Mg mais réduits chez Mg-HS (-20%). Les valeurs des TG-LDL-HDL₁ sont 1,6- et 6-fois plus faibles chez HS-Mg et Mg-HS (Fig. 18).

5.3.3. Teneurs et composition des HDL₂

Chez le groupe HS-Mg comparé respectivement aux groupes HS j30 et HS j60, une diminution est constatée dans la masse des HDL₂ (2,6- et 1,7-fois) et des concentrations des apo-HDL₂ (2,7- et 1,7-fois) et des EC-HDL₂ (1,2-fois), alors que le CL-HDL₂ est plus faible (1,3-fois) comparé seulement à HS j30. À l'inverse, les PL-HDL₂ et les TG-HDL₂ sont respectivement plus élevés (1,6-fois et 2,4-fois) chez le groupe HS-Mg comparé à HS j30 (Fig. 19).

Chez le groupe Mg-HS vs Mg j30 et Mg j60, respectivement, une réduction de la masse des HDL₂ (1,5- et 2-fois), des apo-HDL₂ (1,2- et 1,7-fois), des TG-HDL₂ (1,6- et 5,3-fois) ainsi que du CL-HDL₂ (2,2- et 2-fois), des EC-HDL₂ (2,7- et 1,7-fois) et des PL-HDL₂ (2,7- et 1,8-fois) est notée (Fig. 19).

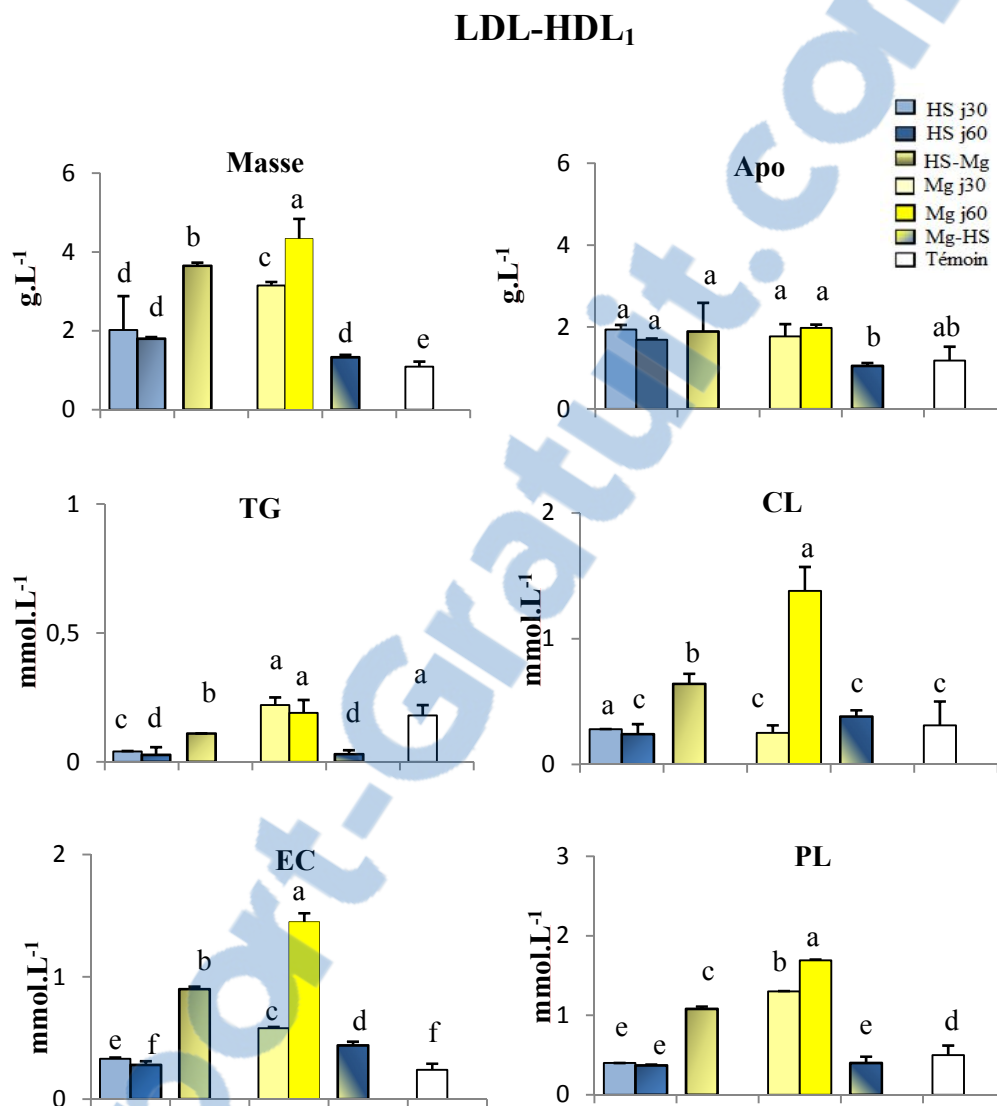


Fig. 18. Teneurs et composition des LDL-HDL₁ en lipides et en protéines.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

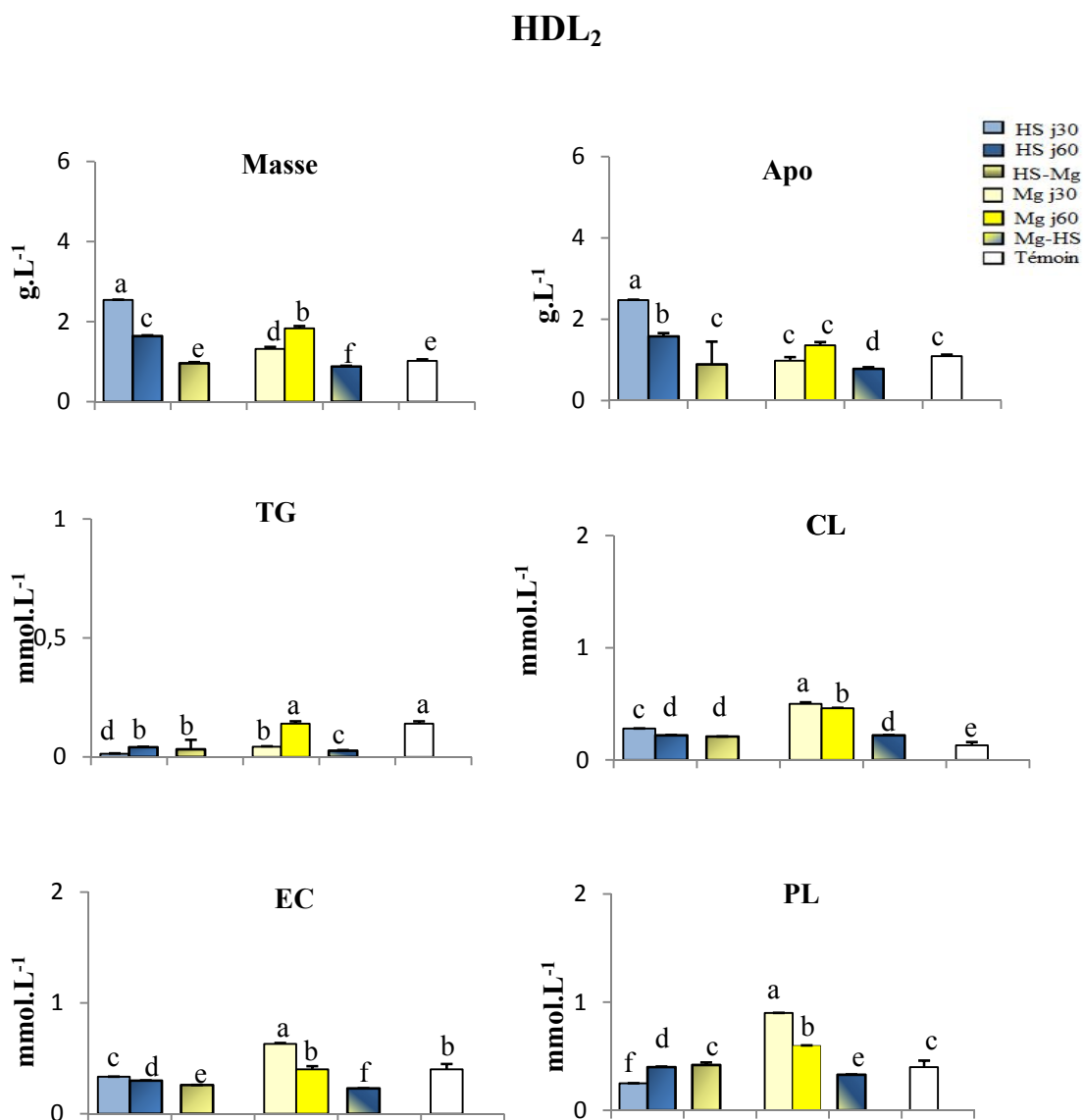


Fig. 19. Teneurs et composition des HDL₂ en lipides et en protéines.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Lorsque les 2 substitutions sont comparées au groupe témoin, les teneurs des TG-HDL₂ et des EC-HDL₂ sont respectivement plus faibles chez le groupe HS-Mg (4,3- et 1,5-fois) et Mg-HS (5,4- et 1,7-fois). De même, les PL-HDL₂ sont plus faibles chez le groupe Mg-HS vs témoin (1,2-fois). En revanche, les concentrations du CL-HDL₂ chez le groupe HS-Mg et Mg-HS restent respectivement plus élevées (1,6- et 1,7-fois) (Fig. 19).

5.3.4. Teneurs et composition des HDL₃

Une diminution de la masse des HDL₃ (1,5-fois) est notée chez le groupe HS-Mg comparé à celle du groupe HS j30, alors que cette valeur reste identique à celle du groupe HS j60 (Fig. 20).

Les concentrations des apo-HDL₃ sont diminuées chez le groupe HS-Mg comparé aux groupes HS j30 (1,6-fois) et HS j60 (1,3-fois), alors que les teneurs des TG-HDL₃ sont similaires chez le groupe HS-Mg comparé à HS j30 mais plus importantes comparées à HS j60 (1,5-fois). En revanche, les valeurs du CL-HDL₃ et des PL-HDL₃ sont respectivement plus faibles (2,9- et 3,1-fois) chez le groupe HS-Mg vs HS j30. Les EC-HDL₃ sont plus élevés (1,2- et 1,4-fois) comparés à ceux des groupes HS j30 et HS j60, respectivement (Fig. 20).

Chez le groupe Mg-HS comparé à Mg j60, la masse des HDL₃ est 1,2-fois plus faible, alors que les apo-HDL₃ sont 1,6-fois plus élevées. De même, les teneurs des TG-HDL₃ sont diminuées chez le groupe Mg-HS vs Mg j30 (1,2-fois) mais sont élevées par rapport à Mg j60 (1,9-fois).

Les valeurs du CL-HDL₃ sont respectivement diminuées (1,8- et 1,7-fois) comparées à celles des groupes Mg j30 et Mg j60. En revanche, le contenu des EC-HDL₃ est plus important chez le groupe Mg-HS comparé à celui du groupe Mg j30 (1,2-fois). Toutefois, une réduction de cette valeur est observée comparée à celle du groupe Mg j60 (1,4-fois) (Fig. 20).

Comparée aux valeurs du groupe témoin, la masse des HDL₃ et son contenu en protéines sont respectivement plus élevés chez le groupe HS-Mg (1,8- et 6-fois) et Mg-HS (2- et 6,5-fois). De même, les TG-HDL₃ et EC-HDL₃ sont respectivement plus élevées chez le groupe HS-Mg (3,4- et 5,3-fois) et Mg-HS (2,6- et 6,5-fois). En revanche, les valeurs du CL-HDL₃ deviennent similaires chez le groupe HS-Mg mais s'abaissent chez le groupe Mg-HS (1,4-fois) et il en est de même pour les PL-HDL₃ chez HS-Mg et Mg-HS puisque ces derniers sont diminués (4,4- et 4,7-fois) (Fig. 20).

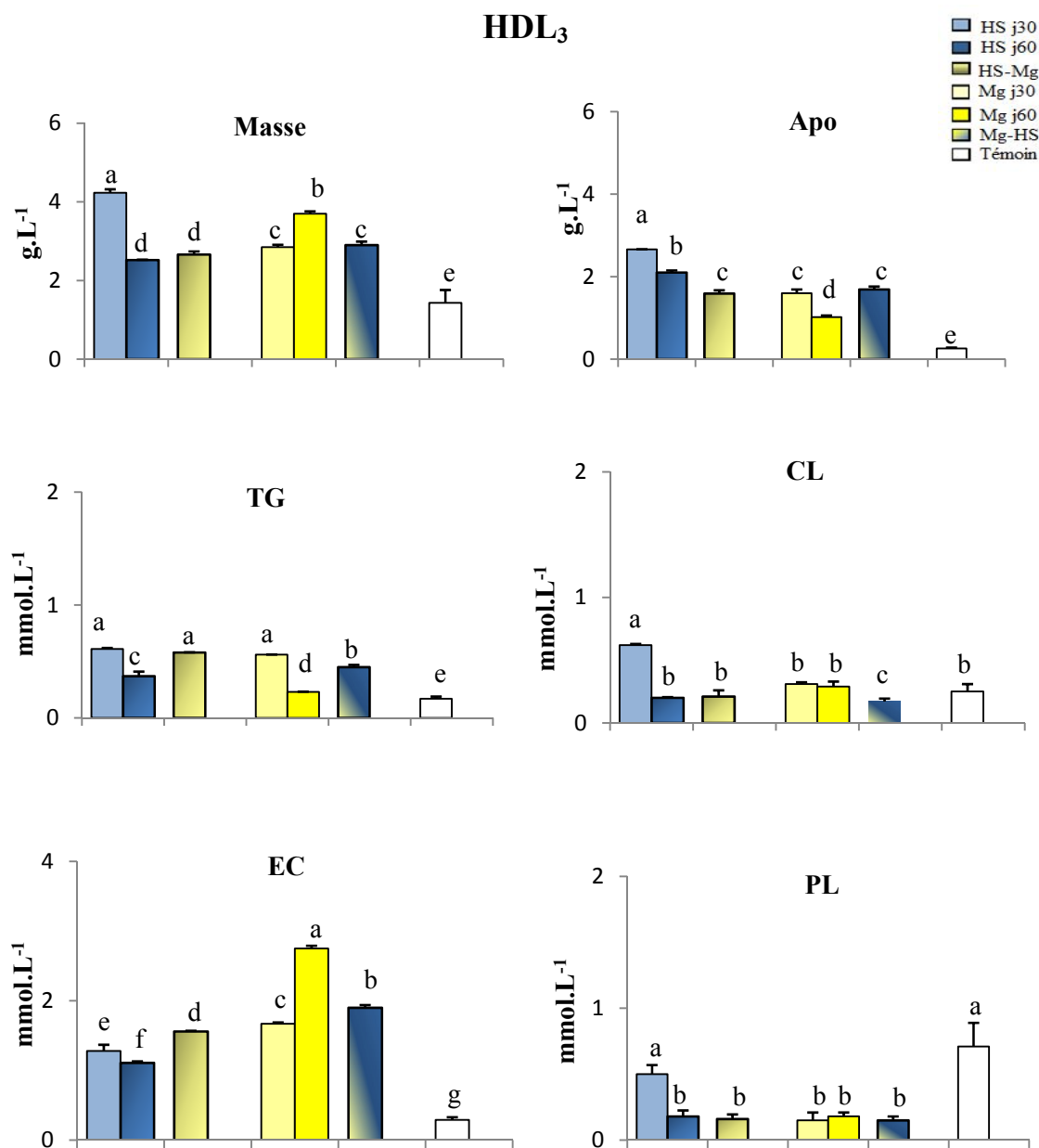


Fig. 20. Teneurs et composition des HDL₃ en lipides et en protéines.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f, g) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

6. Equilibre glycémique

6.1. Glycémie

Quelle que soit l'origine de l'huile ou lorsque les substitutions sont considérées et comparées à leurs contrôles respectifs, la valeur de la glycémie est identique. Toutefois, elle reste élevée chez tous les groupes obèses par rapport au témoin (+23%) (Fig. 21).

6.2. Taux d'HbA1c

La margarine et l'huile de sardine induisent après 2 mois d'expérimentation, une augmentation du taux d'HbA1c (+75% et +61%) comparées respectivement au régime témoin.

De même, lorsque les remplacements sont considérés, l'HbA1c est élevé chez le groupe HS-Mg comparé à leurs contrôles respectifs HS j30 (+13%) et HS j60 (+24%). En revanche, chez le groupe Mg-HS, l'HbA1c est diminué de 21% comparé à Mg j30 et de 36% comparé à Mg j60.

La comparaison entre les 2 substitutions (HS-Mg et Mg-HS) révèle que l'HbA1c reste respectivement plus élevée par rapport à celles des témoins (+71% et +60%) (Fig. 21).

6.3. HOMA-IR et insulinémie

Après 2 mois, la margarine (Mg j60) et l'huile de sardine (HS j60) augmentent respectivement l'insulinémie (+83% et +64%) et l'indice de HOMA-IR (+83% et +66%).

L'étude des substitutions montre que chez le groupe HS-Mg, l'insulinémie et l'indice de HOMA-IR sont élevés et de façon similaire (+38%) par rapport à HS j30 mais sont réduits comparés respectivement aux valeurs du groupe HS j60 (-10% et -13%).

A l'inverse, les valeurs de l'insuline et de l'indice de HOMA-IR sont respectivement plus importantes chez le groupe Mg-HS comparé au contrôle respectif Mg j30 (+43% et +42%) mais sont diminuées comparées à Mg j60 (-65% et -66%).

La comparaison des 2 substitutions avec le témoin, montre que l'insulinémie et l'indice de HOMA-IR sont respectivement plus élevés chez HS-Mg (+60% et +61%) et Mg-HS (+51% et +52%) (Fig. 21).

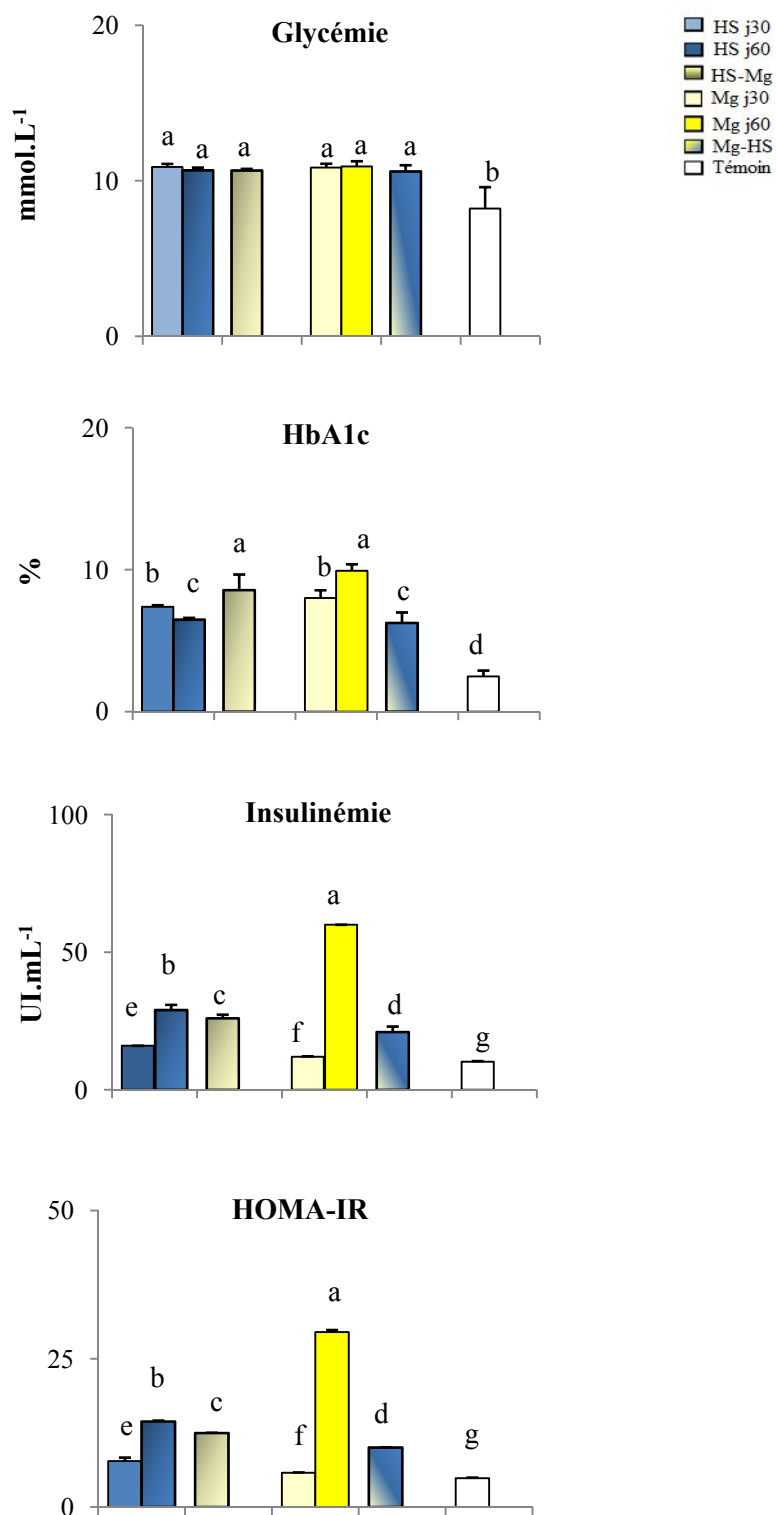


Fig. 21. Glycémie, teneur sérique en insuline, HbA1c et indice de HOMA-IR.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f, g) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

7. Statut Redox

7.1. Peroxydation lipidique et oxydation protéique

7.1.1. Teneurs sériques et tissulaires en LPO

Au niveau sérique, la margarine et l'huile de sardine induisent après 2 mois de consommation, une augmentation des valeurs des LPO sériques chez les groupes Mg j60 (+50%) et HS j60 (+31%) par rapport à celles des rats témoins. Lorsque la substitution HS-Mg est comparée à ses contrôles respectifs, une augmentation similaire des teneurs des LPO sériques est trouvée chez HS j30 et HS j60 (+16%). En revanche, ces valeurs sont plus faibles seulement chez le groupe Mg-HS *vs* Mg j60 (-13%). Comparées au témoin, les deux substitutions induisent une augmentation similaire des LPO (+50%) (Fig. 22).

Au niveau tissulaire, les LPO sont respectivement élevés au niveau du foie (+87% et +88%), TA (+82% et +83%), muscle (+88% et +89%), cœur (+89% et +84%), cerveau (+97% et +94%) et aorte (+91% et +92%) chez les groupes Mg j60 et HS j60 *vs* témoin (Fig. 22).

Lorsque les effets des substitutions sont interprétés, nos résultats montrent que chez le groupe HS-Mg, les teneurs des LPO du foie sont identiques comparées à celles des groupes HS j30 et HS j60, alors que ces concentrations sont respectivement abaissées au niveau du TA, muscle et cœur (-44%, -25% et -17%) par rapport aux valeurs du groupe HS j30. Lorsqu'elles sont comparées à celles du groupe HS j60, elles sont identiques dans le TA et le muscle mais élevées dans le cœur (+21%) et l'aorte (+54%) (Fig. 22).

Chez le groupe Mg-HS comparé respectivement aux groupes Mg j30 et Mg j60, les LPO sont augmentés au niveau du muscle (+16% et +22%), alors qu'une réduction est trouvée au niveau du cœur (-22% et -24%) et du cerveau (-46% et -57%). Seules les valeurs des LPO du TA et de l'aorte sont élevées (+23% et +19%) chez le groupe Mg-HS *vs* Mg j30 et deviennent similaires à celles du groupe Mg j60. De même, ces teneurs deviennent identiques au niveau du foie comparées à celles des groupes Mg j30 et Mg j60 (Fig. 22).

Lorsque les substitutions sont comparées au groupe ingérant le régime normolipidique, les valeurs des LPO sont respectivement plus élevées chez les groupes HS-Mg et Mg-HS dans le foie (+89%), le TA (+82% et +83%), le muscle (+90% et +91%), le cœur (+88% et +86%), le cerveau (+95% et +93%) et l'aorte (+96% et +92%) par rapport aux valeurs trouvées chez les rats témoins (Fig. 22).

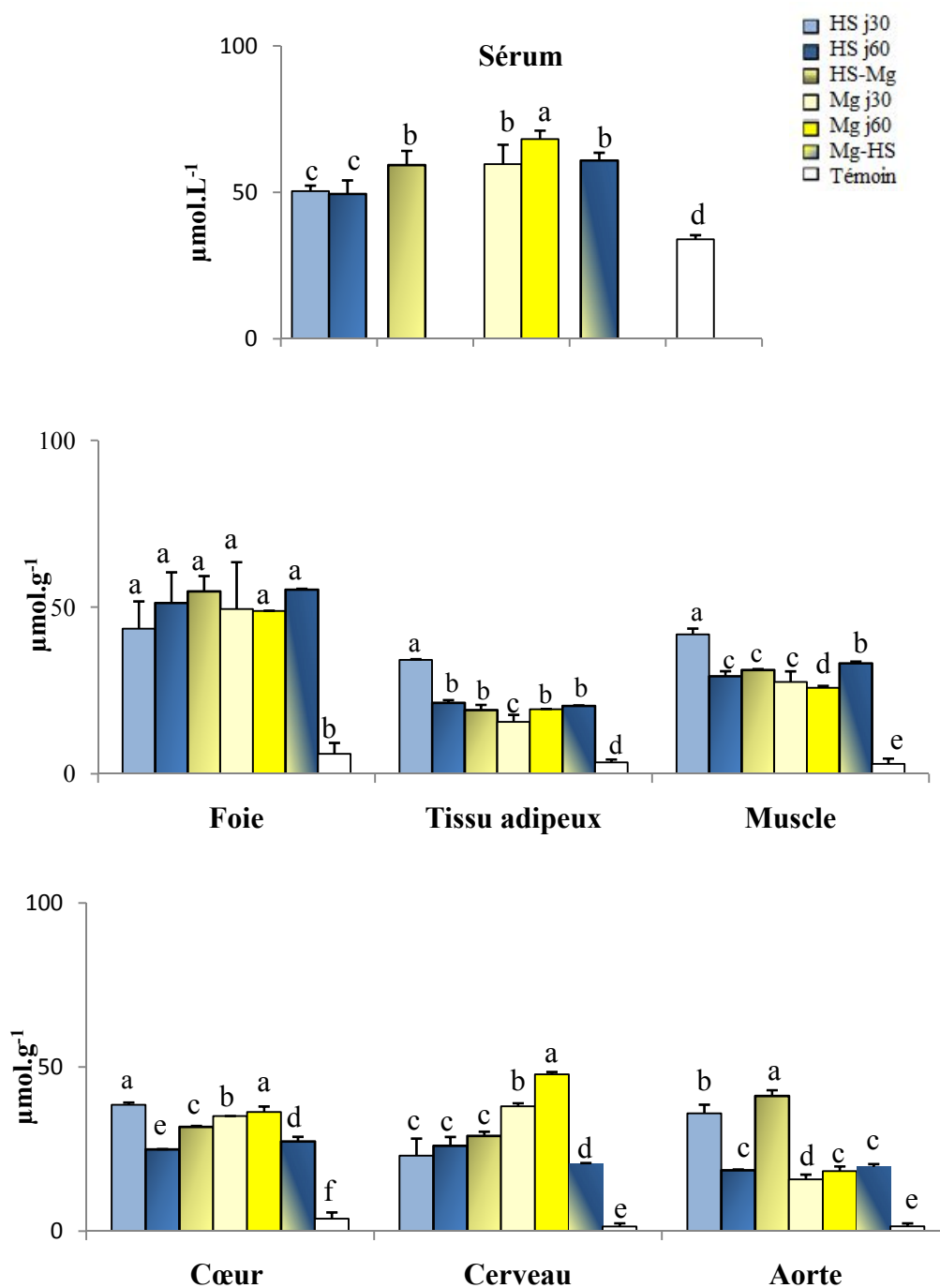


Fig. 22. Concentrations sériques et tissulaires en LPO.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

7.1.2. Teneurs sériques et tissulaires en TBARS

Au niveau sérique, la margarine et l'huile de sardine induisent après 2 mois d'expérimentation une augmentation des valeurs des TBARS au niveau sérique chez les groupes Mg j60 (+63%) et HS j60 (+25%). Lorsque les substitutions sont comparées à leurs contrôles respectifs, les concentrations des TBARS sériques sont augmentées chez le groupe HS-Mg vs HS j30 (+43%) mais deviennent similaires à celles du groupe HS j60. En revanche, chez le groupe Mg-HS, ces valeurs sont respectivement plus faibles (-32% et -60%) comparativement à Mg j30 et Mg j60. Comparées aux valeurs des rats témoins, les teneurs des TBARS sériques sont élevées chez le groupe HS-Mg (+26%), alors qu'elles sont similaires chez le groupe Mg-HS (Fig. 23).

Au niveau tissulaire, les valeurs des TBARS sont respectivement élevées chez les groupes Mg j60 et HS j60 au niveau du foie (+37% et +83%), TA (+83% et +92%), muscle (+37% et +67%), cœur (+41% et +47%) et cerveau (+75% et +70%) par rapport à celles des rats témoins (Fig.23).

Lorsque les 2 substitutions sont considérées, une réduction des valeurs des TBARS est trouvée chez le groupe HS-Mg comparé à ses contrôles respectifs (HS j30 et HS j60) au niveau du foie (-23% et -74%). De même, les TBARS du TA et du muscle sont réduits comparés seulement à HS j60 (-55% et -26%), alors que ces valeurs sont augmentées au niveau du cœur (+29%) par rapport à celles du groupe HS j60, et de l'aorte (+46% et +45%) par rapport à HS j30 et HS j60, respectivement (Fig. 23).

Chez le groupe Mg-HS, les valeurs des TBARS sont abaissées au niveau du foie (-52% et -49%), TA (-18% et -15%), cœur (-49% et -37%) et aorte (-74% et -35%) comparées respectivement à celles des groupes Mg j30 et Mg j60. Seules les valeurs des TBARS au niveau du cerveau sont réduites de 69% comparées à celles du groupe Mg j30 (Fig. 23).

Lorsque les 2 substitutions sont comparées au groupe témoin, les résultats montrent que chez le groupe HS-Mg et Mg-HS, les valeurs des TBARS sont respectivement plus importantes au niveau du TA (+82% et +80%), muscle (+56% et +34%), cerveau (+55% et +46%) et aorte (+83% et +61%). De même, chez le groupe HS-Mg, les valeurs des TBARS sont plus importantes dans le foie (+35%) et le cœur (+63%) ; à l'inverse, chez le groupe Mg-HS, elles sont diminuées au niveau du foie (-18%) mais deviennent similaires au niveau du cœur (Fig. 23).

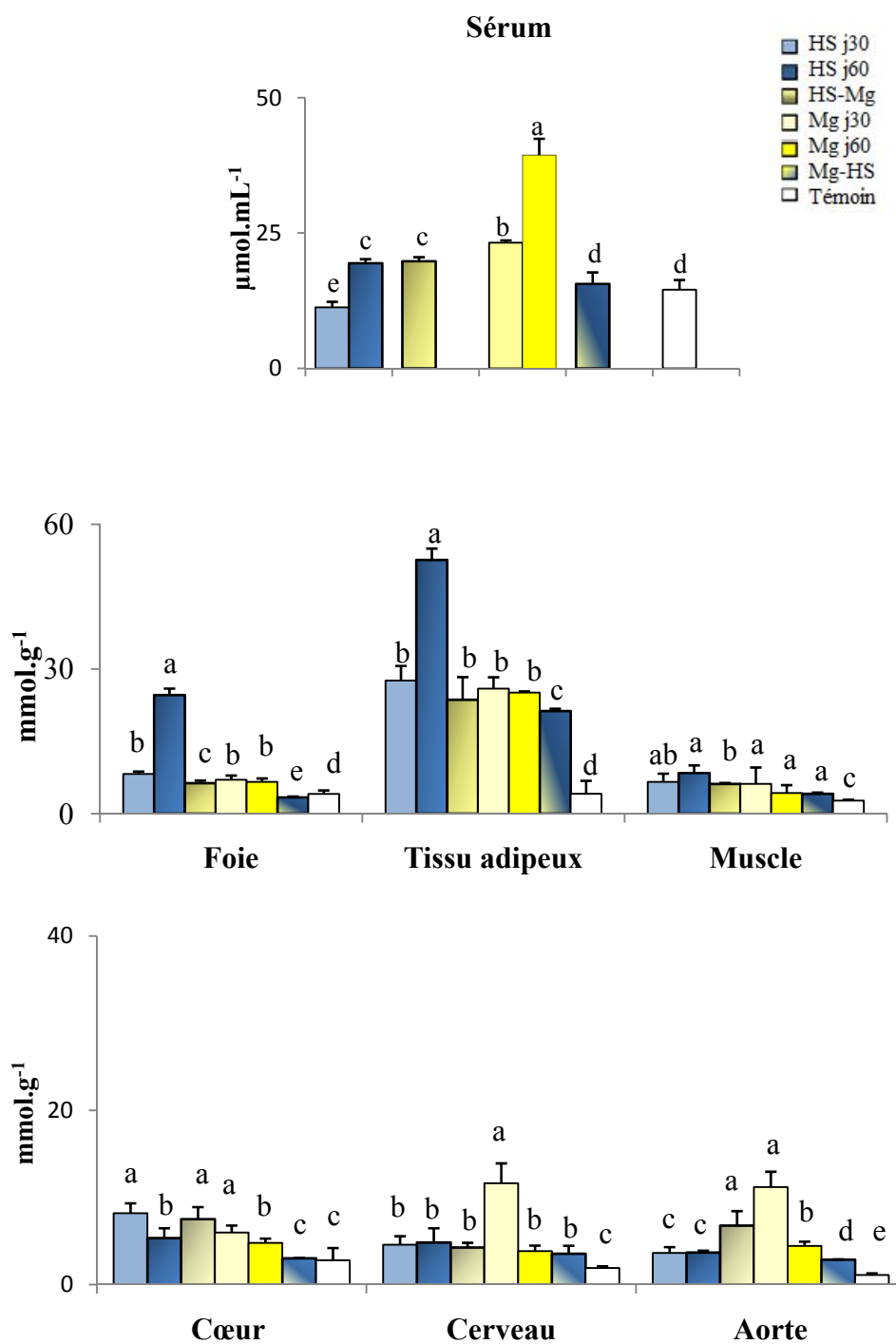


Fig. 23. Teneurs sériques et tissulaires en TBARS.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

7.1.3. Teneurs des lipoprotéines en TBARS

Dans les lipoprotéines, la margarine et l'huile de sardine induisent après 2 mois de consommation une augmentation des valeurs des TBARS-VLDL (+41% et +40%), TBARS-LDL-HDL₁ (+90% et +87%) et TBARS-HDL₂ (+28% et +38%) par rapport au groupe témoin (Fig.24).

Lorsque l'on considère les 2 substitutions par rapport à leurs contrôles, les valeurs des TBARS sont élevées dans les LDL-HDL₁ chez le groupe HS-Mg vs HS j30 (+26%) ainsi que dans les HDL₂ et HDL₃ (+41%), alors qu'aucune différence significative n'est trouvée dans les fractions VLDL, LDL-HDL₁, HDL₂ et HDL₃ lorsqu'elles sont comparées à celles du groupe HS j60 (Fig.24).

En revanche, les valeurs des TBARS dans les VLDL et HDL₂ sont plus faibles chez le groupe Mg-HS comparé au groupe Mg j30 (-18% et -28%), respectivement. Comparées aux valeurs du groupe Mg j60, les TBARS sont abaissés dans les LDL-HDL₁ (-18%), alors qu'aucune différence significative n'est trouvée dans les autres fractions (Fig. 24).

Lorsque les 2 substitutions sont comparées à celles du groupe témoin, les TBARS des VLDL-LDL-HDL₁ et HDL₂ restent plus élevées chez les groupes HS-Mg (+37%, +87% et +36%) et Mg-HS (+41%, +88% et +24%). En revanche, les TBARS-HDL₃ sont réduits chez le groupe HS-Mg (-29%) et Mg-HS (-30%) (Fig.24).

7.1.4. Teneurs sériques et urinaires en isoprostanes

Après 2 mois de consommation, la margarine et l'huile de sardine par rapport au régime témoin, induisent une élévation des IsoPs sériques (+87% et +84%) et urinaire (+94% et +83%), respectivement (Fig. 25). Par ailleurs, les teneurs des IsoPs sériques et urinaires sont plus importantes chez le groupe HS-Mg comparées à celles des groupes HS j30 (+37% et +40%) et HS j60 (+35% et +58%). En revanche, chez le groupe Mg-HS, ces concentrations sont réduites par rapport à celles de leurs contrôles Mg j30 (-30% et -74%) et Mg j60 (-41% et -70%). Comparées aux valeurs des rats témoins, ces dernières restent élevées chez HS-Mg (+89% et +93%) et Mg-HS (+78% et +46%) (Fig. 25).

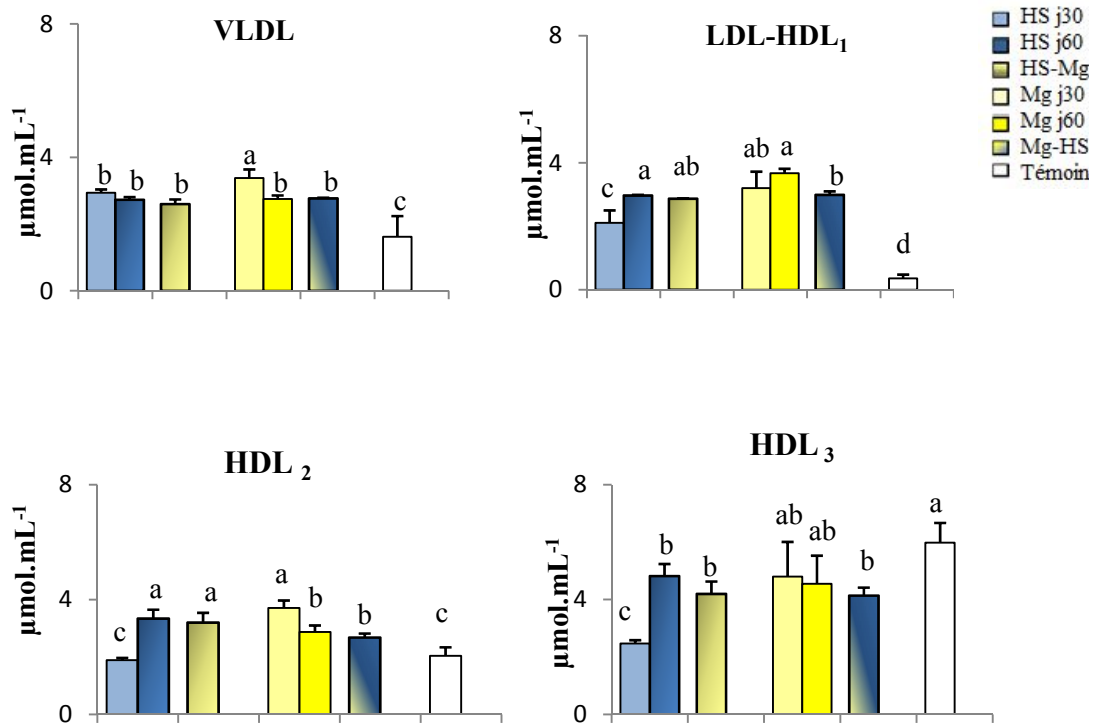


Fig. 24. Teneurs des lipoprotéines en TBARS.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

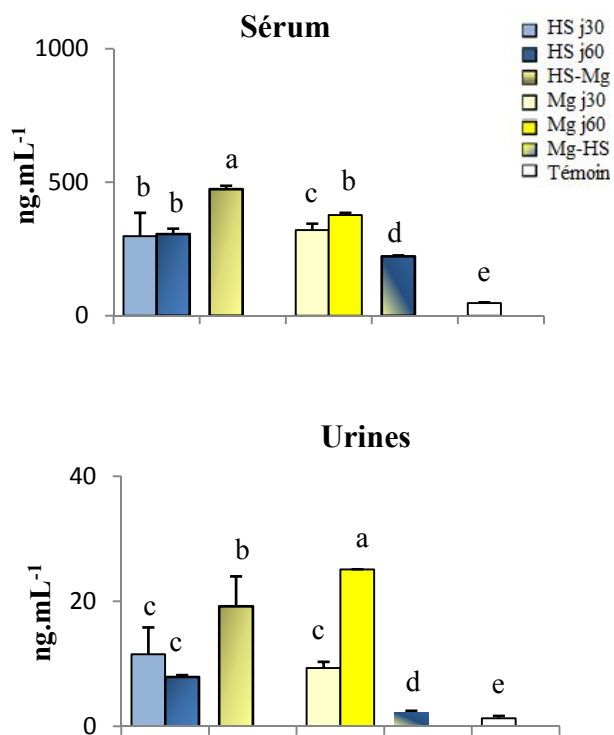


Fig. 25. Teneurs des IsoPs sériques et urinaires.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

7.1.5. Teneurs sériques et tissulaires en carbonyles

Au niveau sérique, les teneurs des carbonyles sont réduites de façon similaire chez les groupes Mg j60 et HS j60 (-33%) par rapport aux valeurs du groupe témoin. Lorsque la substitution Mg-HS est comparée à ses contrôles respectifs, les carbonyles sont plus faibles par rapport à Mg j30 (-35%) et Mg j60 (-41%). En revanche, une élévation de 23% et 20% des valeurs des carbonyles est notée respectivement chez le groupe HS-Mg comparé aux 2 groupes HS j30 et HS j60.

Comparé aux valeurs du groupe témoin, les carbonyles sériques sont similaires chez le groupe HS-Mg mais plus faibles chez le groupe Mg-HS (-60%) (Fig. 26).

Au niveau tissulaire, chez les groupes Mg j60 et HS j60, les carbonyles sont respectivement augmentés dans le muscle (+87% et +76%), cœur (+86% et +83%) cerveau (+27% et +38%) et aorte (+47% et +44%) par rapport aux valeurs du groupe témoin. Au niveau du foie les valeurs des carbonyles sont élevées chez le groupe Mg j60 (+48%) mais réduites chez HS j60 (-18%) (Fig. 26).

Lorsque la substitution HS-Mg est considérée, aucune différence n'est notée dans les carbonyles hépatiques comparée à HS j30, alors qu'une élévation de 27% est constatée par rapport à HS j60. Dans le muscle, les valeurs des carbonyles sont élevées comparées à celles du groupe HS j30 (+63%) mais restent identiques à ceux du groupe HS j60. De même, dans le cœur, ces valeurs sont similaires à celles du groupe HS j30 mais sont diminuées (-20%) comparées à celles du groupe HS j60 (Fig. 26).

En revanche, chez le groupe Mg-HS comparé à ses contrôles respectifs Mg j30 et Mg j60, une diminution des carbonyles est notée dans le foie (-52% et -63%), le muscle (-50% et -59%) et le cœur (-31% et -38%), respectivement.

Aucune différence n'est notée dans les carbonyles du cerveau et de l'aorte chez les 2 groupes HS-Mg et Mg-HS comparés à leurs contrôles respectifs (Fig. 26).

Lorsque les 2 substitutions sont comparées au groupe témoin, les valeurs des carbonyles sont élevées, chez le groupe HS-Mg et Mg-HS respectivement en particulier au niveau du muscle (+78% et +70%), cœur (+78%), cerveau (+35% et +24%) et aorte (+39% et +36%) (Fig. 26).

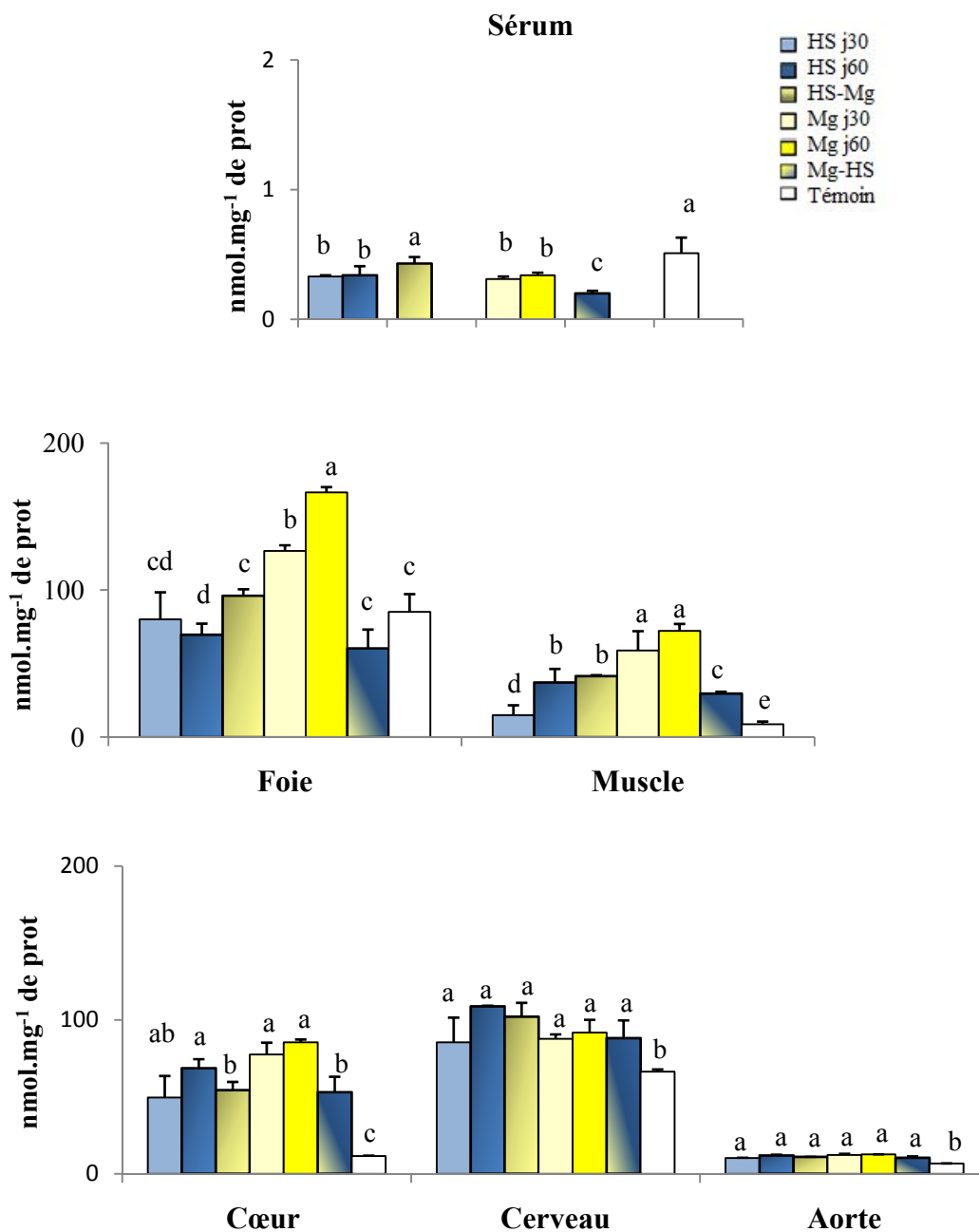


Fig. 26. Teneurs sériques et tissulaires en carbonyles

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

7.2. Défense antioxydante

7.2.1. Défense antioxydante non enzymatique

7.2.1.1. Teneurs sériques en albumine

La margarine ou l'huile de sardine après 2 mois de consommation réduit respectivement la teneur en albumine comparée à celle des rats témoins (-29% et -26%) (Fig. 27). Lorsque les 2 substitutions sont considérées par rapport à leurs contrôles respectifs, nos résultats montrent que la teneur sérique en albumine est diminuée chez le groupe HS-Mg comparée à HS j30 (-15%). En revanche, cette valeur est augmentée de façon similaire chez le groupe Mg-HS vs Mg j30 et Mg j60 (+30%). Comparé à la valeur du témoin, l'albumine sérique est diminuée chez le groupe HS-Mg (-29%), alors qu'elle devient similaire chez Mg-HS (Fig. 27).

7.2.1.2. Teneurs sériques en acide urique

Après 2 mois, la margarine élève la teneur de l'AcU sérique (+23%) alors que l'huile de sardine la diminue (-58%) comparée au régime témoin (Fig. 27). Lorsque les substitutions sont considérées, l'uricémie est plus faible chez le groupe HS-Mg comparée aux valeurs des groupes HS j30 (-53%) et HS j60 (-29%), à l'inverse cette valeur est plus importante chez le groupe Mg-HS vs Mg j30 (+35%) mais abaissée de 52% par rapport à la valeur notée chez Mg j60. Comparé au témoin, ce paramètre reste plus faible chez les groupes HS-Mg (-70%) et Mg-HS (-37%) (Fig. 27).

7.2.1.3. Teneurs sériques en fer

La margarine et l'huile de sardine sur 2 mois de consommation ne modifient pas la teneur sérique en fer. De même, la substitution de l'huile de sardine (HS-Mg) ou de la margarine (Mg-HS) n'induit aucun changement dans la teneur sérique en fer comparée aux valeurs de leurs contrôles respectifs. Toutefois, elles tendent à se rapprocher de celles des rats témoins (Fig. 27).

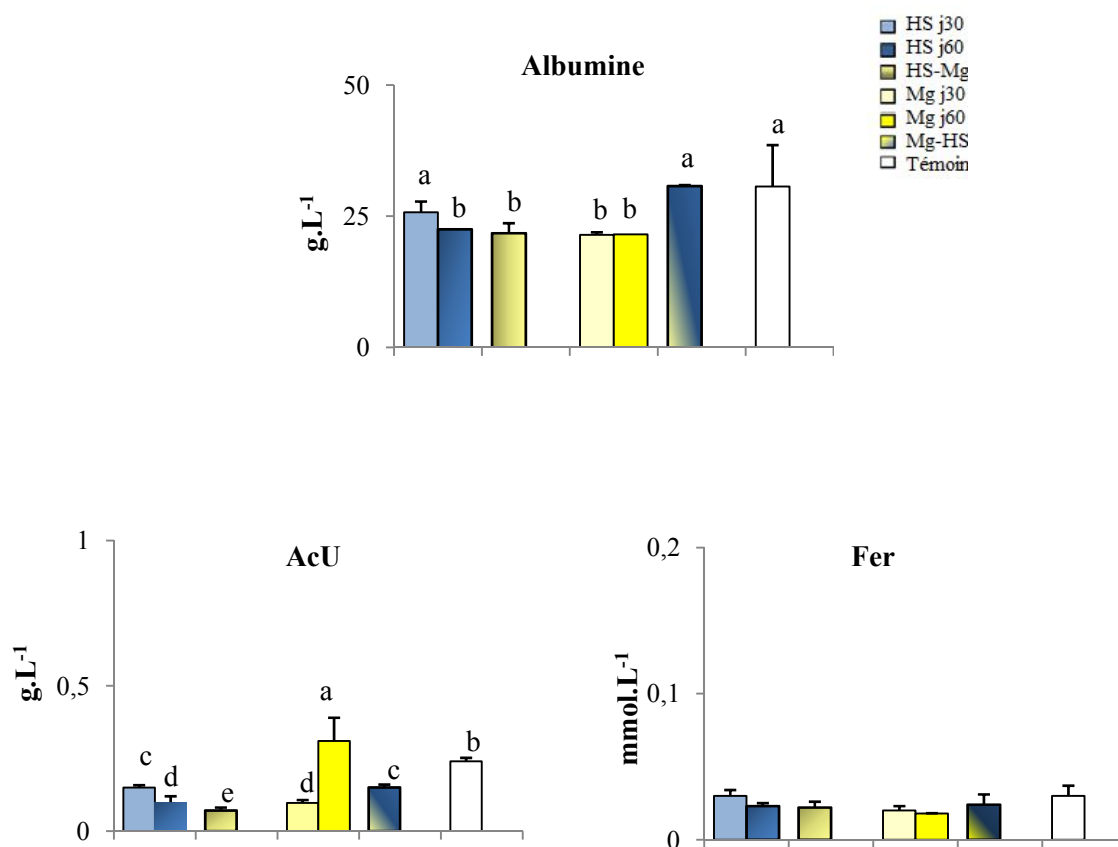


Fig. 27. Teneurs sériques en albumine, acide urique et en fer.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

7.2.2. Défense antioxydante enzymatique au niveau des érythrocytes et des différents tissus

7.2.2.1. Activité de la SOD

Au niveau érythrocytaire, quelle que soit l'origine de l'huile consommée, après 2 mois, l'activité de la SOD devient similaire à celle des rats témoins. Lorsque les substitutions sont comparées à leurs contrôles, l'activité de la SOD est réduite chez le groupe HS-Mg vs HS j30 (-49%), alors qu'aucune différence n'est trouvée chez le groupe Mg-HS vs Mg j30 et Mg j60. Comparée à la valeur des rats témoins, la SOD est abaissée de 28% chez le groupe HS-Mg mais devient similaire chez le groupe Mg-HS (Fig. 28).

Au niveau tissulaire, l'activité de la SOD est respectivement plus élevée chez les groupes Mg j60 et HS j60 au niveau du TA (+73% et +74%), muscle (+63% et +69%), cerveau (+31% et +62%) et aorte (+25% et +55%) comparée à celle du groupe témoin. En revanche, la SOD hépatique est identique chez Mg j60 vs témoin mais abaissée chez HS j60 (-31%) (Fig. 28).

Chez le groupe HS-Mg, l'activité de la SOD est diminuée au niveau du foie (-34%) comparée à HS j30, alors qu'elle est élevée comparée à celle du groupe HS j60 (+51%). Un effet inverse est constaté au niveau du TA, puisque la SOD est élevée lorsqu'elle est comparée à celle du groupe HS j30 (+48%) mais diminuée par rapport à HS j60 (-54%). Au niveau du cœur, la SOD est augmentée chez le groupe HS-Mg vs HSj30 (+66%) mais elle reste similaire comparée à HS j60. En revanche, chez le groupe HS-Mg cette activité est diminuée au niveau du cerveau comparée à celle du groupe HS j60 (-53%) et au niveau de l'aorte comparée à celles des groupes HS j30 (-33%) et HS j60 (-14%) (Fig. 28).

Lorsque la substitution Mg-HS est comparée à ses contrôles respectifs (Mg j30 et Mg j60), aucune différence n'est trouvée dans l'activité de la SOD au niveau du foie et du cœur, alors que celle-ci est diminuée au niveau du TA comparée à celle trouvée chez le groupe Mg j30 (-11%). En revanche, une augmentation de cette activité est notée au niveau du muscle (+22% et +31%), du cerveau (+38% et 26%) et de l'aorte (+32% et +27%) chez le groupe Mg-HS comparé respectivement aux activités trouvées chez les groupes Mg j30 et Mg j60 (Fig. 28).

Lorsque les 2 substitutions sont comparées aux témoins, l'activité de la SOD est respectivement plus élevée chez HS-Mg et Mg-HS dans le TA (+51% et +76%), muscle (+58% et +74%), cerveau (+20% et +49%) et aorte (+48% et +45%), alors qu'une diminution est notée au niveau du cœur (-49% et -42%) (Fig. 28).

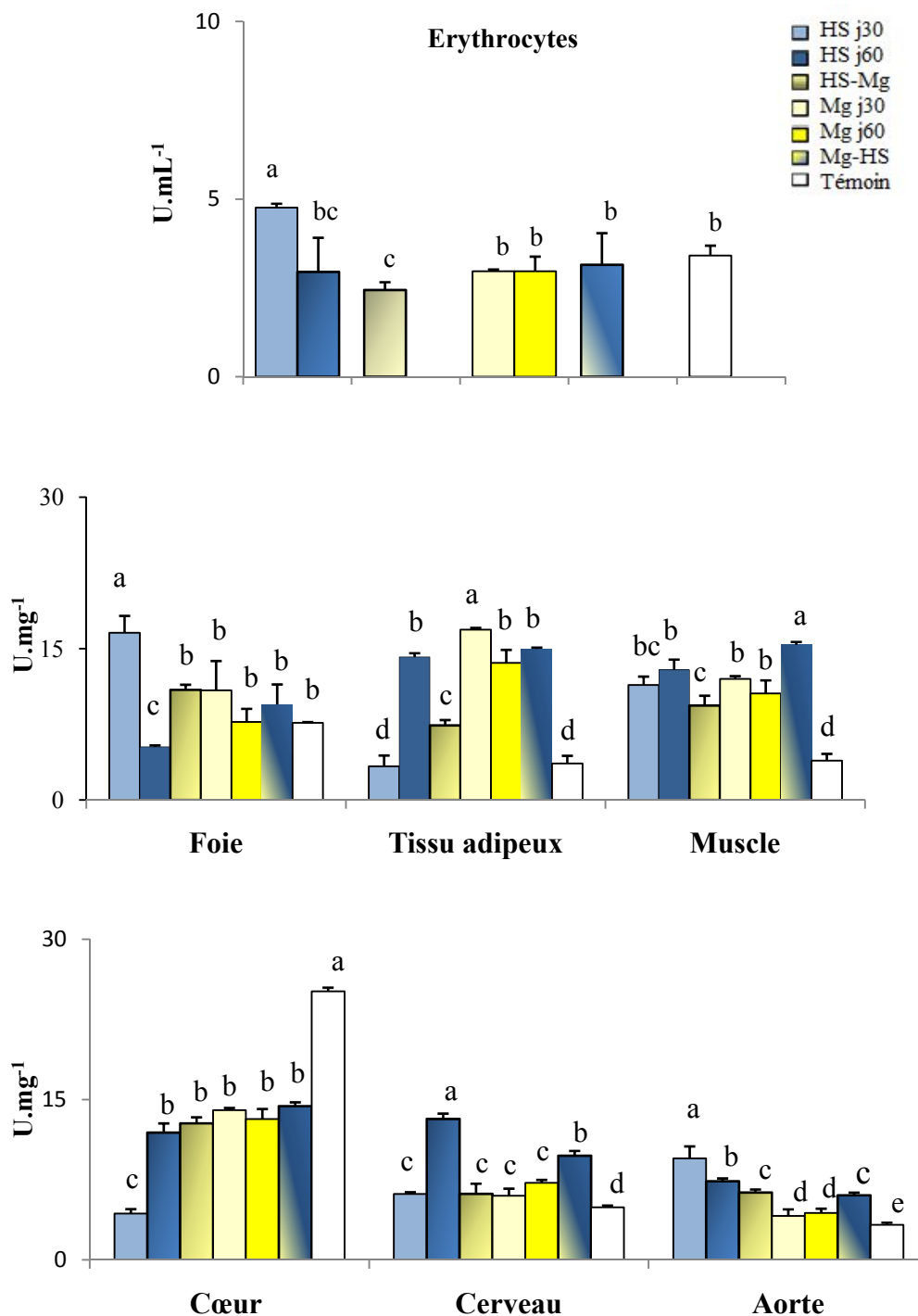


Fig. 28. Activité de la SOD au niveau tissulaire.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

7.2.2.2. Activité de la GSSH-Red

Au niveau des érythrocytes, l'huile de sardine et la margarine, consommées durant 2 mois comparées au régime témoins ne modifient pas l'activité de la GSSH-Red. En revanche, lorsque les 2 substitutions sont considérées par rapport à leurs contrôles respectifs, l'activité de la GSSH-Red est plus faible chez le groupe HS-Mg comparé à celle des groupes HS j30 (-52%) et HS j60 (-54%). Chez le groupe Mg-HS, celle-ci est élevée de 16% comparée à Mg j30, alors qu'elle est réduite comparée à Mg j60 (-48%).

Comparée à la valeur des rats témoins, la GSSH-Red érythrocytaire est réduite chez les groupes HS-Mg (-60%) et Mg-HS (-56%) (Fig. 29).

Au niveau des autres tissus, l'activité de la GSSH-Red est respectivement plus importante chez les groupes Mg j60 et HS j60 au niveau du TA (+21% et +54%) comparée à celle des témoins. En revanche, dans le foie, muscle, cerveau et aorte, cette activité est réduite chez Mg j60 (-39%, -17%, -35% et -40%) et élevée chez HS j60 (+11%, +39%, +59% et +35%), respectivement (Fig. 29).

Lorsque les 2 substitutions sont étudiées, l'activité de la GSSH-Red est plus importante chez le groupe HS-Mg au niveau du foie (+55% et +12%) et du TA (+46% et +17%) comparée aux contrôles respectifs (HS j30 et HS j60), alors que ces valeurs sont réduites au niveau du muscle (-35% et -38%), cœur (-38% et -55%) et aorte (-22% et -60%). De même, l'activité de la GSSH-Red est abaissée seulement dans le cerveau chez le groupe HS-Mg comparée à HS j60 (-73%) (Fig. 29).

Chez le groupe Mg-HS comparé respectivement aux contrôles respectifs Mg j30 et Mg j60, cette enzyme est plus importante au niveau du TA (+44% et +51%), muscle (+22% et +29%), cœur (+35% et +11%) et cerveau (+66% et +70%) et seulement dans le foie et l'aorte comparée à Mg j30 (+72%) et Mg j60 (+50%) (Fig. 29).

Comparé au groupe témoin, l'activité de la GSSH-Red chez les groupes HS-Mg et Mg-HS est élevée de façon similaire au niveau du TA (+62%). De même, au niveau du foie, celle-ci est plus importante chez le groupe HS-Mg (+22%) mais elle est réduite chez le groupe Mg-HS (-32%). Au niveau du cœur, cerveau et aorte, cette activité est respectivement plus faible chez le groupe HS-Mg (-49%, -33% et -39%), alors qu'une augmentation est notée chez le groupe Mg-HS dans le cœur (+30%) et le cerveau (+54%) (Fig. 29).

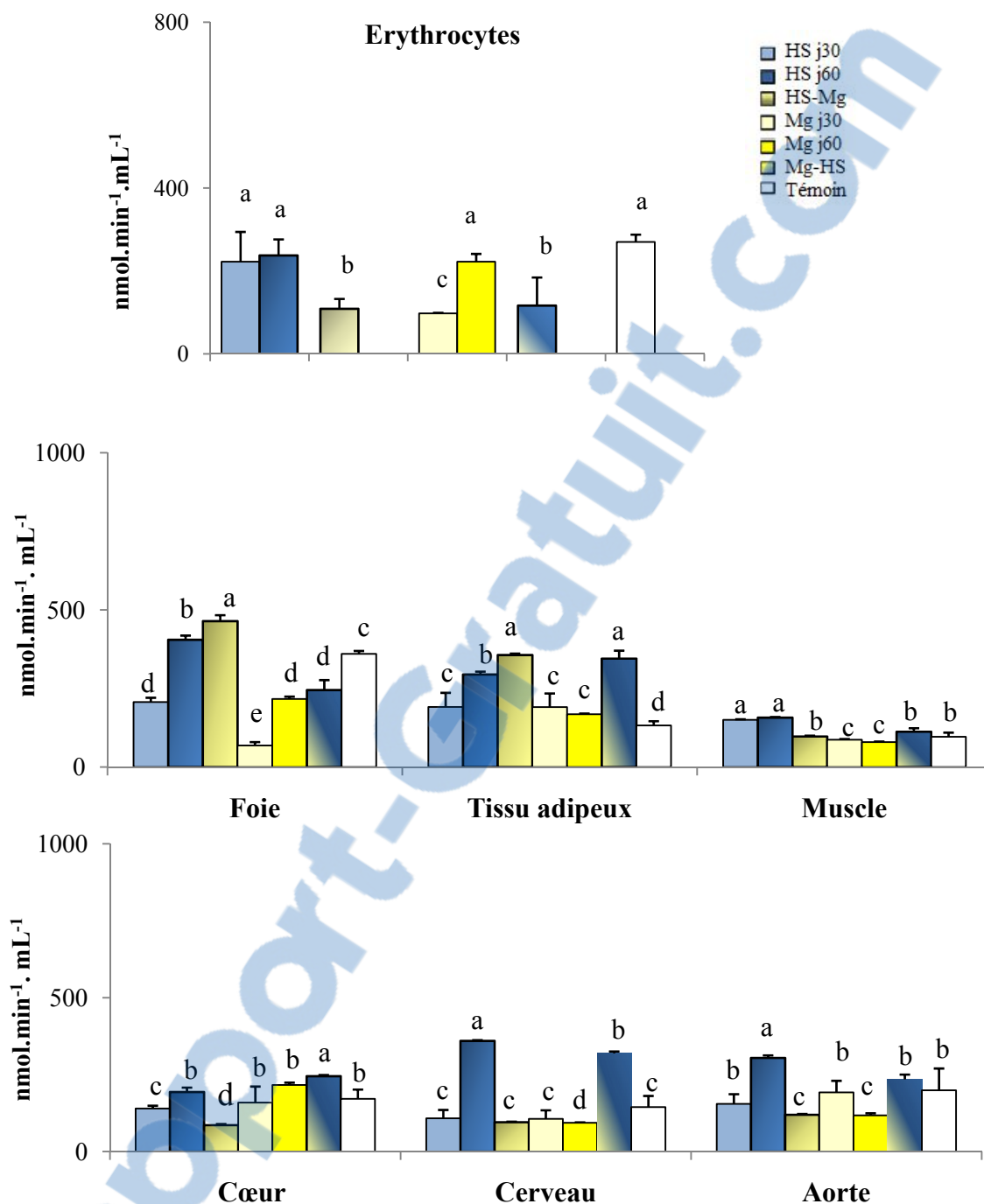


Fig. 29. Activité de la GSSH-Red au niveau tissulaire.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

7.2.2.3. Activité de la GSH-Px

Dans les érythrocytes, quelle que soit l'origine de l'huile après 2 mois de consommation comparée à celle des rats témoins, la margarine (Mg j60) n'induit aucun changement dans l'activité de la GSH-Px, alors que l'huile de sardine (HS j60) l'augmente (+51%) (Fig. 30).

Lorsque les 2 substitutions sont comparées à leurs contrôles respectifs, l'activité de la GSH-Px est abaissée chez le groupe HS-Mg comparé aux groupes HS j30 (-55%) et HS j60 (-63%). À l'inverse, cette activité est plus importante chez le groupe Mg-HS comparé au groupe Mg j60 (+48%), alors qu'elle est similaire à celle du groupe Mg j30. Les 2 substitutions n'induisent aucun changement par rapport au régime témoin (Fig. 30).

Dans les tissus, la margarine (Mg j60) et l'huile de sardine (HS j60) augmentent l'activité de la GSH-Px dans le cœur (+86% et +85%), cerveau (+60% et +63%) et aorte (+25% et +48%), respectivement. L'huile de sardine augmente aussi cette activité respectivement dans le foie, le TA et le muscle (+53%, +66%, +16%), alors que celle-ci diminue avec la margarine dans le muscle (-34%) et devient similaire dans le foie et le TA par rapport celle du groupe témoin (Fig. 30).

Dans les autres tissus, cette enzyme est réduite chez le groupe HS-Mg au niveau du foie (-38% et -40%), TA (-51% et -23%), muscle (-33%), cerveau (-65% et -23%) et aorte (-44% et -61%) comparée à celle des groupes HS j30 et HS j60 et seulement de 50% dans le cœur par rapport à HS j60 (Fig. 30).

Lorsque la substitution Mg-HS est considérée, la GSH-Px est plus importante au niveau du muscle (+17%) comparé à celle des groupes Mg j30 et Mg j60 ; au niveau du foie et du TA (+48% et +44%) lorsqu'elle est comparée à Mg j60 ; et au niveau de l'aorte (+62%) et du cœur (+17%) par rapport à Mg j30. En revanche, une diminution est trouvée dans le cœur lorsque cette substitution est comparée à Mg j60 (-54%) (Fig. 30).

Comparé au témoin, l'activité de la GSH-Px chez les groupes HS-Mg et Mg-HS est respectivement plus élevée au niveau du foie (+20% et +49%), TA (+56% et +37%), cœur (+70%) et seulement de 16% dans l'aorte chez le groupe Mg-HS. Au niveau du cerveau, celle-ci est plus importante chez le groupe HS-Mg (+52%) mais elle devient similaire chez le groupe Mg-HS. En revanche, cette activité est respectivement plus faible dans le muscle chez les groupes HS-Mg et Mg-HS (-21%) vs témoin (Fig. 30).

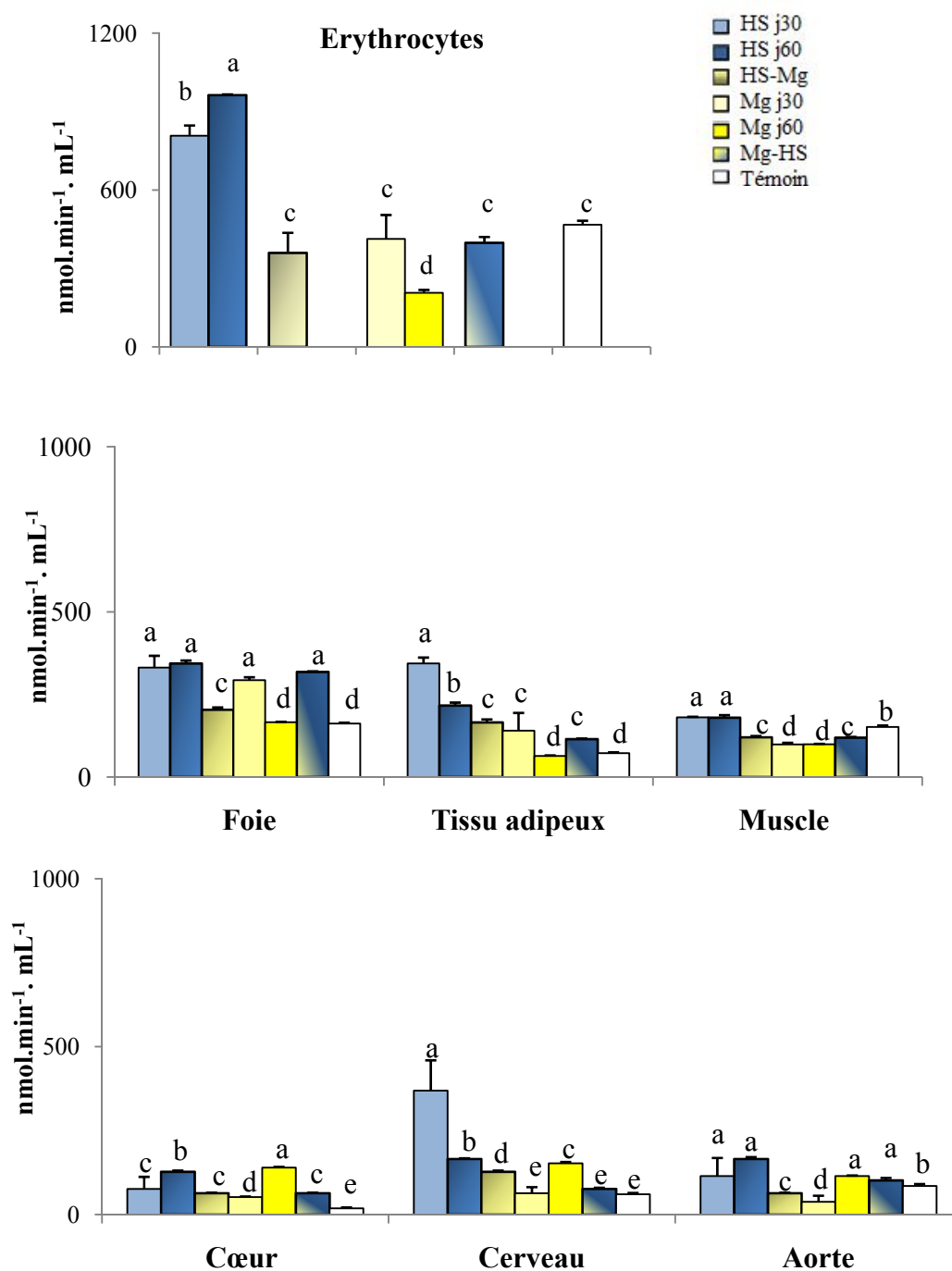


Fig. 30. Activité de la GSH-Px au niveau tissulaire.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

7.2.2.4. Activité de la CAT

Au niveau des érythrocytes, la consommation de l'huile de sardine ou de la margarine durant 2 mois de n'influe pas sur l'activité de la CAT comparée à celle des témoins. En revanche, cette activité s'élève dans le cerveau (+65% et +58%) et seulement dans le foie (+43%) avec la margarine.

Lorsque les 2 substitutions sont comparées aux contrôles, nos résultats montrent qu'aucune différence significative n'est retrouvée dans l'activité de la CAT chez les groupes HS-Mg et Mg-HS. De même, comparé au groupe témoin, l'activité de la CAT reste similaire chez les groupes HS-Mg et Mg-HS (Fig. 31).

Au niveau tissulaire, une élévation l'activité de la CAT est retrouvée chez le groupe HS j60 dans le muscle et le cœur (+8% et +46%), alors que chez Mg j60 celle-ci est respectivement réduite (-26% et -49%) comparée à celle du groupe témoin, alors que dans l'aorte cette enzyme est réduite de façon similaire chez Mg j60 et HS j60 (-45%) (Fig. 31).

Lorsque les substitutions sont considérées, l'activité enzymatique de la CAT est élevée chez le groupe HS-Mg au niveau du foie (+35% et +22%) comparées aux contrôles respectifs HS j30 et HS j60. En revanche, celle-ci est diminuée respectivement au niveau du TA, cerveau et aorte (-23%, -17% et -14%) comparée à celle du groupe HS j30, de même au niveau du muscle (-16% et -21%) et du cœur (-25% et -67%) comparée à celles des groupes HS j30 et HS j60, respectivement (Fig. 31).

Lorsqu'on considère la substitution Mg-HS, l'activité de la CAT est respectivement plus élevée au niveau du muscle (+31% et 29%), cœur (+35% et +28%), cerveau (+11%) et aorte (+13% et +26%) comparée aux valeurs des groupes Mg j30 et Mg j60. En revanche, au niveau du foie et du TA, cette valeur est respectivement plus faible comparée à celle du groupe Mg j30 (-12% et -10%) mais devient semblable comparée à celle du groupe Mg j60 (Fig. 31).

Comparée à la valeur des rats témoins, cette enzyme est respectivement plus élevée chez les groupes HS-Mg et Mg-HS au niveau du foie (+43% et +45%) et du cerveau (+57% et +69%). En revanche, dans le TA, cœur et aorte, une réduction est trouvée respectivement chez les groupes HS-Mg (-37%, -39% et -40%) et Mg-HS (-29%, -29% et -25%) mais elle est réduite seulement de 14% au niveau du muscle chez le groupe HS-Mg et devient similaire chez le groupe Mg-HS (Fig. 31).

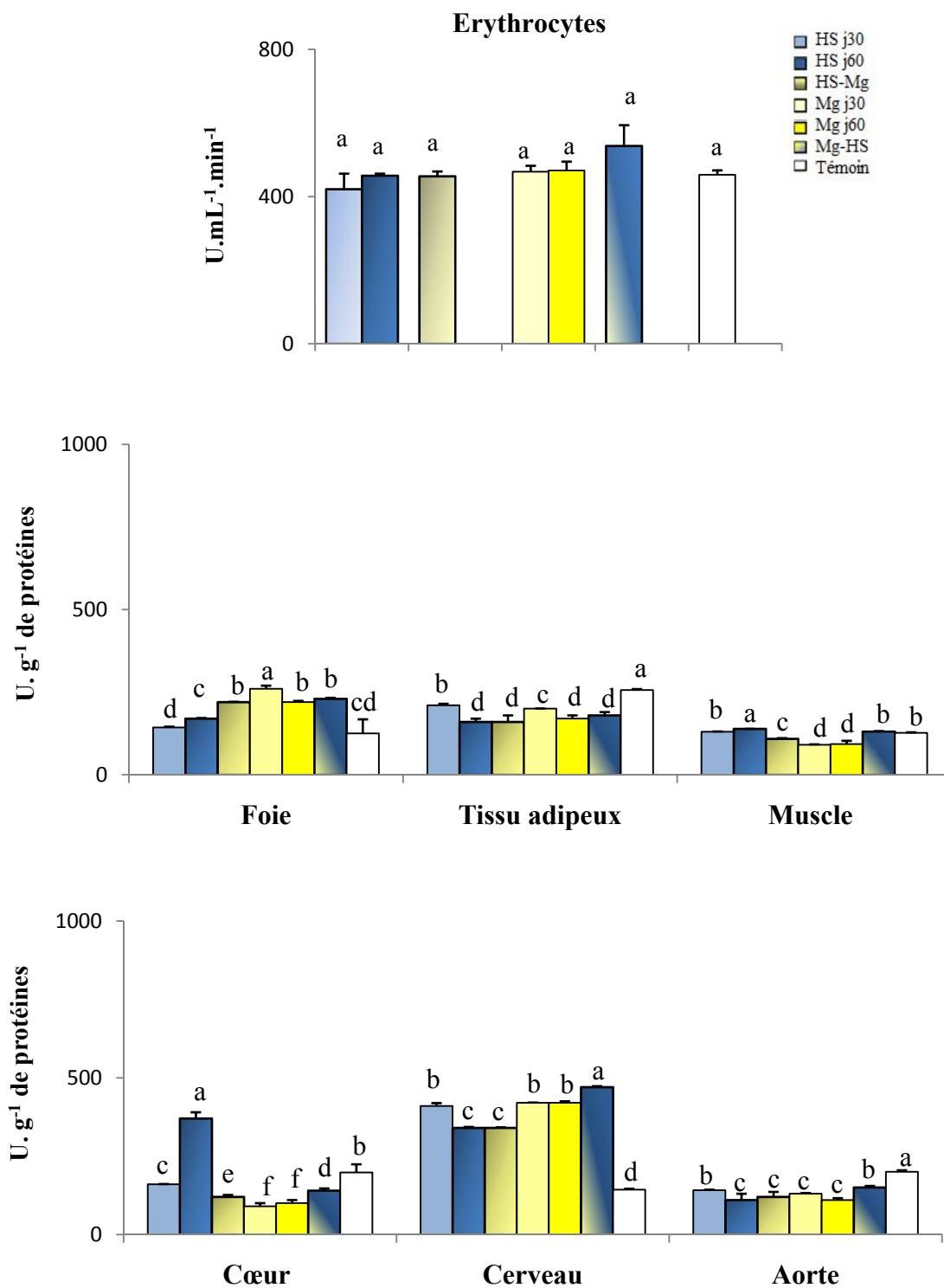


Fig. 31. Activité de la CAT au niveau tissulaire.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

7.2.2.5. Activité enzymatique de la paraoxonase (PON1)

L'activité de la PON1 sérique est plus faible chez les 2 groupes Mg j60 et HS j60 (10- et 5-fois), respectivement par rapport au groupe témoin. En revanche, la PON1-HDL₂ est respectivement plus importante (2,1- et 4-fois) mais celle des HDL₃ est plus faible (2,6- et 1,6-fois) comparée à celle des témoins (Fig. 32).

Chez le groupe HS-Mg, l'activité antioxydante de la PON1 sérique est similaire à HS j30 mais 1,6-fois plus faible comparée à celle du groupe HS j60. De même, l'activité de la PON1-HDL₂ est réduite comparée à celle des groupes HS j30 (1,5-fois) et HS j60 (1,7-fois) ainsi que celle de la PON1-HDL₃ comparée à celle du groupe HS j60 (1,7-fois).

En revanche, cette enzyme est augmentée chez le groupe Mg-HS dans le sérum (3,8- et 2,3-fois), les HDL₂ (3,2- et 2,4-fois) et les HDL₃ (6,6- et 5,5-fois) comparée respectivement à celles des groupes Mg j30 et Mg j60 (Fig. 32).

Comparé au groupe témoin, l'activité de la PON1 sérique est diminuée chez le groupe HS-Mg (8-fois) et Mg-HS (4,6-fois). En revanche, celle des HDL₂ est respectivement plus importante chez les groupes HS-Mg et Mg-HS (2,3- et 5,3-fois). Au niveau des HDL₃, la PON1 est plus réduite chez le groupe HS-Mg (2,8-fois) mais augmentée chez le groupe Mg-HS (1,9-fois) (Fig. 32).

7.2.2.6. Activité de la LCAT

La margarine ou l'huile de sardine consommée pendant 2 mois, induit une diminution de l'activité de la LCAT (-71% et -67%) par rapport à celle des rats témoins. En revanche, elle est augmentée chez le groupe HS-Mg comparé aux groupes HS j30 et HS j60 (+20% et +34%), respectivement et chez le groupe Mg-HS (+74% et +66%) comparé aux groupes Mg j30 et Mg j60, respectivement (Fig. 32).

Lorsque les 2 substitutions sont comparées au témoin, l'activité de la LCAT reste faible chez le groupe HS-Mg (-56%) mais identique chez le groupe Mg-HS (Fig. 32).

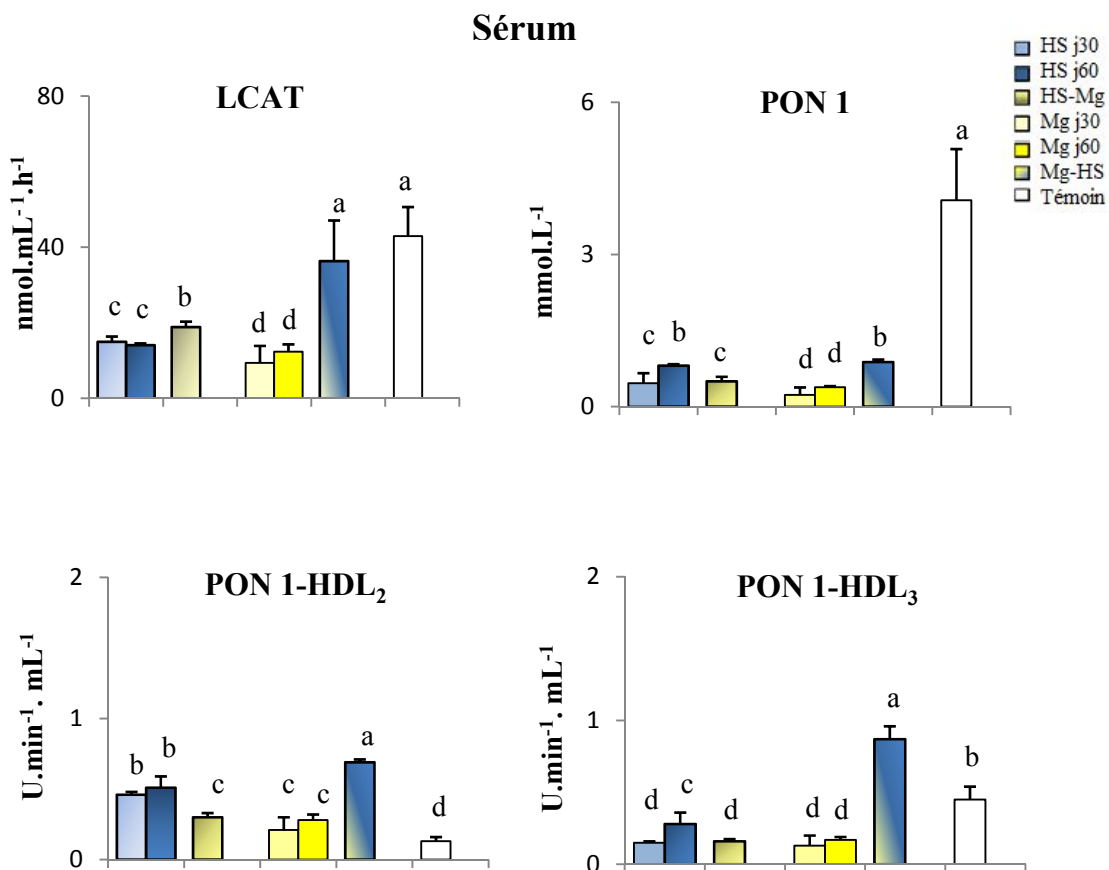


Fig. 32. Activité enzymatique de la LCAT et de la PON 1.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

7.2.2.7. Capacité antioxydante du sérum

Après 2 mois de consommation, la CAox sérique reste abaissée chez le groupe Mg j60 et HS j60 (-55% et -45%), respectivement comparée à celle du groupe témoin et chez le groupe HS-Mg vs HS j60 (-23%). En revanche, celle-ci est plus importante chez le groupe Mg-HS comparée à celles des groupes Mg j30 (+15%) et Mg j60 (+14%).

Comparé au groupe témoin, la CAox est diminuée chez les groupes HS-Mg (-58%) et Mg-HS (-47%) (Fig. 33).

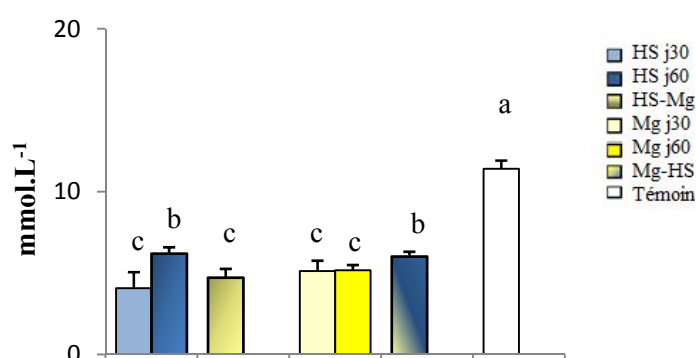


Fig. 33. Capacité antioxydante sérique.

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude est de voir, chez le rat wistar rendu obèse par ingestion d'un régime riche en graisse animale, les effets potentiels du remplacement de 2 huiles, la margarine (produit industriel) et l'huile de sardine (extraite par cuisson) sur le poids corporel, les marqueurs de la balance énergétique et les désordres cardio-métaboliques et oxydatifs associés à l'obésité d'une part, et de voir laquelle de ces substitutions pourrait potentialiser au mieux ces effets, d'une autre part. L'effet individuel de ces huiles sur ces marqueurs de RCV associés à l'obésité est aussi étudié parallèlement.

Le rat wistar a été utilisé dans cette étude car c'est un bon modèle pour élucider certains mécanismes du métabolisme des lipides et des glucides notamment au cours de l'obésité et de ses complications CV (Marques *et al.*, 2015 ; Martins *et al.*, 2015).

Pour induire expérimentalement l'obésité nutritionnelle, nous avons opté pour un régime HL élaboré à partir d'une graisse animale. La graisse choisie est la graisse de mouton (car elle est caractérisée par une forte teneur en graisses saturées (59%) avec 30% d'ac. palmitique, 25% d'ac. stéarique, 2% d'ac. palmitoléique et 2% d'ac. myristique) (Hamza-Reguig *et al.*, 2017).

Après 3 mois de consommation du régime HL, une prise de poids, une hyperglycémie et une hyperlipémie (hypercholestérolémie et hypertriglycémie) sont notées comparées aux valeurs biologiques des rats ingérant le régime normolipidique contenant 5% d'huile de tournesol. Ces anomalies nous ont permis de confirmer la présence d'une obésité, chez nos animaux répondeurs au régime HL. Nos résultats viennent confirmer ceux des travaux précédents de l'équipe (Boukhari *et al.*, 2013; Chabane *et al.*, 2013 ; Besbes *et al.*, 2013) et tout récemment ceux de Affane *et al.*, (2016, 2018 a,b) ainsi que les données de la littérature qui démontrent l'implication des régimes hypergras dans le développement de l'obésité.

En effet, Marques *et al.*, (2016) ont montré que le régime hypergras entraîne chez le rat wistar, une augmentation de la prise alimentaire concomitante avec un gain de poids, une augmentation de la masse grasse corporelle, de la taille des adipocytes mésentériques suite à un dysfonctionnement des hormones impliquées dans la balance énergétique (adiponectine et leptine) par rapport au régime normolipidique. De même, le régime à base de graisse animale (le lard) induit chez le rat une augmentation de la prise alimentaire, du PC, du TA viscéral et une hypertriglycémie (Viggiano *et al.*, 2016). D'autres études rapportent aussi d'autres effets qui montrent que la consommation d'un régime HL (30% de lipides) en seulement 7 semaines induit à la fois, une hyperglycémie et une hyperinsulinémie, chez le rat (De las Heras *et al.*, 2013).

Dans la première partie de ce travail, nous avons voulu mettre en évidence l'impact de l'huile de sardine et de la margarine incorporées en excès (20%) dans le régime sur les paramètres de croissance et de distinguer laquelle des substitutions pourrait réduire plus efficacement la prise de poids et améliorer la balance énergétique, chez nos animaux.

L'effet satiétant de l'alimentation sur le long terme, est en partie médiée par la leptine. Comme la stimulation de la leptine par l'apport alimentaire est liée à l'insuline, l'énergie apportée par les lipides stimule moins la sécrétion de leptine (Romon, 2001). De plus, les lipides alimentaires sont dotés d'une grande palatabilité, ils sont peu rassasiant et peuvent favoriser l'augmentation de la prise alimentaire et donc de l'apport calorique (Lecerf, 2008). Les lipides ont un pouvoir satiétant aussi important que les glucides.

Par ailleurs, l'aspect qualitatif de la consommation de lipides alimentaires est aussi important que l'aspect quantitatif dans le développement du surpoids et de l'obésité. L'excès de lipides, leur origine et le type d'AG qu'ils les composent peuvent augmenter le RCM (de Wit *et al.*, 2012). En effet, il est bien établi que la consommation de graisses animales drainant en excès des AGS est associée à un risque accru de MCV (Jang *et al.*, 2016). En revanche, les huiles végétales et les poissons gras connues pour être riches en AGMI et en AGPI, réduisent ce risque (Bowen *et al.*, 2016).

Dans notre étude réalisée sur 2 mois, les régimes à 20% de margarine (Mg j60) ou 20% d'huile de sardine (HS j60) entraînent une augmentation significative du PC et du poids absolu du TA et du cerveau par rapport aux rats témoins consommant le régime normolipidique bien que la nourriture ingérée soit similaire. De plus, la teneur sérique en ghréline augmente alors que celle de l'adiponectine diminue. Toutefois, l'huile de sardine semble mieux agir sur la ghrélinémie et l'adipogénèse, en réduisant le taux circulant de la ghréline et le poids du TA par rapport à la margarine.

Lorsque les huiles sont permutées, nos résultats révèlent que le PC et le poids du TA restent élevés par rapport à ceux des témoins. De plus, les 2 substitutions ne modifient pas la teneur sérique en adiponectine par rapport à celle des rats normopondéraux car sa concentration reste diminuée mais celle de la ghréline semble s'élever. Néanmoins, lorsque la margarine est substituée par l'huile de sardine, cette dernière réduit mieux le poids absolu et relatif du TA d'autant plus que la ghréline est réduite et donc mieux régulée.

Nos résultats concordent avec certaines études. Ainsi, Saidpour *et al.*, (2011) ont étudié chez le rat wistar, 4 régimes HL contenant 21% d'huile de poisson, d'olive, de soja ou de beurre comparés au contrôle (7% huile de soja). Après 8 semaines d'expérimentation, la consommation alimentaire et le gain de poids chez les groupes consommant l'huile de soja et

le beurre étaient plus élevés par rapport aux autres groupes, seule l'huile de poisson et l'huile d'olive ont eu l'effet stimulant le plus élevé sur la sécrétion de la ghréline, aucun effet n'a été constaté avec l'huile de soja et le beurre.

D'autres travaux (Hill *et al.*, 1993) ont révélé que l'huile de poisson entraîne chez le rat, moins de graisse corporelle, en particulier celle intra-abdominale comparé au rat consommant un régime contenant du saindoux ou de l'huile de maïs. Dans une autre étude, Louala *et al.*, (2013) ont rapporté que malgré que le régime HL soit constitué d'huile végétale (20% d'huile de tournesol), il entraîne chez le rat, une obésité avec une hyperglycémie associée à une augmentation de la résistance à l'insuline comparé à un régime normocalorique à 5% d'huile de tournesol. De même, des régimes HL à 15-21% d'huile de tournesol consommée pendant 2 ou 3 mois provoquent une augmentation de la masse grasse corporelle (Auberval *et al.*, 2014 ; Huth *et al.*, 2015).

Le TA constitue un véritable organe endocrine très actif qui joue un rôle déterminant dans la régulation de la balance énergétique faisant intervenir l'hypothalamus et l'adipocyte ayant pour finalité le contrôle du PC et la prise alimentaire (Labayen *et al.*, 2011). La leptine, l'adiponectine, l'insuline et la ghréline semblent jouer un rôle clé dans la régulation de la balance énergétique et de l'appétit (Labayen *et al.*, 2011). Une consommation accrue de graisses alimentaires induit une réponse inflammatoire dans l'hypothalamus ce qui favorise le développement de la résistance à la leptine et à l'adipogénèse (De Git & Adan, 2015). En revanche, la ghréline (hormone synthétisée et sécrétée à la fois dans l'estomac et l'intestin) stimule la prise alimentaire (Wiedemann *et al.*, 2016). De plus, son expression et sa sécrétion semblent être influencées par la teneur de la matière grasse dans le régime (Uchida *et al.*, 2014). En effet, les mécanismes de l'effet obésogène du régime HL implique la ghréline, de part son rôle essentiel dans la régulation des troubles métaboliques associés à l'obésité (François *et al.*, 2016).

La leptine (non dosée dans cette étude), régule la satiété et l'apport énergétique, sa concentration dans le sang a tendance à augmenter au cours de l'obésité et à diminuer après la perte de poids (Williams *et al.*, 2009). Quant à l'adiponectine, elle exerce des effets bénéfiques sur l'homéostasie énergétique en régulant le métabolisme des lipides et du glucose (Selen-Alpergin *et al.*, 2017).

Le régime HL induit chez le rat une hyperphagie, une libération d'hormones telles que la cholésystokinine (CCK) et une inhibition de la ghréline (Duca *et al.*, 2013 ; Sugiishi *et al.*, 2013). La ghréline est une hormone orexigène et adipogène circulante, d'origine gastrique. Elle a un rôle primordial dans la régulation de la prise alimentaire. Cette hormone augmente

la masse grasse en limitant la dépense d'énergie.

L'étude de El-Sayed Yassin El-Sayed Haggag *et al.*, (2014) a montré qu'il n'a pas de différences significatives dans la consommation alimentaire entre les groupes de rats consommant différentes sources de graisses (beurre, margarine, huile de tournesol et l'huile de maïs).

Chez les rongeurs, un régime HL enrichi en EPA et DHA, stimule l'expression de l'adiponectine et augmente son taux circulant (Flachs *et al.*, 2006). De même, Tishinsky *et al.*, (2011) ont démontré une augmentation de la synthèse et de la sécrétion d'adiponectine chez les rats soumis à un régime riche en EPA et DHA. Les AGPI n-3 peuvent améliorer la synthèse et réguler la production d'adiponectine par l'inhibition des récepteurs exprimés sur les adipocytes (Sukumar *et al.*, 2012). D'autres données expérimentales suggèrent aussi que des métabolites dérivés de DHA spécifiques tels que les résolvines D1 et D2 peuvent également stimuler cette production (Claria *et al.*, 2013).

En dépit d'être une matière grasse végétale, la margarine utilisée dans notre étude contient les mêmes proportions d'AGS, AGMI et d'AGPI que l'huile de sardine mais la composition en AG est qualitativement différente (Tableau IV). L'huile de sardine par sa richesse en AG à longue chaîne ($C > 10$), en particulier les AGPI n-3 (ac. eicosatétraénoïque 1,1% vs 0,1% dans la margarine, ac. docosapentaénoïque 1,4% et non détecté dans la margarine), et sa teneur élevée en EPA (12,5%) et du DHA (8,6%) peut expliquer la réduction de cette adiposité. Nos résultats sont en accord avec ceux de Ruzickova *et al.*, (2004) et ceux de Boukhari *et al.*, (2013) qui ont montré que l'huile de poisson favorise la diminution de l'excès d'adiposité viscérale, chez le rat soumis à un régime HL.

En revanche, la margarine contient une faible quantité d'ac α -linoléique mais une quantité considérable d'ac. palmitique (31%) contre 23% dans l'huile de sardine et 30% d'ac. linoléique vs 0,7% dans l'huile de sardine, leur excès drainé par la margarine semble être un facteur favorisant l'adipogenèse.

Raclot *et al.*, (1997) a rapporté qu'un régime HL enrichi en ac. α -linoléique chez le rat après sevrage empêche le développement excessif du TA.

De même, il a été rapporté chez la souris rendue obèse par un régime HL, riche en AGS et AGMI, ou en AGPI n-3, ces derniers s'opposent à l'accroissement du TA (Huber *et al.*, 2007).

Les AGS et les AGMI ont un rôle spécifique dans la prévalence de l'obésité (Field *et al.*, 2007), alors que la consommation d'AGS à chaîne courte et moyenne induit une moindre prise de poids comparée à celle des AG à longue chaîne telle que l'ac. linoléique (Nosaka *et*

al., 2003) ou l'ac. oléique (St-Onge *et al.*, 2008). Une autre étude a rapporté que la prise de poids est inversement associée à la consommation d'AGS et positivement associée au ratio AGPI/AGS (Forouhi *et al.*, 2016), en raison d'un catabolisme hépatique accru des AGS à chaîne courte et moyenne directement absorbés par la veine porte (St-Onge *et al.*, 2008).

Sur le plan qualitatif, il apparaît que tous les AGS n'ont pas le même effet sur la prise de poids, les AGS à chaîne courte et moyenne ($C < 10$) n'augmentent pas le PC, voire le réduisent dans certaines conditions, l'excès d'ac. linoléique augmenterait le poids (ANSES, 2011). En revanche, l'ac. linoléique conjugué (ALC) réduirait l'accumulation de la graisse corporelle chez plusieurs modèles animaux en augmentant la dépense énergétique (DeLany & West, 2000).

Dans la deuxième partie de cette étude, nous avons voulu voir si les régimes HL à 20% d'huile de sardine ou de margarine ou leurs substitutions, pouvaient améliorer (différemment ou de façon similaire) les voies anti-athérogènes du cholestérol et des triglycérides, chez le rat rendu obèse.

Bergouignan *et al.*, (2010) et Xu *et al.*, (2010) ont rapporté que le régime HL favorise le stockage des lipides, qui sont essentiellement dirigés vers le TA et à une augmentation de la taille des adipocytes. De même, Crescenzo *et al.*, (2015) ont noté une accumulation de la masse grasse dans le TA et le cœur. En effet, au cours de l'obésité, l'augmentation de la masse du TA viscéral est associée à des désordres métaboliques et au développement du RCV (Shuster *et al.*, 2012 ; Hwang *et al.*, 2016).

L'accumulation des graisses viscérales est corrélée aux anomalies du métabolisme des lipoprotéines (Bays *et al.*, 2013) et aux AGS entre 12 et 16 atomes de carbone (à savoir les ac. laurique, myristique et palmitique), alors que le taux de C-LDL n'est pas influencé par l'ac. stéarique (C18: 0) (Yu *et al.*, 1995; Salter, 2013).

Chez le rat, le régime HL représente un facteur lipogénique favorisant une dyslipidémie athérogène qui est définie par une triade métabolique athérogène, caractérisée par une élévation des TG, une baisse du C-HDL, un excès de C-LDL (Kesh *et al.*, 2016) et une stéatose hépatique (Lecerf, 2017).

Chez le rat, la substitution de la margarine par une graisse animale naturelle (beurre) réduit la cholestérolémie et le C-LDL mais ne modifie pas celui du C-HDL. La margarine à base d'huiles de maïs ou de tournesol contient beaucoup moins d'AGS que le beurre (El-Sayed Yassin El-Sayed Haggag *et al.*, 2014).

Lorsque les deux huiles sont considérées (Mg j60 et HS j60) par rapport au régime normopondéral, la concentration du CT sérique est similaire avec l'huile de sardine (HS j60) mais élevée avec la margarine (Mg j60), alors que l'activité de la LCAT est faible chez les 2 groupes comparée à celle du groupe témoin. L'activité de la LCAT avec l'huile de sardine (HS j60) n'est pas assez suffisante pour permettre une bonne estérification puisque les concentrations des EC-HDL₂ (produit de la réaction enzymatique) restent relativement plus faibles. D'autres mécanismes pourraient être impliqués. En effet, l'utilisation des lipides est probablement liée à la composition en AG de l'huile de sardine, cette dernière semble améliorer l'absorption et assurer une bonne digestibilité des lipides. Ainsi, l'huile de sardine diminuerait l'absorption du cholestérol par l'intestin et pourrait inhiber l'absorption intestinale des acides biliaires et des stéroïdes neutres en stimulant l'activité de la 7 α -hydroxylase cholestérol hépatique (enzyme impliquée dans la synthèse des acides biliaires), inhiberait l'activité de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-Coenzyme A réductase (HMG-CoA) (impliquée dans la synthèse endogène du cholestérol) et stimulerait l'acyl-CoA cholestérol acyltransférase (ACAT) (enzyme impliquée dans l'estérification du cholestérol au niveau cellulaire) (Bérard *et al.*, 2004 ; Yang *et al.*, 2012).

En revanche, malgré une hypercholestérolémie notée avec la margarine (Mg j60) et un taux élevé de C-LDL-HDL₁, les produits d'estérification (EC-HDL₂) sont similaires à ceux des rats ingérant un régime normolipidique témoignant d'une estérification plus efficace par rapport à l'huile de sardine (HS j60) mais insuffisante puisque l'hypercholestérolémie persiste. De plus, il apparaît que le pourcentage élevé de l'ac. palmitique retrouvé dans la margarine pourrait avoir un impact négatif sur sa répartition puisque les lipides athérogènes sont élevés. Chez l'Homme, une étude a montré que l'ac. palmitique retrouvé dans la margarine induit une augmentation du C-LDL conduisant à des concentrations élevées de CT (Ohlsson, 2010).

Lorsque les substitutions (HS-Mg et Mg-HS) sont comparées au régime normolipidique, l'activité de la LCAT est plus importante lorsque l'huile de sardine remplace la margarine. Néanmoins la réaction d'estérification n'est pas assez efficace puisque les EC-HDL₂ sont faibles, alors que la cholestérolémie est semblable avec les 2 substitutions comparée au témoin. De nombreux facteurs pourraient contribuer à cette différence de réponse lipidique au régime bien que le patrimoine génétique influence l'absorption des lipides alimentaires et leur métabolisme (Ricoult & Manning, 2013).

Les études suggèrent que l'environnement complexe intestinal et le microbiote jouent un rôle important dans la digestion des graisses, l'absorption et le métabolisme (Niot *et al.*,

2009 ; Li & Chiang, 2015). La composition en AG de la matière grasse ingérée est de nature à moduler la lipémie postprandiale en modifiant la taille des chylomicrons sécrétés qui seront éliminés de la circulation sanguine (Vors *et al.*, 2016).

Par ailleurs, le degré de saturation des AG alimentaires joue un rôle important dans la modulation de la cholestérolémie et la détermination du risque de MCV (Moreno & Mitjavila, 2003). Les AGS ont été identifiés comme étant le seul facteur alimentaire ayant le plus grand effet néfaste sur les concentrations du C-LDL (Hu *et al.*, 2001), les AGS à chaîne moyenne semblent avoir un effet neutre sur la cholestérolémie et les teneurs en C-LDL chez le hamster (Woollett *et al.*, 1992a). Les AGS à longue chaîne comparés aux AG monoinsaturés (AGMI) et aux AGPI élèvent le taux de CT et de C-LDL mais ne modifient pas ou peu la teneur en C-HDL chez le hamster (Woollett *et al.*, 1992b) et le rat (Ventura *et al.*, 1989).

La qualité de certains AGS de la margarine peut être incriminée dans l'augmentation des marqueurs pro-athérogènes. En effet, certains auteurs ont rapporté que l'élévation du C-LDL est variable selon les AGS, les plus hypercholestérolémiantes étant par ordre décroissant l'ac. myristique > ac. laurique > ac. palmitique > ac. stéarique (Lecerf, 2017). Etant donné que la margarine contient 31% d'ac. palmitique et une moindre quantité d'ac. stéarique, c'est l'ac. palmitique qui semblerait être le plus incriminé dans cet effet hypocholestérolémiant.

Les données de la littérature suggèrent de distinguer les AG athérogènes en cas d'excès (ac. palmitique, myristique et laurique) des autres (AG à chaîne courte et moyenne, ac. stéarique). Ces derniers n'ont pas d'effet délétère (ANSES, 2011). Cette particularité peut s'expliquer par le fait que chez l'animal, l'ac. stéarique est activement converti en ac. oléique et donc considéré comme neutre (Ohlsson, 2010). Toutefois, l'ac. myristique possède un rôle important en activant les $\Delta 5$ et $\Delta 6$ désaturases impliquées dans l'incorporation des doubles liaisons au cours de la synthèse des AGPI à partir de leur précurseur, l'ac. linoléique pour les n-6 et l'ac. α -linoléique pour les n-3 (Jan *et al.*, 2004; Lecerf, 2017). De plus, l'ac. myristique permet d'activer l'enzyme $\Delta 4$ désaturase (enzyme clé dans la biosynthèse des sphingolipides impliqués dans la croissance et la différenciation cellulaire, l'apoptose et la réponse au stress soulignant l'importance de l'ac. myristique (provenant principalement des produits laitiers). Quant à l'ac. stéarique, il est considéré comme étant le meilleur substrat de la $\Delta 9$ désaturase, il peut subir une élongation vers l'ac. oléique (Lecerf, 2017).

La margarine dans notre étude contient 29% d'ac. vaccénique, alors qu'il est quasiment absent dans l'huile de sardine. Il semble que cet AG serait responsable de la diminution de la cholestérolémie lorsque les remplacements de graisses sont considérés.

L'effet hypocholestérolémiant de l'ac. vaccénique a bien été démontré, chez le lapin (Bauchart *et al.*, 2007).

Il a été récemment rapporté qu'un régime riche en AGPI n-3, chez la souris peut modifier significativement la distribution et la biodisponibilité des AG et bloquer l'absorption des AGS dans le tractus gastro-intestinal (Yang *et al.*, 2017). De même, plusieurs études ont rapporté que les AGPI n-3 d'origine marine affectent positivement le profil des lipoprotéines plasmatiques et le métabolisme lipidique hépatique chez les rongeurs (Aguila *et al.*, 2002 ; Chiu *et al.*, 2017 ; Shang *et al.*, 2017) et chez l'Homme (Shen *et al.*, 2017 ; Zárata *et al.*, 2017). Les AGPI peuvent réduire le C-LDL, tandis que le C-HDL semble augmenter légèrement (Oscarsson & Hurt-Camejo, 2017).

Il existe un débat considérable concernant les AGT industrielles et leurs impact sur le risque de MCV (Bauman *et al.*, 2006). Tous les AG à double liaison dans la configuration trans (y compris ceux provenant des produits de ruminants) font augmenter le rapport C-LDL/C-HDL (Salter, 2013). Les AGT issus de l'hydrogénation des huiles lors de la fabrication des margarines sont plus impliquées dans les effets délétères sur les lipoprotéines en augmentant le C-LDL que les AGS, alors qu'ils n'augmentent pas le C-HDL (Salter, 2013).

La margarine et l'huile de sardine entraînent chez le rat obèse après 2 mois, une hypotriglycémie par rapport aux rats consommant le régime normolipidique. Les huiles de poisson sont des agents hypolipémiants, en raison de leurs richesses en composés bioactifs (EPA et DHA) (Ruzickova *et al.*, 2004). Chez les rongeurs, cet effet hypolipémiant dépend de sa composition en AGPI n-3, plutôt que de son contenu en AGPI n-3 (Banerjee *et al.*, 1995). En effet, les AGPI n-3 sont sélectivement métabolisés et l'EPA, à l'inverse du DHA, inhibe la synthèse et la sécrétion des TG par le foie (Willumsen *et al.*, 1993). Chez le rat, l'EPA est l'AG hypotriglycémiant de l'huile de poisson qui augmente l'oxydation mitochondriale des AG (Willumsen *et al.*, 1993).

L'effet hypotriglycémiant noté avec la margarine est en relation avec la teneur en adiponectine. En effet, Berneis & Krauss, (2002) ont démontré que la sécrétion de l'adiponectine induit l'activation de la LPL (non dosée dans ce travail) ce qui améliore la clairance des VLDL et provoque une hypotriglycémie. D'autres auteurs ont démontré que l'effet hypotriglycémiant semble être négativement corrélé avec la teneur plasmatique en adiponectine (Park *et al.*, 2012 ; Chen *et al.*, 2015). Une autre étude a rapporté que la ghréline active la lipogenèse *de novo* et inhibe le catabolisme des lipides (Sangiao-Alvarellos *et al.*,

2009). De même, l'effet hypotriglycéridémiant noté avec la consommation de la margarine chez le rat obèse après 2 mois de régime serait en relation avec son contenu élevé en ac. vaccénique (23%). En effet, l'étude de Wang *et al.*, (2008) a montré chez le rat ayant une dyslipidémie, l'ac. vaccénique exerce un effet hypotriglycéridémiant. Ce dernier agirait comme un précurseur de la synthèse endogène de l'ac. linoléique conjugué chez l'Homme et l'animal. Il est possible que ces deux AG puissent réguler les voies lipogéniques hépatique ou intestinale pour induire un effet hypolipémiant (Wang *et al.*, 2008).

L'effet hypotriglycéridémiant plus marqué avec l'huile de sardine par rapport à la margarine est concomitant avec les taux plus faibles en TG-VLDL et TG-LDL-HDL₁. De plus, lorsque les substitutions sont considérées, il semble que le remplacement de la margarine par l'huile de sardine exerce aussi un effet favorable sur la triglycéridémie puisque les valeurs de TG sériques deviennent plus faibles que celles des rats normolipidiques et concordent avec la diminution du poids du TA. L'adiposité réduite serait probablement la conséquence d'une régulation de l'équilibre entre la synthèse lipidique (lipogénèse réduite) et le catabolisme lipidique (lipolyse accrue).

L'effet hypotriglycéridémiant de l'huile de sardine est l'action la plus attendue des AGPI n-3 grâce à leurs effet inhibiteur sur la lipogénèse (une réduction de la synthèse *de novo* des AG) qui ne s'exerce qu'à ce niveau (par l'inhibition de l'expression des enzymes de la lipogénèse (AG synthase en particulier) et à un accroissement de la lipolyse et l'augmentation de l'oxydation des AG (Postic & Girard, 2008). Par contre dans le foie, l'effet inhibiteur de la lipogénèse par les AGPI n-3 n'est pas direct, puisqu'il y a une synthèse d'eicosanoïdes par les cyclo-oxygénases (Delarue *et al.*, 2006).

Adiels *et al.*, (2015) indiquent que les TG sont réduits avec la consommation de l'huile de poisson, en raison de la diminution de la synthèse hépatique de VLDL enrichies en TG ou au catabolisme accéléré de l'apo B-100 et des VLDL par l'augmentation de l'activité de la LPL. La capacité des AGPI n-3 à diminuer les taux de TG est attribuée à leurs actions sur les enzymes clés du métabolisme des lipides (lipoprotéines lipases) (Shearer *et al.*, 2012). L'effet anti-obésité des AGPI n-3 peut entraîner, au moins en partie, l'augmentation du catabolisme des graisses et diminuer la lipogénèse dans les adipocytes (Todorcevic & Hodson, 2016). En effet, l'activité de la LPL est plus importante après l'ingestion d'un repas riche en AGPI n-3 comparé à un repas riche en graisses saturées (Shearer *et al.*, 2010).

Shearer *et al.*, (2012) ont démontré chez des sujets ayant une légère hypertriglycéridémie qu'une dose de 3-4 g d'EPA / DHA des huiles de poisson par jour favorise la réduction de la synthèse d'environ 30% de TG-VLDL par un mécanisme

d'inhibition de la diacylglycérol acyltransférase, les enzymes synthase des AG et des acétyl CoA carboxylase, et en diminuant la sécrétion d'apolipoprotéines. Les AGPI n-3 peuvent également stimuler la voie de la protéolyse pré-sécrétoire du réticulum post-endoplasmique, augmentant ainsi la dégradation de l'apo B nouvellement synthétisée (Mozaffarian & Wu, 2011).

Dans la 3^{ème} partie de cette étude, nous avons voulu mettre en évidence l'effet potentiel individuel des régimes contenant 20% d'huile de sardine ou de margarine consommés pendant 2 mois sur l'équilibre glycémique et l'insulinémie, et voir laquelle de ces substitutions était susceptible d'atténuer les perturbations de l'homéostasie glucidique induites par le régime obésogène.

L'obésité induit des désordres métaboliques, avec essentiellement une IR (Castro *et al.*, 2014). L'IR présente les caractéristiques suivantes : une hyperinsulinémie et une hyperglycémie à jeun, une augmentation de l'HbA1c, une intolérance au glucose et à l'insuline ainsi qu'une augmentation de la production hépatique de glucose (Ye, 2013).

Par ailleurs, il est bien établi que la composition du régime, en termes de qualité et de quantité de graisses, joue un rôle important dans l'homéostasie du glucose et la sensibilité à l'insuline aussi bien chez l'Homme que chez l'animal (Saidpour *et al.*, 2011). En effet, la variation de la composition en AG ou des graisses peut affecter l'action de l'insuline et altérer la sensibilité à l'insuline (Lovejoy, 2002).

Lecerf, (2017) a rapporté que le régime HL induit chez le rat une IR généralisée (au niveau du foie, TA et du muscle). L'étude de Saidpour *et al.*, (2012) a évalué l'impact de différentes sources de graisses alimentaires (20% d'huile de poisson, d'olive, de soja ou de beurre comparés au contrôle (7% d'huile de soja) sur l'insuline plasmatique, chez le rat wistar. Après 8 semaines de consommation, les huiles de poisson et d'olive réduisent le taux d'insuline et l'HOMA-IR (qui permet de mettre en évidence une IR). L'HOMA-IR était plus élevé avec le beurre que dans l'huile de soja, de poisson ou d'olive). De plus, la concentration d'insuline était plus faible avec l'huile de poisson et d'olive comparativement aux régimes beurre et huile de soja.

Dans notre étude, l'effet individuel des huiles et leurs remplacements par rapport au régime normolipidique à 5% d'huile végétale, n'est pas en faveur d'un bon équilibre glycémique puisque l'HbA1c, l'insulinémie et la résistine sont élevées. Toutefois, il apparaît que l'huile de sardine comparée à la margarine ou lorsqu'elle la remplace a tendance à réduire ces marqueurs glucidiques.

Viggiano *et al.*, (2016) ont démontré chez le rat obèse que la substitution des AGS (huile de lard) par des AGPI ou des AGMI (huile de poisson) a des effets bénéfiques sur la modulation de la résistance à l'insuline. Il semble que la réduction de l'insulinémie avec l'huile de sardine par rapport à la margarine ou lorsqu'elle remplace la margarine est en faveur d'une diminution du poids absolu du TA (notée dans la première partie). Margolis *et al.*, (2016) rejoignent notre hypothèse en apportant que le poids du TA diminue par augmentation du catabolisme résultant d'une diminution en insuline et/ou en glucose dans l'hépatocyte.

Par ailleurs, les adipocytokines (adiponectine et résistine) induisent des effets opposés sur la régulation de la sensibilité à l'insuline. L'adiponectine améliore la sensibilité à l'insuline alors que la résistine induit un état d'IR (Lee & Shao, 2012). En effet, l'adiponectine exerce à la fois des effets anti-athérogéniques et insulino-sensibilisateurs principalement dans le muscle et le foie (Selen-Alpergin *et al.*, 2017). L'augmentation de la concentration en adiponectine lors d'une perte de poids serait une conséquence de l'augmentation de la sensibilité à l'insuline des adipocytes consécutive à la diminution de l'adiposité (Selen-Alpergin *et al.*, 2017). De même, l'expression de la résistine est augmentée dans le sérum ou le TA et provoque une IR chez les animaux obèses (Fève & Bastard, 2007). Chez la souris obèse, les concentrations sériques de résistine sont augmentées. Chez ces animaux, l'administration d'un anticorps anti-résistine corrige les niveaux de glucose circulant et améliore la sensibilité à l'insuline. La diminution de l'expression de la résistine est associée à l'augmentation de la sensibilité à l'insuline (Wayet *et al.*, 2001).

La teneur en adiponectine sérique réduite notée aussi dans notre étude et l'augmentation de la résistine avec la margarine seraient responsables de l'IR. En cas d'obésité, la diminution de l'adiponectine induit une IR qui peut être corrigée par l'administration d'adiponectine (Labayen *et al.*, 2011). Chen *et al.*, (2015) ont démontré que la teneur plasmatique en adiponectine est corrélée positivement à l'obésité. Par contre, d'autres études ont démontré que les taux plasmatiques d'adiponectine sont significativement diminués en cas d'obésité (Nigro *et al.*, 2014).

De plus, dans notre étude bien que la margarine soit d'origine végétale, le procédé industriel d'hydrogénation des huiles végétales utilisées lors de la formulation de cette margarine générant probablement des AGT. À la différence ces molécules ne sont pas formées lors de l'extraction de l'huile de sardine. Ces procédés différents techniquement pourraient expliquer ces divergences. En effet, l'influence négative des AGT industriels générés par hydrogénation ont été clairement montrés associés à un risque accru de MCV

(Iqbal, 2014). Saravanan *et al.*, (2005) ont rapporté une augmentation de la résistine chez le rat consommant des régimes riches en AGS et en AGT. Les AGS et AGT diminuent la sensibilité de l'insuline des TA, en régulant positivement l'expression des gènes de la résistine. En revanche, les AGPI n-3 principalement l'EPA pourrait favoriser une réduction de l'expression de la résistine dans les adipocytes, chez les rats (Haugen *et al.*, 2005).

La margarine en raison de son contenu élevé en ac. palmitique (AGS) et peut être certains AGT (non mis en évidence dans notre analyse) pourrait être responsable de la diminution de la sensibilité à l'insuline. En outre, en dépit du même pourcentage d'AGMI retrouvé dans les deux graisses étudiées, l'huile de sardine contient 16% d'ac. oléique alors qu'il n'est pas détecté dans la margarine suggérant que ces AGMI et AGPI de la série n-3 en particulier l'EPA et DHA de l'huile de sardine peuvent contrecarrer le développement de l'IR malgré un taux élevé en résistine. L'effet favorable de l'huile de poisson riche en AGPI n-3 sur l'IR pourrait résulter de son action hypolipémiante par diminution des AGNE et réduction de l'accumulation des TG du muscle, foie et TA qui sont les causes de l'IR pour restaurer la sensibilité à l'insuline (Samuel *et al.*, 2004). Les AGPI n-3 présents dans l'huile de sardine pourraient réduire l'acide arachidonique (AA) contenu dans les PL membranaires du TA et que sa consommation affecterait la prolifération et la maturation des adipocytes en modifiant la composition en PL de la membrane avec des changements dans la biosynthèse des eicosanoïdes dérivés de l'AA (Lefils *et al.*, 2010).

Les animaux recevant des régimes HL développent plusieurs réponses métaboliques adaptatives, qui orientent les AG alimentaires vers les tissus non-adipeux (en vue de leur oxydation) en modifiant le métabolisme du TA de façon à limiter un stockage excessif de lipides (inhibition de la lipogenèse de novo, diminution de la sensibilité à l'insuline et diminution de l'activité LPL) (Moura *et al.*, 2012). L'IR induit aussi une moindre activation de la LPL, d'où un moindre catabolisme des VLDL qui favorise les échanges avec les HDL et les LDL conduisant à la génération de LDL athérogènes et à une diminution du C-HDL (Jung & Choi, 2014).

Dans la dernière partie de notre étude, nous avons voulu voir lequel des régimes HL, 20% d'huile de sardine ou de margarine, ou leurs substitutions pouvaient mieux atténuer le stress oxydant, en stimulant plus efficacement le système de défense antioxydant enzymatique et non enzymatique, chez les rats obèses.

Plusieurs études (Yilmaz *et al.*, 2007; Fernández-Sánchez *et al.*, 2011 ; Charradi *et al.*, 2013) ont confirmé que l'obésité était fortement associée à un stress oxydatif chez l'Homme

et l'animal. Le régime HL semble affecter la balance pro/antioxydante en entraînant un stress oxydatif accru et une lipotoxicité chez le rat (Bhandari *et al.*, 2011 ; Kesh *et al.*, 2016). Il a été récemment prouvé que la lipotoxicité et la glucotoxicité se conjuguent pour induire un stress oxydant associé à l'obésité (Lecerf, 2017).

Dans notre étude, quelle que soit l'origine de l'huile étudiée, nos résultats révèlent une augmentation des marqueurs pro-oxydants à savoir une augmentation des teneurs des TBARS et des LPO au niveau sérique et tissulaire, des TBARS des lipoprotéines (VLDL, LDL-HDL₁, HDL₂), des IsoPs sériques et urinaires ainsi que des carbonyles tissulaires (muscle, cœur, cerveau et aorte) par rapport à ceux des rats témoins.

L'étude de Noeman *et al.*, (2011) réalisée chez le rat a montré que l'obésité induite par un régime riche en graisses s'accompagne d'une augmentation des taux de malondialdéhyde (MDA) et d'hydroperoxydes (LPO) au niveau hépatique, cardiaque et rénal, caractérisée par une réduction des activités antioxydantes. De même, chez les souris obèses, un taux très élevé de RL, du H₂O₂ dans le TA et une augmentation de la peroxydation lipidique ont été constatés (Furukawa *et al.*, 2004).

El-Sayed Yassin El-Sayed Haggag *et al.*, (2014) ont étudié chez les rats blancs albinos différentes graisses alimentaires et huiles (différentes dans leur degré de saturation et insaturation) (beurre, margarine, huile de tournesol et huile de maïs) sur la peroxydation lipidique et la défense antioxydante du sérum et du foie. Ces auteurs ont rapporté que bien que les huiles de tournesol ou de maïs soient riches en ac. linoléique qui est un AGPI essentiel, elles réduisent la synthèse du cholestérol et donc son niveau mais toutefois ces huiles sont sensibles à l'attaque des RL, en raison de leurs fortes teneurs en AGPI. Ces AGPI sont plus sensibles à la peroxydation lipidique que les AGS.

Les LPO constituent les produits primaires de la peroxydation lipidique. Ces molécules oxydées peuvent se décomposer en produits secondaires et terminaux pour former des endoperoxydes cycliques et finalement des aldéhydes comme le MDA, le 4-HNE ou les isoprostanes (IsoPs). Ces derniers actuellement reconnue comme étant le marqueur du stress oxydatif le plus pertinent et un marqueur potentiel de risque CV et que leur quantification dans le sérum ou l'urine serait un indice précis et fiable (Milne *et al.*, 2011).

L'élévation de la peroxydation lipidique et de l'oxydation protéique retrouvée avec les 2 huiles étudiées par rapport au régime normolipidique ne peut être expliquée que par l'impact de leurs excès dans le régime associé à l'obésité induite expérimentalement et qui accentuerait cette lipoperoxydation induisant une réduction de la défense antioxydante. En effet, nos résultats montrent une réduction de l'activité de certaines enzymes à savoir la PON1

sérique, la SOD dans le cœur et la CAT au niveau de l'aorte ainsi qu'une faible capacité antioxydante (CAox). Cette dernière représente l'action cumulative de tous les antioxydants présents dans le sérum et fournit un aperçu de l'équilibre entre les oxydants et les antioxydants (El-Sayed Yassin El-Sayed Haggag *et al.*, 2014).

De plus, l'effet individuel des 2 huiles a montré que la margarine comparée à l'huile de sardine semble accentuer la peroxydation lipidique puisque la margarine résulte d'un traitement technologique qui a subi un processus d'hydrogénation des huiles qui la composent.

Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans la réduction des enzymes antioxydantes chez les rats obèses soumis au régime contenant 20% de margarine, ou lorsqu'elle remplace l'huile de sardine. La peroxydation lipidique accrue peut provoquer une accumulation accrue de superoxyde, H_2O_2 et des radicaux hydroxyles qui vont stimuler davantage la peroxydation lipidique ou bien la diminution de l'activité des enzymes antioxydantes peut être due à la consommation accrue et l'épuisement du stockage des enzymes dans la lutte contre les RL générés au cours de l'obésité associé à l'impact du processus industriel de la margarine.

Scrinis (2014) a rapporté que le processus d'hydrogénation élimine de la margarine la plupart des AG oméga-3 présents dans les huiles végétales pour augmenter ainsi sa stabilité et sa durée de conservation. De plus, le processus initial d'extraction et de raffinage des huiles végétales en utilisant des températures élevées peut produire des AGT de l'ordre de 1 à 4% (Scrinis, 2014). Il semble aussi que la quantité considérable (30%) d'ac. linoléique retrouvée dans la margarine pourrait être incriminée dans l'augmentation des RL. De plus, l'élévation de la peroxydation lipidique avec la margarine est concomitante avec la diminution de la défense enzymatique antioxydante. En effet, une réduction de l'activité de la GSH-Px érythrocytaire et tissulaire, de la GSSH-Red au niveau de certains tissus (foie, TA, muscle, cerveau et aorte) ainsi que la CAT (muscle et cœur) avec une CAox sérique réduite sont observées. À l'inverse, bien que l'apport en lipides soit élevé (20%) dans le régime suite à l'ingestion de l'huile de sardine, le système de défense antioxydante enzymatique mis en place semble agir plus efficacement puisque les activités de certaines enzymes antioxydantes (au niveau des érythrocytes et des tissus) sont élevées par rapport à celles des rats normopondéraux à savoir, l'activité de la SOD (TA, muscle, cerveau et aorte), la GSSH-Red et la GSH-Px (dans tous les tissus) et la CAT (muscle, cœur, cerveau).

De plus, lorsque les remplacements sont considérés, la substitution de la margarine par l'huile de sardine atténue le stress oxydant, en réduisant les marqueurs de la peroxydation

lipidique et l'oxydation protéique notamment les TBARS sériques et tissulaires, les LPO (cœur, cerveau et aorte), les carbonyles sériques et musculaires et les IsoPs sériques et urinaires. Cette diminution de la lipoperoxydation pourrait être le résultat d'une modification importante du statut redox cellulaire en faveur des antioxydants. L'huile de sardine riche en composés bioactifs présents naturellement, en particulier l'EPA et DHA (Tableau IV) peut limiter la production d'ERO, en stimulant la défense antioxydante enzymatique. Cette huile semble exercer un effet positif en augmentant l'activité enzymatique de la SOD érythrocytaire et tissulaire, la GSSH-Red tissulaire, la CAT des tissus. Ce qui indique que la capacité antioxydante est élevée en raison d'un mécanisme d'autorégulation spécifique. En effet, une meilleure CAox est notée par rapport à la substitution de l'huile de sardine par la margarine. Cette diminution de la lipoperoxydation est aussi associée à la réduction de la triglycéridémie. En effet, l'hypertriglycéridémie peut contribuer à la modification de la balance oxydant/antioxydant, ce qui suggère que l'augmentation de la biodisponibilité des AGNE peut augmenter la peroxydation lipidique (Amirkhizi *et al.*, 2007). L'huile de poisson peut diminuer la production de VLDL, l'hypertriglycéridémie, la stéatose et l'IR et par conséquent réduire la lipotoxicité (Rossi *et al.*, 2005).

Il existe une relation entre l'obésité, le stress oxydatif et la PON1 chez les modèles animaux d'obésité (Thomàs-Moya *et al.*, 2008 ; Ferretti *et al.*, 2012).

La margarine comparée à l'huile de sardine augmente les valeurs des TBARS dans la fraction HDL₂. Il semble que ce résultat est en relation avec la diminution de l'activité de la PON1-HDL₂ et PON1-HDL₃. En effet, la margarine ne semble pas stimuler l'activité de la PON1. En revanche, l'huile de sardine ou lorsque elle remplace la margarine, l'activité de la PON1 est plus efficace et protégerait mieux les HDL₂ de l'oxydation grâce aux propriétés antioxydante, anti-inflammatoire et anti-athérogène des HDL.

La PON1 a été incriminée dans la capacité antioxydante des HDL (Savini *et al.*, 2013). C'est une enzyme ayant une activité estérase et joue un rôle clé dans l'action des HDL en faveur de la protection des lipoprotéines et de la membrane biologique contre les dommages oxydatifs. Elle permet de retarder et/ou inhiber l'oxydation des LDL et HDL (Sorani *et al.*, 2015). De plus, elle joue un rôle protecteur contre l'athérosclérose, en raison de son action sur l'hydrolyse des peroxydes lipidiques et la prévention de l'accumulation de PL dans les LDL (Kota *et al.*, 2013).

Nos résultats laissent suggérer que l'huile de sardine ou lorsqu'elle remplace la margarine, semble jouer un rôle plus protecteur contre l'oxydation des HDL₂ et protéger

favorablement la fraction anti-athérogène HDL contre l'attaque radicalaire, en stimulant efficacement le système de défense antioxydante enzymatique *via* l'activité de la PON1, par sa richesse en AGPI n-3 contrairement à la margarine bien que végétale mais ayant subi un procédé industriel. En effet, la diminution de l'activité de la PON 1 suite à une lipoperoxydation plus importante avec la margarine serait probablement la conséquence d'un stress oxydant plus élevé.

La défense antioxydante qui contrôle les réactions délétères des ERO est aussi constituée d'antioxydants endogènes comme l'albumine. Cette dernière représente un antioxydant extracellulaire, empêchant l'activité des RL en séquestrant le fer libre par l'intermédiaire de la chélation dans le plasma ou directement en agissant comme extracteurs (scavengers) des RL (Neupane *et al.*, 2016). L'albumine est synthétisée par le foie et représente 50% des protéines totales du sérum. Par ailleurs, l'AcU est l'un des plus importants antioxydants capable d'éliminer jusqu'à 60% des RL (Madero *et al.*, 2009). Il subsiste certains doutes quant à une réelle fonctionnalité antioxydante de l'AcU, dont l'augmentation peut aussi bien avoir des conséquences pro qu'antioxydantes (Gersch *et al.*, 2009).

Nos résultats révèlent que la margarine comparée à l'huile de sardine après 2 mois de consommation ou lorsque qu'elle la remplace réduit les taux d'albumine sérique par rapport à ceux des rats ingérant un régime normolipidique. En revanche, lorsque la margarine est remplacée par l'huile de sardine, les valeurs de l'albumine se rapprochent de celles des rats témoins. L'hypoalbuminémie trouvée avec la margarine résulte de la diminution de la synthèse hépatique et/ou de l'augmentation du catabolisme et/ou probablement de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de la perte rénale et entérale (Arques, 2018) ou résultant d'un stress oxydant généré par un besoin métabolique élevé pour la réparation des tissus et la neutralisation des radicaux libres engendrés par le régime HL et de sa toxicité (Auberval *et al.*, 2014).

Par ailleurs, l'effet individuel des 2 huiles montre que la margarine augmente la teneur sérique en AcU, alors que l'huile de sardine et lorsqu'elle remplace la margarine semble mieux atténuer ce risque puisque le taux d'uricémie devient plus faible comparé à celui des rats normopondéraux. En effet, bien que l'AcU puisse agir comme un antioxydant, l'excès au niveau sérique est souvent associé aux MCV, et agirait comme un pro-oxydant (Heining & Johnson, 2006).

Nos résultats montrent aussi que le taux du fer sérique reste similaire entre les groupes expérimentaux obèses et les rats ingérant un régime normolipidique. Le fer est un cofacteur

essentiel de l'activité de la CAT retrouvé au niveau des hématies et des peroxydases hépatiques (Ganther, 1999).

Il ressort probablement de notre étude qu'en plus du régime HL consommé pendant 3 mois et qui a induit des perturbations métaboliques, le remplacement de l'huile de sardine par la margarine (ayant subi l'hydrogénation et pourrait contenir quelques traces d'AGT) pourrait être responsables de l'accumulation des peroxydes lipidiques suggérant une augmentation du stress oxydatif et d'une altération des activités des enzymes antioxydantes. Dans ce contexte, Dhibi *et al.*, (2011) ont observé une augmentation de la lipoperoxydation chez les rats nourris avec un régime contenant des AGT. De même, chez la souris, le régime riche en AGT (ac. élaïdique) entraîne une augmentation du taux des LDL oxydées, une production accrue de superoxyde dans la paroi vasculaire et des ERO au niveau de l'aorte comparé au régime contenant l'ac. oléique. Les ac. élaïdiques s'accumulent dans divers tissus, y compris le foie et le TA, ce qui est associé à un taux élevé de cytokines inflammatoires (Monguchi *et al.*, 2017).

CONCLUSION
&
PERSPECTIVES

Ce travail nous a permis de mettre en évidence chez le rat rendu obèse par un régime hyperlipidique, les effets potentiels du remplacement de 2 huiles, l'une produite industriellement (margarine), l'autre d'origine naturelle (huile de sardine), extraite par cuisson, sur le poids corporel, les marqueurs de la balance énergétique et les désordres cardio-métaboliques et oxydatifs associés à l'obésité, et de voir laquelle de ces substitutions pouvait potentialiser le mieux les anomalies métaboliques.

Leurs effets individuels sur ces désordres métaboliques ont aussi été explorés. Ces effets ont été comparés à ceux d'un régime normolipidique contenant 5% d'huile de tournesol, chez le rat normopondéral (groupe témoin).

Nos résultats montrent que chez les rats obèses, le poids corporel reste élevé, quelle que soit l'origine de l'huile en dépit, d'une consommation alimentaire similaire. Néanmoins, l'huile de sardine comparée à la margarine ou lorsqu'elle la remplace semble avoir, un meilleur effet sur l'adipogenèse en l'atténuant *via* une réduction du poids du tissu adipeux (en particulier). La quantité considérable d'AG athérogènes contenue dans la margarine, tels que l'ac. palmitique et les AGPI dont l'ac. linoléique sont probablement en faveur d'un processus plus rapide de différenciation adipocytaire et donc une adipogenèse plus importante, favorisant une augmentation du poids du tissu adipeux.

Chez le rat obèse, l'huile de sardine comparée à la margarine ou lorsqu'elle la remplace, semble exercer un meilleur effet sur la dyslipidémie et les voies anti-athérogènes des lipides en réduisant :

l'hypercholestérolémie (en inhibant l'activité de l'HMG-CoA réductase, enzyme impliquée dans la synthèse endogène du cholestérol) et/ou en stimulant l'activité enzymatique de la ACAT, enzyme impliquée dans l'estérification du cholestérol au niveau cellulaire) et/ou en inhibant l'absorption intestinale des acides biliaires et des stéroïdes neutres, en stimulant l'activité enzymatique de la 7α -hydroxylase, impliquée dans la synthèse des acides biliaires) et ;

l'hypertriglycéridémie en abaissant le contenu des lipoprotéines (VLDL, LDL-HDL₁ et HDL₂) en TG par l'action probablement efficace des lipoprotéines lipases hépatique et extra-hépatique.

En revanche, bien que l'activité enzymatique de la LCAT soit plus élevée avec l'huile de sardine, celle-ci ne semble pas être suffisante pour permettre une bonne estérification du cholestérol puisque les concentrations des EC-HDL₂ sont plus faibles comparées à celles observées avec la margarine. L'effet hypocholestérolémiant de l'huile de sardine est

probablement dû à sa richesse en composés bioactifs (EPA et DHA) qui semblerait inhiber la lipogenèse hépatique et/ou améliorer la dysrégulation lipidique induite par la toxicité du régime hypergras ou être lié à d'autres mécanismes moléculaires impliquant les voies de signalisation (les PPAR, Peroxisomes Proliferator Activated Receptors, et les SREBPs, Sterol Regulatory Element Binding Protein), des facteurs de transcription de différents gènes participant à la régulation de la cholestérolémie.

En revanche, la margarine entraîne après 2 mois de consommation, une hypercholestérolémie par rapport au témoin mais lorsqu'elle remplace l'huile de sardine, cette substitution atténue l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie et ces valeurs deviennent comparables à celles du témoin. La margarine contient un pourcentage d'ac. vaccénique considérable qui serait responsable de ces effets.

Chez nos animaux obèses, l'huile de sardine consommée sur 2 mois ou lorsqu'elle remplace la margarine réduit l'indice HOMA-IR et le taux d'HbA1c en raison de sa richesse en AGPI n-3, en particulier EPA et DHA, qui normaliserait l'action de l'insuline et préviendrait l'IR induite par le régime HL. La réduction de ces marqueurs de risque vient confirmer les propriétés fonctionnelles antidiabétiques de l'huile de sardine. En revanche, la margarine en raison de son contenu élevé en ac. palmitique (AGS) pourrait être responsable de la diminution de la sensibilité à l'insuline. De plus, bien que la margarine soit d'origine végétale, le procédé industriel d'hydrogénation des huiles végétales utilisées lors de sa formulation pourrait générer probablement des AGT responsables des désordres glucidiques. La présence de ces AGT dans la margarine testée devrait être toutefois confirmée (limite de notre étude).

L'huile de sardine ou lorsqu'elle remplace la margarine semble, contribuer à l'amélioration de l'équilibre du système pro/antioxydant en atténuant significativement, le stress oxydant et en améliorant plus efficacement les systèmes de défense antioxydants (augmentation des activités de la SOD (TA, muscle, cerveau et aorte), GSSH-Red et GSH-Px (dans tous les tissus) et Catalase (muscle, cœur, cerveau), en raison de sa richesse en AGPI n-3, particulièrement en EPA et DHA. En revanche, en plus du régime HL consommé pendant 3 mois et qui a induit des perturbations métaboliques (glucidiques et lipidiques), la margarine de par son origine de fabrication industrielle semble accentuer ces désordres oxydatifs.

En conclusion générale, cette étude nous a permis de ressortir la substitution ayant corrigé plus efficacement la dyslipidémie, la dysglycémie et le statut pro/antioxydant induits par la toxicité du régime hypergras. Ainsi, au vu de ces résultats, chez le rat rendu obèse soumis à un régime riche en graisses, le remplacement de la margarine par l'huile de sardine semble potentialiser le mieux les effets engendrés par le régime hyperlipidique. Cette substitution semble agir favorablement en atténuant l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, en améliorant l'équilibre glycémique et en réduisant le stress oxydant (peroxydation lipidique et oxydation protéique), en stimulant efficacement le système de défense antioxydant (enzymatique et non enzymatique).

En revanche, la margarine consommée pendant 2 mois induit une hypercholestérolémie mais lorsqu'elle remplace l'huile de sardine, elle contrecarre l'effet néfaste engendré par le régime hypergras, en modulant, l'hyperlipémie. Néanmoins, elle ne semble pas avoir de propriétés anti-diabétiques et antioxydantes puisque les désordres glucidiques et oxydatifs persistent.

Ainsi, l'huile de sardine comparée à la margarine pourrait présenter un meilleur potentiel d'utilisation dans le domaine pharmacologique et nutraceutique. En revanche, la margarine consommée en excès pourrait drainer des graisses ou des huiles partiellement hydrogénées et qui à un seuil dépassant les limites autorisées par la législation et à long terme entraînerait des complications cardiovasculaires.

En perspectives, il serait intéressant de compléter cette étude par d'autres analyses, afin de mieux expliquer les mécanismes mis en jeu dans ces effets à titre d'exemples :

- La détermination de l'activité des enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides à savoir : l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA réductase (HMG-CoA réductase), la cholestérol 7- α hydroxylase, l'acyl-CoA cholestérol acyltransférase (ACAT) et les lipoprotéines lipases (LPL) et la lipase endothéliale (LE).
- L'évaluation de la composition en acides gras du foie, de l'aorte et des différentes lipoprotéines sériques.
- L'étude du rôle des récepteurs nucléaires (PPAR α et SREBPs) dans la régulation des grands métabolismes.

Ce travail devrait toutefois être poursuivi par des études comparatives ou seront analysées d'autres margarines locales de texture et de composition en acides gras différentes, comparées à des huiles de poissons extraites industriellement afin d'explorer leurs impacts sur les désordres métaboliques, oxydatifs inflammatoires et la dysfonction endothéliale, induits par des régimes déséquilibrés.

Rapport-Gratuit.com

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Acosta A. & Camilleri M. (2014). Gastrointestinal morbidity in obesity. *Ann N Y Acad Sci.* **1311**: 42-56.
- Adiels M., Mardinoglu A., Taskinen MR. & Borén J. (2015). Kinetic Studies to Elucidate. Impaired Metabolism of Triglyceride-rich Lipoproteins in Humans. *Front Physiol.* **6**: 1-8.
- Aebi H. (1974). Catalase, in Berg Meyer, H. (Ed.), Methods of enzymatic analysis. *Verlag Chemie Weinheim.* 673-684.
- Affane F., Boukhari Benahmed Daidj N., Louala S., Munezero AN. & Lamri-Senhadji MY. (2016). Effets d'un régime obésogène enrichi en coproduits de sardine sur les facteurs de risque pro-athérogènes, chez le rat Wistar. *Ann Card Angéiol.* **65**: 214-218.
- Affane F., Bensalah F., Harrat NI., Chekkal H., Louala S., Lamri-Senhadji MY. (2018). Sardine purified proteins improve blood pressure, glycemic control, anti-atherogenic metabolic pathways and antioxidant capacity in obese rats. *Ann Cardiol Angeiol.* In Press.
- Affane F., Louala S., El Imane Harrat N., Bensalah F., Chekkal H., Allaoui A. & Lamri-Senhadji M. (2018). Hypolipidemic, antioxidant and antiatherogenic property of sardine by-products proteins in high-fat diet induced obese rats. *Life Sci.* **199**: 16-22.
- AFSSA. (2010). Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. 2006-SA-0359: 1-10.
- Águila MB., Loureiro CC., Da Rocha Pinheiro A. & Mandarim-de-Lacerda CA. (2002). Lipid Metabolism in Rats Fed Diets Containing Different Types of Lipids. *Arq Bras Cardiol.* **78**: 32-38.
- Ahmad S., Ahsan-ul-Haq, Yousaf M., Kamran Z., Ata-ur-Rehman, Sohail MU., Shahid-ur-Rahman (2013). Effect of feeding whole linseed as a source of polyunsaturated fatty acids on performance and egg characteristics of laying hens kept at high ambient temperature. *Braz J Poult Sci.* **15**: 21-25.
- Ahren J., Ahren B. & Wierup N. (2010). Increased beta-cell volume in mice fed a high-fat diet: a dynamic study over 12 months. *Islets.* **2**: 353-356.
- Al-Jada DN. & Ahmad MN. (2016). Dietary fat and insulin resistance: a connection through leptin and PPAR γ activation. *FFHD.* **6**: 306-328.
- Aminde LN., Atem JA., Kengne AP., Dzudie A. & Veerman JL. (2017). Body mass index-measured adiposity and population attributability of associated factors: a population-based study from Buea, Cameroon. *BMC Obesity.* **4**: 1-11.
- Amirkhizi F., Siassi F., Minaie S., Djalali M., Rahimi A. & Chamari M. (2007). Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women. *Arya Atheroscl J.* **2**: 189-192.
- Andersen CJ., Murphy KE. & Fernandez ML. (2016). Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. *Adv Nutr.* **7**: 66-75.
- Andrieux G. (2004). La filière française des co-produits de la pêche et de l'aquaculture : Etat des lieux et analyse. DESS Exploitation des Ressources Vivantes Côtieres. Université de Caen. *Ifremer.* **6**: 1-59.

Anil K. & Sudhakaran PR. (1995). Effect of feeding sardine oil on synthesis and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins by rabbit hepatocytes. *Nutrition*. **11**: 17-20.

ANSES. (2016). Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise collective. Edition scientifique. 2012-SA-0103: 2-82.

ANSES. (2011). Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise collective. Edition scientifique. 2006-SA-0359: 2-323.

Arnlov J., Ingelsson E., Sundström J. & Lind L. (2010). Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation*. **121**: 230-236.

Arques S. (2018). Human serum albumin in cardiovascular diseases. *Eur J of Internal Med*. **18**: 30168-30177.

Ascherio A. (2006). Trans fatty acids and blood lipids. *Atheroscler*. **7**: 25-27.

Auberval N., Dal S., Bietiger W., Pinget M., Jeandidier N., Maillard-Pedracini E., Schini-Kerth V. & Sigrist S. (2014). Metabolic and oxidative stress markers in Wistar rats after 2 months on a high-fat diet. *Diabetol Metab Syndr*. **6**: 130-140.

Aviram M., Hardak E., Vaya J., Mahmood S., Milo S., Hoffman A., Billicke S., Draganov D. & Rosenblat M. (2000). Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities. *Circulation*. **101**: 2510-2517.

Axen KV., Harper MA., Kuo YF. & Axen K. (2013). Short-term high-fat diet impairs regulation of hepatic lipogenesis in rats. *The Faseb J*. **27**: 857-864.

Ayala A., Muñoz M.F. & Argüelles S. (2014). Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. **2014**: 1-31.

B

Bae JS., Parkb JM., Lee J., Oh B., Jang SH., Lee YB., Han YM., Ock CY., Cha JY. & Hahm KB. (2017). Amelioration of non-alcoholic fatty liver disease with NPC1L1-targeted IgY or n-3 polyunsaturated fatty acids in mice. *Metab Clin Experim*. **66**: 32-44.

Baker PW. & Gibbons GF. (2000). Effect of dietary fish oil on the sensitivity of hepatic lipid metabolism to regulation by insulin. *J Lipid Res*. **41**: 719-26.

Balakumar P. & Taneja G. (2012). Fish oil and vascular endothelial protection: Bench to bedside. *Free Radical Biol and Med*. **53**: 271-279.

Baldasseroni S., Antenore A., Di Serio C., Orso F., Lonetto G., Bartoli N., Foschini A., Marella A., Pratesi A., Scarantino S., Fumagalli S., Monami M., Mannucci E., Marchionni N. & Tarantini F. (2012). Adiponectin, diabetes and ischemic heart failure: a challenging relationship. *Cardiovasc Diabetol*. **11**: 151-158.

- Bandali E., Rogers M. & Shapses S. (2015). The Higher Calcium Absorption Associated with a High Fat Diet is Not Due to Intestinal Calcium Availability. *The Faseb J.* **29**: 760-762.
- Bandarra NM., Batista I., Nunes ML. & Christie WW. (1997). Seasonal changes in lipid composition of sardine (*Sardina pichardus*). *J Food Sci.* **62**: 40-42.
- Banerjee I., Saha S. & Dutta J. (1992). Comparison of the effects of dietary fish oils with different n-3 polyunsaturated fatty acid compositions on plasma and liver lipids in rats. *Lipids.* **27**: 425-428.
- Bauchart D., Roy A., Lorenz S., Chardigny JM., Ferlay A., Gruffat D., Se'be'dio JL., Chilliard Y. & Durand D. (2007). Butters varying in trans 18:1 and cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid modify plasma lipoproteins in the hypercholesterolemic rabbit. *Lipids.* **42**: 123-133.
- Bauman DE., Hinrichsen T., Tyburczy C., Harvatine KJ. & Lock AL. (2006). Update on milk fat: Identification of rumen biohydrogenation intermediates that inhibit synthesis. *Proc Cornell Nutr Conf.* **14**: 59-65.
- Bays H. (2014). Adiposopathy and resolution of the obesity paradox. *Curr Atheroscler Rep.* **16**: 409-420.
- Bays HE., Toth PP., Kris-Etherton PM., Abate N., Aronne LJ., Brown WV., Gonzalez-Campoy JM., Jones SR., Kumar R., La Forge R. & Samuel VT. (2013). Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A Consensus Statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* **7**: 304-383.
- Beck B. & Richy S. (2009). Dietary modulation of ghrelin and leptin and gorging behavior after weight loss in the obese Zucker rat. *J Endocrinol.* **202**: 29-34.
- Benyahia-Mostefaoui A., Louala S. & Lamri-Senhadjji MY. (2013). Milk fat decreases inflammation biomarkers and ameliorates oxidative status in hypercholesterolemic rats. *Nutrition and Food Science.* **43**: 475-482.
- Benyahia-Mostefaoui A., Dehiba F., Boualga A., Taleb-Senouci D. & Lamri-Senhadjji MY. (2014). Milk lipids and sardine oil intake modulate differently enzymatic antioxidant defense in rats fed an atherogenic diet. *J Exp Integr Med.* **4**: 115-121.
- Bérard AM., Dumon MF. & Darmon M. (2004). Dietary fish oil up-regulates cholesterol 7K-hydroxylase mRNA in mouse liver leading to an increase in bile acid and cholesterol excretion. *Febs Letters.* **559**: 125-128.
- Bergouignan A., Momken I., Schoeller DA., Normand S., Zahariev A., Lescure B., Simon C. & Blanc S. (2010). Regulation of energy balance during long-term physical inactivity induced by bed rest with and without exercise training. *J Clin Endocrinol Metab.* **95**: 1045-1053.
- Berneis KK. & Krauss RM. (2002). Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* **43**: 1363-1379.
- Berry SE. (2009). Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutr Res Rev.* **22**: 3-17.
- Besbes M., Taleb-Senouci D., Chabane FZ., Boukhari Nabila. & Lamri-Senhadjji MY. (2013). Effects of white lupin associated with wheat or oat on hyperglycemia, dyslipidemia and reverse cholesterol transport in obese rats. *J Exp & Integrative Med.* **3**: 205-212.
- Besnard P. (2016). Lipids and obesity: Also a matter of taste? *Rev Endocr Metab Disord.* **17**: 159-170.

Bhandari U., Kumar V., Khanna N. & Panda BP. (2011). The effect of high-fat diet-induced obesity on cardiovascular toxicity in Wistar albino rats. *Hum Exp Toxicol.* **30**: 1313-1321.

Birsoy K., Festuccia WT. & Laplante M. (2013). A comparative perspective on lipid storage in animals. *J Cell Sci.* **126**: 1541-1552.

Bjørndal B., Burri L., Staalesen V., Skorve J. & Berge RK. (2011). Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *J Obes.* **2011**: 1-15.

Bocarsly ME., Fasolino M., Kane GA., LaMarca EA., Kirschen GW., Karatsoreos IN., McEwen BS. & Gould E. (2015). Obesity diminishes synaptic markers, alters microglial morphology, and impairs cognitive function. *Pnas.* **112**: 15731-15736.

Borch-Jensen C., Magnussen MP. & Mollerup J. (1997). Capillary supercritical fluid chromatographic analysis of shark liver oils. *J Am Oil Chem Soc.* **74**: 497-503.

Botelho PB., Da Rocha Mariano K., Rogero MM. & De Castro IA. (2013). Effect of Echium oil compared with marine oils on lipid profile and inhibition of hepatic steatosis in LDLr knockout mice. *Lipids in health and disease.* **12**: 38.

Boukhari N., Taleb-Senouci D., Chabane FZ., Besbes M. & Lamri-Senhadji MY. (2013). L'huile des co-produits de poisson corrige la dyslipidémie, améliore le transport inverse du cholestérol et stimule l'activité de la paraoxonase-1 chez le rat obèse. *Ann Cardiol Angeiol.* **62**: 149-154.

Bouchez P. (1992). Animaux marins. In : Manuel des corps gras. A. Karleskind, ed. Londres Tec. 782-787.

Bowen KJ., Harris WS. & Kris-Etherton PM. (2016). Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Are There Benefits? *Curr Treat Options Cardio Med.* **18**: 69-80.

Bruinstroop E., Eliveld J., Foppen E., Busker S., Ackermans MT., Fliers E. & Kalsbeek A. (2015). Hepatic denervation and dyslipidemia in obese Zucker (fa/fa) rats. *IJO.* **39**: 1655-1658.

Burstein M., Fine A., Atger V., Wirbel E. & Girard-Globa A. (1989). Rapid method for isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differential dextran sulfate-magnesium chloride precipitation. *Biochimie.* **71**: 741-746.

Burstein M., Scholnick HR. & Morfin R. (1970). Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *J Lipid Res.* **11**: 583-595.

C

Cacho J., Sevillano J., de Castro J., Herrera E. & Ramos MP. (2008). Validation of simple indexes to assess insulin sensitivity during pregnancy in Wistar and Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **295**: E1269-E1276.

Cansell M. (2005). Impact de la cristallisation des corps gras sur les propriétés des produits finis. *OCL.* **12**: 427-431.

Carmo R., Castro-Ferreira I. & Oliveira JP. (2017). Lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency: a review for clinical nephrologists. *Port J Nephrol Hypert.* **31**: 286-292.

- Castillo M., Amalik F., Linares A. & García-Peregrín E. (2000). Fish oil reduces cholesterol and arachidonic acid levels in plasma and lipoproteins from hypercholesterolemic chicks. *Mol Cell Biochem.* **210**: 121-130.
- Castro AV., Kolka CM., Kim SP. & Bergman RN. (2014). Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* **58**: 600-609.
- Catalá A. (2013). Five Decades with Polyunsaturated Fatty Acids: Chemical Synthesis, Enzymatic Formation, Lipid Peroxidation and Its Biological Effects. *J Lip.* **2013**: 1-19.
- Chabane FZ., Louala S., Boukhari Nabila., Besbes M. & Lamri-Senhadji MY. (2013). Effects of two hypocaloric diets supplemented with lupine or oats on lipid peroxidation, paraoxonase activity and reverse cholesterol transport in obese rat. *J Food Res.* **2**: 1-9.
- Chan DC., Watts GF., Barrett PH., Beilin LJ., Redgrave TG. & Mori T.A. (2002). Regulatory effects of HMG CoA Reductase inhibitor and fish oils on apolipoprotein B-100 kinetics in insulin resistant obese male subjects with dyslipidemia. *Diabetes.* **51**: 2377-2386.
- Chang YH., Chang DM., Lin KC., Hsieh CH., Lee YJ. (2013). High-density lipoprotein cholesterol and the risk of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab cardiovasc Dis.* **23**: 751-757.
- Chang CL. & Deckelbaum RJ. (2013). Omega-3 fatty acids: mechanisms underlying "protective effects" in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* **24**: 345-350.
- Chantachum S., Benjakul S. and Sriwirat N. (2000). Separation and quality of fish oil from precooked and non-precooked tuna heads. *Food chem.* **69**: 289-294.
- Chardigny JM., Destailats F. & Malpuech-Brugere C. (2008). Do trans fatty acids from industrially produced sources and from natural sources have the same effect on cardiovascular disease risk factors in healthy subjects? Results of the trans Fatty Acids Collaboration (TRANSFACT) study. *Am J Clin Nutr.* **87**: 558-566.
- Charradi K., Elkahoui S., Limam F. & Aouani E. (2013). High-fat diet induced an oxidative stress in white adipose tissue and disturbed plasma transition metals in rat: prevention by grape seed and skin extract. *J of Physiology Science.* **63**: 445-455.
- Chen A. & Lacko M. (1986). Determinations of endogenous cholesterol esterification by Lecithin: cholesterol acyltransferase in plasma. *Methods in Enzymol.* **129**: 781-782.
- Chen JH., Ouyang C., Ding Q., Song J., Cao W. & Mao L. (2015). A Moderate Low-Carbohydrate Low-Calorie Diet Improves Lipid Profile, Insulin Sensitivity and Adiponectin Expression in Rats. *Nutrients.* **7**: 4724-4738.
- Cherfaoui M., Durand D., Bonnet M., Cassar-Malek I., Bauchart D., Thomas A. & Gruffat D. (2012). Expression of enzymes and transcription factors involved in n-3 long-chain PUFA biosynthesis in Limousin bull tissues. *Lipids.* **47**: 391-401.
- Chisholm A., Mann J., Sutherland W., Duncan A., Skeaff M. & Frampton C. (1996). Effect on lipoprotein profile of replacing butter with margarine in a low fat diet: randomized crossover study with hypercholesterolaemic subjects. *Br Med J.* **312**: 931-934.
- Chiu CY., Chang TC., Liu SH. & Chiang MT. (2017). The regulatory effects of fish oil and chitosan on hepatic lipogenic signals in high-fat diet-induced obese rats. *J of food and drug analysis.* **2017**: 1-12.

Choe SS., Huh JY., Hwang IJ., Kim JI. & Kim JB. (2016). Adipose Tissue Remodeling: its Role in energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Frontiers in endocrino.* **7**: 1-30.

Choi SH. & Ginsberg HN. (2011). Increased very low density lipoprotein (VLDL) secretion, hepatic steatosis, and insulin resistance. *Front Endocrinol.* **22**: 353-63.

Chrysam MM. (1996). Margarines and spreads. In: YH Yui, ed. Bailey's Industriel oil and fat products, vol. 3, 5th Ed. John Wiley and Sons, pp 65-114.

Cinti S. (2011). Between brown and white: novel aspects of adipocyte differentiation. *Ann Med.* **43**: 104-115.

Claria J., Dalli J., Yacoubian S., Gao F. & Serhan CN. (2012). Resolvin d1 and resolvin d2 govern local inflammatory tone in obese fat. *J Immunol.* **189**: 2597-2605.

Coelho DF., Pereira-Lancha LO., Chaves DS., Diwan D., Ferraz R., Campos-Ferraz PL., Poortmans JR. & Lancha Junior AH. (2011). Effect of high-fat diets on body composition, lipid metabolism and insulin sensitivity, and the role of exercise on these parameters. *Braz J Med Biol Res.* **44**: 966-972.

Cojocar M., Cojocar IM., Silosi I. & Rogoz S. (2013). Role of leptin in autoimmune diseases. *Maedica J of Clin Med.* **8**: 75-79.

Council of European Communities. (1987). Council instructions about the protection of living animals used in scientific investigations. Offi J Euro Com JO 86/609/CEE), L358, 1-28, Corri Off J; L 117 of 05.05.1987.

Crescenzo R., Bianco F., Mazzoli A., Giacco A., Liverini G. & Iossa S. (2015). Mitochondrial efficiency and insulin resistance. *Front physio.* **5**: 512-520.

Crowther JB., Booth BH. & Blackwell DD. (2000). Procédé de production d'une huile de poisson de qualité alimentaire. Brevet WOUS0042535.

Cuvelier ME. & Maillard MN. (2012). Stabilité des huiles alimentaires au cours de leur stockage. *OCL.* **19**: 125-132.

D

Da Boit M., Sibson R., Sivasubramaniam S., Meakin JR., Greig CA., Aspden RM., Thies F., Jeromson S., Hamilton L., Speakman JR., Hambly C., Mangoni AA., Preston T. & Gray SR. (2017). Sex differences in the effect of fish-oil supplementation on the adaptive response to resistance exercise training in older people: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* **105**: 151-158.

Dallongeville J. (2015). Histoire critique des recommandations nutritionnelles : l'exemple des lipides et des maladies cardiovasculaires. *Cahiers de nutrition et de diététique.* **50**: 6S42-6S49.

Damsgaard CT., Lauritzen L., Hauger H., Vuholm Stine., Teisen Marie N., Ritz C., Hansen M., Niclasen J. & Mølgaard C. (2016). Effects of oily fish intake on cardiovascular risk markers, cognitive function, and behavior in school-aged children: study protocol for a randomized controlled trial. **17**: 510-520.

DeLany JP & West DB. (2000). Changes in body composition with conjugated linoleic acid. *J Am Coll Nutr.* **19**: 487S-493S.

Delarue J., Corporeau C. & Alain G. (2006). Intérêt des oméga-3 marins dans la prévention et le traitement du syndrome métabolique. *Méd thérapeutique*. **12**: 5-6.

De Git KC. & Adan RA. (2015). Leptin resistance in diet-induced obesity: the role of hypothalamic inflammation. *Obes Rev*. **16**: 207-224.

De Las Heras N., Valero-Muñoz M., Ballesteros S., Gómez-Hernández A., Martín- Fernández B., Blanco-Rivero J., Cachofeiro V., Benito M., Balfagón G. & Lahera V. (2013). Factors involved in rosuvastatin induction of insulin sensitization in rats fed a high fat diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. **23**: 1107-1114.

De Luis D., Sagrado MG., Conde R., Aller R., Izaola O., Castrillon JP. & Dueñas A. (2009). Relation of resistin levels with cardiovascular risk factors and insulin resistance in non-diabetes obese patients. *Diabetes Res Clin Pract*. **84**: 174-178.

Denke MA., Adams-Huet B. & Nguyen AT. (2000). Individual cholesterol variation in response to a margarine- or butter-based diet: a study in families. *Jama*. **284**: 2740-2747.

Desmarchelier C., Dahlhoff C., Keller S., Sailer M., Jahreis G & Daniel H. (2012). C57Bl/6 N mice on a western diet display reduced intestinal and hepatic cholesterol levels despite a plasma hypercholesterolemia. *BMC Genomics*. **13**: 84-95.

De Souza RJ., Mente A. & Maroleanu A. (2015). Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *The BMJ*. **351**: h3978-h3985.

Després JP. (2007). L'obésité abdominale, une maladie métabolique. *ED Endocrinologie et métabolisme*. 176p.

De Wit N., Derrien M., Bosch-Vermeulen H., Oosterink E., Keshtkar S., Duval C., de Vogel-van den Bosch J., Kleerebezem M., Müller M. & Van der Meer R. (2012). Saturated fat stimulates obesity and hepatic steatosis and affects gut microbiota composition by an enhanced overflow of dietary fat to the distal intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. **303**: G589-G599.

Dhaka V., Gulia N., Ahlawat KS. & Khatkar BS. (2011). Trans fats-sources, health risks and alternative approach. *J Food Sci Technol*. **48**: 534-541.

Dhalwani NN., Zaccardi FO., Donovan G., Carter P., Hamer M., Yates T., Davies M. & Khunti K. (2016). Association between lifestyle factors and the incidence of multimorbidity in an older English population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. **72**: 528-534.

Dhibi M., Brahmi F., Mnari A., Houas Z., Chargui I., Bchir L., Gazzah N., Alsaif MA. & Hammami M. (2011). The intake of high fat diet with different trans fatty acid levels differentially induces oxidative stress and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *Nutr and Metab*. **8**: 65-72.

Dinicolaantonio JJ. (2014). The cardiometabolic consequences of replacing saturated fats with carbohydrates or Ω -6 polyunsaturated fats: Do the dietary guidelines have it wrong? *Open Heart*. **1**: e000032-000038.

Disse E. (2011). La ghréline : physiologie et perspectives thérapeutiques. Un acteur primordial de la régulation alimentaire. *Diab & Ob*. **6**: 357-363.

Duca FA., Zhong L. & Covasa M. (2013). Reduced CCK signaling in obese-prone rats fed a high fat diet. *Horm Behav*. **64**: 812-817.

E

- Eguaras S., Toledo E., Hernández-Hernández A., Cervantes S. & Martínez-González MA. (2015). Better Adherence to the Mediterranean Diet Could Mitigate the Adverse Consequences of Obesity on Cardiovascular Disease: The SUN Prospective Cohort. *Nutrients*. **7**: 9154-9162.
- El Khaloui M., Rahmani M., Hachimi L. & Zahar M. (2004). Détection de l'adultération du beurre par la margarine. *Actes Inst Agron Vet*. **24**: 159-164.
- Elmarakby AA. & Imig JD. (2010). Obesity is the major contributor to vascular dysfunction and inflammation in high-fat diet hypertensive rats. *Clin Sci (Lond)*. **118**: 291-301.
- El-Sayed Yassin El-Sayed Haggag M., Elsanhoty RM. & Ramadan MF. (2014). Impact of dietary oils and fats on lipid peroxidation in liver and blood of albino rats. *Asian Pac J Trop Biomed*. **4**: 52-58.
- El-Waseif MA., Abd El-Dayem HH., Hashem HA. & El-Behairy SA. (2014). Hypolipidemic effect of fat spreads containing flaxseed oil. *Ann of Agri Scien*. **59**: 17-24.
- Estrany ME., Proenza AM., Lladó I. & Gianotti M. (2011). Isocaloric intake of a high-fat diet modifies adiposity and lipid handling in a sex dependent manner in rats. *Lipids Health Dis*. **10**: 52-60.

F

- Ferchaud-Roucher V., Croyal M. & Krempf K. (2014). Les acides gras polyinsaturés oméga 3 augmentent l'activité de la lécithine cholestérol acyltransférase. *Nutr Clin et Métab*. **28**: S1-S133.
- Fernandes MR., Lima NV., Rezende KS., Santos ICM., Silva IS. & Guimarães RCA. (2016). Animal models of obesity in rodents. *Acta Cirúrgica Brasileira*. **31**: 840-844.
- Fernández-Sánchez A., Madrigal-Santillán E., Bautista M., Esquivel-Soto J., Morales-González Á., Esquivel-Chirino C., Durante-Montiel I., Sánchez-Rivera G., Valadez-Vega C. & Morales-González JA. (2011). Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Intern J of Molecular Sci*. **12**: 3117-3132.
- Ferretti G., Bacchetti T., Masciangelo S., Grugni G. & Bicchiega V. (2012). Altered inflammation, paraoxonase-1 activity and HDL physicochemical properties in obese humans with and without Prader-Willi syndrome. *Dis Model Mech*. **5**: 698-705.
- Festuccia WT., Laplante M., Berthiaume M., Gélinas Y. & Deshaies Y. (2006). PPARgamma agonism increases rat adipose tissue lipolysis, expression of glyceride lipases, and the response of lipolysis to hormonal control. *Diabetologia*. **49**: 2427-2436.
- Fève B. & Bastard JF. (2007). Adipokines : au cœur de la relation entre obésité et insulino-résistance. *Cardiologie*. **3**: 24-38.
- Field AE., Willett WC., Lissner L., Colditz GA. (2007). Dietary fat and weight gain among women in the Nurses' Health Study. *Obesity*. **15**: 967-976.
- Flachs P., Horakova O., Brauner P., Rossmeisl M., Pecina P., Franssen-van Hal N., Ruzickova J., Sponarova J., Drahota Z., Vlcek C., Keijer J., Houstek J. & Kopecky J. (2005). Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce beta-oxidation in white fat. *Diabetologia*. **48**: 2365-75.

Flachs P., Mohamed-Ali V., Horakova O., Rossmeisl M., Hosseinzadeh-Attar MJ., Hensler M., Ruzickova J. & Kopecky J. (2006). Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia*. **49**: 394-397.

Fonseca-Alaniz MH., Takada J., Alonso-Vale MI. & Lima FB. (2007). Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr*. **83**: 192-203.

Forouhi NG., Imamura Fumiaki., Sharp S J., Koulman A., Schulze MB., Zheng J., Ye Z., Sluijs I., Guevara M., Huerta JM. & Kröger J. (2016). Association of Plasma Phospholipid n-3 and n-6 Polyunsaturated Fatty Acids with Type 2 Diabetes: *The EPIC-Inter Act Case-Cohort Study*. **13**: e1002094-e1002098.

Foster MT., Softic S., Caldwell J., Kohli R., De Kloet AD. & Seeley RJ. (2013). Subcutaneous adipose tissue transplantation in diet-induced obese mice attenuates metabolic dysregulation while removal exacerbates it. *Physiol Rep*. **1**: e00015-e00019.

François M., Barde S., Legrand R., Lucas N., Azhar S., El Dhaybi M., Guerin C., Hökfelt T., Déchelotte P., Coëffier M. & Fetissov SO. (2016). High-fat diet increases ghrelin-expressing cells in stomach, contributing to obesity. *Nutrition*. **32**: 709-715.

French MA., Sundram K. & Clandinin MT. (2002). Cholesterolaemic effect of palmitic acid in relation to other dietary fatty acids. *Asia Pacific J of Clin Nutr*. **11**: S401-S407.

Fukunaga K., Yukawa N., Hosomi R., Nishiyama T. & Yoshida M. (2013). Dietary Combination of Fish Oil and Hemoglobin Hydrolysates Alters Serum and Liver Lipid Contents in Rat. *Food and Nutr Sci*. **4**: 86-93.

Funtikova AN., Navarro E., Bawaked RA., Fito M. & Schröder H. (2015). Impact of diet on cardiometabolic health in children and adolescents. *Nutr J*. **14**: 118-125.

G

Gaillard D., Martin C., Passilly-Degrace P. & Besnard P. (2008). Rôle des lipides dans la régulation du comportement alimentaire. *OCL*. **15**: 2075-278.

Ganther HE. (1999). Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis*. **20**: 1657-1666.

Gautier T., Masson D. & Lagrost L. (2011). Métabolisme des lipoprotéines de haute densité (HDL). *Arch of Cardiovasc Dis Supplements*. **3**: 267-272.

Genot C. & Michalski MC. (2010). Impact métabolique des structures et de l'oxydation des lipides dans les aliments. *Innov Agron*. **10**: 43-67.

Genser L., Poitou C., Brot-Laroche É., Rousset M., Vaillant JC., Clément K., Thenet S. & Leturque A. (2016). L'altération de la perméabilité intestinale : chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité? *médecine/sciences*. **32**: 461-9.

Gersch C., Palii SP., Imaram W., Kim KM., Karumanchi SA., Angerhofer A., Johnson RJ. & Henderson GN. (2009). Reactions of peroxynitrite with uric acid: formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress. *Nucleo Nucleot Nucleic Acids*. **28**: 118-49.

Gomes SF., Silva FC. & Volp ACP. (2016). What is the role of inflammatory mediators on energy metabolism? *Inflam & Cell Signaling*. **3**: e1189-e1192.

Gouri A., Dekaken A., Bentorki AA., Touaref A., Yakhlef A. & Kouicem N. (2014). Serum uric acid level and cardiovascular risks in hemodialysis patients: an Algerian cohort study. *Clin Lab*. **60**: 751-758.

Green CJ. & Hodson L. (2014). The Influence of Dietary Fat on Liver Fat accumulation. *Nutrients*. **6**: 5018-5033.

Grosdemange AG. (2010). De l'huile de foie de morue aux huiles de poisson concentrées, riches en acides gras polyinsaturés : Vue d'ensemble des techniques de production d'huile de poisson. *OCL*. **17**: 219-222.

Grundy SM. (2004). Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *J of Clin Endocrinol & Metabol*. **89**: 2595-2600.

Guelzim N., Huneau JF., Mathe V., Tesseraud S., Mourot J., Simon N. & Hermier D. (2014). N-3 fatty acids improve body composition and insulin sensitivity during energy restriction in the rat. *Plefa*. **91**: 203-211.

Guerre-Millo M. (2012). Modèle animaux d'obésité. *Obesity*. **7**: 18-25.

Gugliucci A., Caccavello R., Nassar H., Abu Ahmad W., Sinnreich R. & Kark JD. (2015). Low protective PON1 lactonase activity in an Arab population with high rates of coronary heart disease and diabetes. *Clin Chim Acta Int J of Clin Chem*. **445**: 41-47.

Guillaume J., Kaushik S., Bergot P. & Metailler R. (1999). Fabrication des farines de poisson et contrôle de qualité: Principales matières premières d'origine animale. In INRA (Ed.), *Nutrition et alimentation des poissons et crustacés*. 346-351.

Gunnarsdottir I., Tomasson H., Kiely M., Martine JA., Bandarra NM., Morais MG. & Thorsdottir I. (2008). Inclusion of fish or fish oil in weight-loss diets for young adults: effects on blood lipids. *Internat J Obesity*. **32**: 1105-1112.

H

Hadi NR., Mohammad BI., Ajeena IM. & Sahib HH. (2013). Antiatherosclerotic Potential of Clopidogrel: Antioxidant and Anti-Inflammatory Approaches. *Biomed Res Int*. **2013**: 1-10.

Halliwell B. (2012). Free radicals and antioxidants: Updating a personal view. *Nutr Rev*. **70**: 257-265.

Hamza-Reguig S., Boukhari Benahmed Daidj N., Louala S., Boualga A. & Lamri-Senhadj M. (2017). Effect of replacing sardine oil with margarine on dyslipidemia, dysglycemia and redox status of adipose tissue in high-fat diet-induced obesity in Wistar rats. *Nutr & Food Sci*. **47**: 2-17.

Hand J. (2017). Marketing health education: advertising margarine and visualising health in Britain from 1964–c.2000. *Contemp Br Hist*. **31**: 477-500

Hardwick JP., Eckman K., Lee YK., Abdelmegeed MA., Esterle A., Chilian WM., Chiang JY. & Song BJ. (2013). Eicosanoids in Metabolic Syndrome. *Adv Pharmacol*. **66**: 157-266.

Haugen F., Jorgensen A., Drevon CA. & Trayhurn P. (2001). Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Febs Lett*. **507**: 105–108.

Hegsted DM., Ausman LM., Johnson JA. & Dallal GE. (1993). Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data. *Am J Clin Nutr.* **57**: 875-83.

Hill JO., Peters JC., Lin D., Yakubu F., Greene H. & Swift L. (1993). Lipid accumulation and body fat distribution is influenced by type of dietary fat fed to rats. *Int J of Obes.* **17**: 223-236.

Himed L. & Barkat M. (2014). Élaboration d'une nouvelle margarine additionnée des huiles essentielles de Citrus limon. *OCL.* **21**: A102-A107.

Hooper L., Martin N., Abdelhamid A. & Davey Smith G. (2015). Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* **10**: 1-150.

Hooper LE., Foster-Schubert KE., Weigle DS., Sorensen B., Ulrich CM. & McTiernan A. (2010). Frequent intentional weight loss is associated with higher ghrelin and lower glucose and androgen levels in postmenopausal women. *Nutr Res.* **30**: 163-170.

Hosomi R., Fukunaga K., Arai H., Kanda S., Nishiyama T. & Yoshida M. (2013). Effect of combination of dietary fish protein and fish oil on lipid metabolism in rats. *J Food Sci Technol.* **50**: 266-274.

Huber J., Loffler M., Bilban M., Reimers M., Kadl A., Todoric J., Zeyda M., Geyeregger R., Schreiner M., Weichhart T., Leitinger N., Waldhausl W. & Stulnig TM. (2007). Prevention of high-fat diet-induced adipose tissue remodeling in obese diabetic mice by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Int J Obes (Lond).* **31**: 1004-1013.

Hu FB., Manson JE. & Willett WC. (2001). Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *Jam Coll Nutr.* **20**: 5-19.

Hu FB., Stampfer MJ., Manson JE., Ascherio A., Colditz GA., Speizer FE., Hennekens CH. & Willett WC. (1999). Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr.* **70**: 1001-1008.

Hudgins LC., Parker TS., Levine DM. & Hellerstein MK. (2011). A dual sugar challenge test for lipogenic sensitivity to dietary fructose. *J Clin Endocrinol Metab.* **96**: 861-868.

Huth PJ., Fulgoni VL. & Larson BT. (2015). A Systematic Review of High-Oleic Vegetable Oil Substitutions for Other Fats and Oils on Cardiovascular Disease Risk Factors: Implications for Novel High-Oleic Soybean Oils. *ASN.* **6**: 674-693.

Hwang YC., Fujimoto WY., Hayashi T., Kahn SE., Leonetti DL. & Boyko EJ. (2016). Increased Visceral Adipose Tissue Is an Independent Predictor for Future Development of Atherogenic Dyslipidemia. *J Clin Endocr and Metab.* **101**: 678-685.

I

Ikemoto S., Takahashi M., Tsunoda N., Maruyama K., Itakura H. & Ezaki O. (1996). High-fat diet-induced hyperglycemia and obesity in mice: differential effects of dietary oils. *Metabolism.* **45**: 1539-1546.

Ikhlef S., Berrougui H., Simo OK., Zerif E. & Khalil A. (2017). Human paraoxonase 1 overexpression in mice stimulates HDL cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Plos one.* **12**: 1-18.

Ilich JZ., Kelly OJ., Kim Y. & Spicer MT. (2014). Low-grade chronic inflammation perpetuated by modern diet as a promoter of obesity and osteoporosis. *Arh Hig Rada Toksikol.* **65**: 139-148.

Iqbal MP. (2014). Trans fatty acids. A risk factor for cardiovascular disease. *Pakistan J of Med Sci.* **30**: 194-197.

Israel MO. (2015). Shea Butter An Opposite Replacement for Trans Fat in Margarine. *J Nutr Food Sci.* **S11**: 001.

J

Jallinoja P., Jauho M. & Makela J. (2016). Newspaper debates on milk fats and vegetable oils in Finland, 1978-2013: An analysis of conflicts over risks, expertise, evidence and pleasure. *Appetite.* **105**: 274-282.

Jan S., Guillou H., D'Andrea S., Daval S., Bouriel M. & Rioux V. (2004). Myristic acid increases delta6-desaturase activity in cultured rat hepatocytes. *Reprod Nutr Dev.* **44**: 131-40.

Jang H., Kim M., Lee S., Kim J., Woo DC., Kim KW., Song K & Lee I. (2016). Adipose tissue hyperplasia with enhanced adipocyte-derived stem cell activity in Tc1(C8orf4)-deleted mice. *Scientific Reports.* **6**: 35884-35894.

Jayawardana NW., Jayalath WA., Madhujith W., Ralapanawa U., Jayasekera RS., Alagiyawanna S., Bandara A. & Kalupahana NS. (2017). Lifestyle factors associated with obesity in a cohort of males in the central province of Sri Lanka: a cross-sectional descriptive Study. *BMC Public Health.* **17**: 27.

Jesch ED. & Carr TP. (2017). Food Ingredients That Inhibit Cholesterol Absorption. *Prev Nutr Food Sci.* **22**: 67-80.

Jo J., Gavrilova O., Pack S., Jou W. & Mullen S. (2009). Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth. *Plos Comput Biol.* **5**: 1-11.

Jump DB., Depner CM. & Tripathy S. (2012). Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease. *J Lipid Res.* **53**: 2525-2545.

Jung UJ. & Choi MS. (2014). Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* **15**: 6184-6223.

K

Kabamba AT., Bakari SA., Longanga AO. & Lukumwena ZK. (2014). Baisse du HDL-cholestérol indicateur du stress oxydatif dans le diabète de type 2. *Pan Afr Med J.* **19**: 140-146.

Kabeya N., Sanz-Jorquera A., Carboni S., Davie A., Oboh A. & Monroig O. (2016). Biosynthesis of Polyunsaturated Fatty Acids in Sea Urchins: Molecular and Functional Characterisation of Three Fatty Acyl Desaturases from *Paracentrotus lividus* (Lamarck 1816). *Plos one.* **12**: 1-15.

Kalupahana NS., Claycombe K., Newman SJ., Stewart T., Siriwardhana N., Matthan N., Lichtenstein AH. & Moustaid-Moussa N. (2010). Eicosapentaenoic acid prevents and reverses insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice via modulation of adipose tissue inflammation. *J Nutr.* **140**: 1915-1922.

Kang YE., Kim JM., Joung KH., Lee JH., You BR., Choi MJ., Ryu MJ., Young BK., Lee MA., Lee J., Ku BJ., Shong M., Lee KH. & Kim HJ. (2016). The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *Plos one*. **11**: e0154003-e0154016.

Kesh SB., Sarkar D. & Manna K. (2016). High-fat diet-induced oxidative stress and its impact on metabolic syndrome: A review. *Asian J Pharm Clin Res*. **9**: 47-52.

Kleiner DE., Brunt EM., Van Natta M., Behling C., Contos MJ., Cummings OW., Ferrell LD., Liu YC., Torbenson MS., Unalp-Arida A., Yeh M., McCullough AJ. & Sanyal AJ. (2005). Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. **41**: 1313-1321.

Kopecky J., Rossmeisl M., Flachs P., Kuda O., Brauner P., Jilkova Z., Stankova B., Tvrzicka E & Bryhn M. (2009). n-3 PUFA: bioavailability and modulation of adipose tissue function. *PNS*. **68**: 361-369.

Kota SK., Meher LK., Kota SK, Jammula S., Kirtikumar S. & Modi D. (2013). Implications of serum paraoxonase activity in obesity, diabetes mellitus, and dyslipidemia. *Indian J Endocr and Metab*. **17**: 402-412.

Kris-Etherton PM., Pearson TA., Wan Y., Hargrove RL., Moriarty K., Fishell V. & Etherton TD. (1999). High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr*. **70**: 1009-1015.

Kubant R., Poon AN., Sánchez-Hernández D., Domenichiello AF., Huot PSP., Pannia E., Cho CE., Hunschede S., Bazinet RP. & Anderson GH. (2015). A comparison of effects of lard and hydrogenated vegetable shortening on the development of high-fat diet-induced obesity in rats. *Nutr Diabetes*. **5**: 1-6.

Kuda O., Jelenik T., Jilkova Z., Flachs P., Rossmeisl M., Hensler M., Kazdova L., Ogston N., Baranowski M., Gorski J., Janovska P., Kus V., Polak J., Mohamed-Ali V., Burcelin R., Cinti S., Bryhn M. & Kopecky J. (2009). n-3 fatty acids and rosiglitazone improve insulin sensitivity through additive stimulatory effects on muscle glycogen synthesis in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia*. **52**: 941-951.

Kuo CL. & La Du BN. (1995). Comparison of purified human and rabbit serum paraoxonases. *Drug Metab Dispos*. **23**: 935-944.

Kuyinu EL., Narayanan G., Nair LS. & Laurencin CT. (2016). Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *J Orthop Surg Res*. **11**: 19-45.

Kwan BC., Kronenberg F., Beddhu S. & Cheung AK. (2007). Lipoprotein Metabolism and Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. **18**: 1246-1261.

L

Labayen I., Ortega FB., Ruiz JR., Lasa A., Simón E. & Margareto J. (2011). Role of baseline leptin and ghrelin levels on body weight and fat mass changes after an energy-restricted diet intervention in obese women: effects on energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. **96**: E996-E1000.

Lafay L. & Verger E. (2010). Les apports en lipides d'origine animale de la population française : résultats de l'étude INCA2. *OCL*. **17**: 17-21.

- Lamarche B. & Couture P. (2014). It is time to revisit current dietary recommendations for saturated fat. *Appl Physiol Nutr Metab.* **39**: 1409-1411.
- Lamping KG., Nuno DW., Coppey LJ., Holmes AJ., Hu S., Oltman CL., Norris AW. & Yorek MA. (2013). Modification of high saturated fat diet with n-3 polyunsaturated fat improves glucose intolerance and vascular dysfunction. *Diabetes Obes Metab.* **15**: 144-152.
- Laventurier M. (2013). Impact des formulations de margarines sur le process en boulangerie et pâtisserie artisanales et industrielles. *OCL.* **20**: 160-164.
- Lavialle M. & Layé S. (2010). Acides gras poly-insaturés (omega 3, omega 6) et fonctionnement du système nerveux central. *Innov Agr.* **10**: 25-42.
- Lecerf JM. (2017). Les acides gras saturés sont-ils vraiment mauvais ? *Bull Acad Vét.* **170**: 4-12.
- Lecerf JM. (2008). Apport lipidique et prise de poids.Aspects quantitatifs. Un débat. *OCL.* **15**: 29-36.
- Lee B. & Shao J. (2012). Adiponectin and lipid metabolism in skeletal muscle. *Acta Pharm Sin B.* **2**: 335-340.
- Lee JJ., Lambert JE., Hovhannisyan Y., Ramos-Roman MA., Trombold JR., Wagner DA. & Parks EJ. (2015). Palmitoleic acid is elevated in fatty liver disease and reflects hepatic lipogenesis. *Am J Clin Nutr.* **101**: 34-43.
- Lee JM., Lee H., Kang S. & Park WJ. (2016). Fatty Acid Desaturases, Polyunsaturated Fatty Acid Regulation, and Biotechnological Advances. *Nutrients.* **8**: 23-35.
- Lefils J., Chen P., Guichardant M., Lagarde M. & Bernoud-Hubac N. (2010). Effets d'acides gras polyinsaturés n-3 sur la sécrétion d'adiponectine dans des cellules adipocytaires 3T3-L1. *Diabetes & Metabolism.* **36**: A94.
- Léger CL. & Razanamahefa L. (2005). Risques et bénéfices pour la santé des acides gras trans apportés par les aliments. Recommandations. *OCL.* **12**: 61-67.
- Levene A. (2014). The Meanings of Margarine in England: Class, Consumption and Material Culture from 1918 to 1953. *Contemp Br Hist.* **28**: 145-165.
- Levine RL., Garland D., Oliver CN., Amici A., Climent I., Lenz AG., Ahn BW., Shaltiel S. & Stadtman ER. (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Meth Enzy.* **186**: 464-478.
- Li TG. & Chiang JYL. (2015). Bile acids as metabolic regulators. *Curr opin Gastroenterol.* **31**: 159-165.
- Li S., Tan HY., Wang N., Zhang ZJ., Lao L., Wong CW. & Feng Y. (2015). The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* **16**: 26087-26124.
- Lichtenstein A. & Jones PJ. (2012). Absorption and Transport. In: Erdman JWW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition. Lipids 10th ed: *ILSI Wiley-Blackwell*. ISBN: 978-0-470-95917-6. 118-131.
- Lima MLRP., Leite LHR., Gioda CR., Leme FOP., Couto CA., Coimbra CC., Leite VHR. & Ferrari TCA. (2016). A Novel Wistar Rat Model of Obesity-Related Nonalcoholic Fatty Liver Disease Induced by Sucrose-Rich Diet. *J of Diab Res.* **2016**: 1-10.

Linder M., Fanni J. & Parmentier M. (2004). Extraction, fractionnement et concentration des huiles marines. Extraction et fractionnement des AGPI oméga 3 à longues chaînes. *OCL*. **11**: 123-130.

Liu C., Wu B., Lin N. & Fang X. (2017). Insulin resistance and its association with catch-up growth in Chinese children born small for gestational age. *Obesity* (Silver Spring). **25**: 172-177.

Louala S., Benyahia-Mostefaoui A. & Lamri-Senhadji MY. (2013). La restriction énergétique réduit le stress oxydant de l'aorte et du coeur et corrige le risque athérogène chez le rat rendu obèse. *Ann Card Angéiol.* **62**: 155-160.

Lou-Bonafonte JM., Gabás-Rivera C., Navarro MA. & Osada J. (2015). PON1 and Mediterranean Diet. *Nutrients*. **7**: 4068-4092.

Lovejoy JC. (2002). The influence of dietary fat on insulin resistance. *Curr Diab Rep.***2**: 435-440.

Lubkowska A., Dudzińska W., Bryczkowska I. & Dołęgowska B. (2015). Body Composition, Lipid Profile, Adipokine Concentration, and Antioxidant Capacity Changes during Interventions to Treat Overweight with Exercise Programme and Whole-Body Cryostimulation. *Oxid Med and Cell Longev.* **2015**: 803197-803210.

Lutz TA. & Woods SC. (2013). Overview of Animal Models of Obesity. *Curr Protoc Pharmacol.* CHAPTER: Unit 5.61. ph0561s58.

M

MacLean PS., Higgins JA., Giles ED., Sherk VD. & Jackman MR. (2015). The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obesity reviews*. **16**: 45-54.

Madero M., Sarnak MJ., Wang X., Greene T., Beck GJ., Kusek JW., Collins AJ., Levey AS. & Menon V. (2009). Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* **53**: 796-803.

Malafaia AB., Nassif PA., Ribas CA., Ariede BL., Sue KN. & Cruz MA. (2013). Obesity induction with high fat sucrose in rats. *Arq Bras Cir Dig.* **26**: 17-21.

Manna P. & Jain SK. (2015). Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* **13**: 423-444.

Margolis LM., Rivas DA., Ezzyat Y., Gaffney-Stomberg E., Young AJ., McClung JP., Fielding RA. & Pasiakos SM. (2016). Calorie Restricted High Protein Diets Downregulate Lipogenesis and Lower Intrahepatic Triglyceride Concentrations in Male Rats. *Nutrients*. **8**: 1-11.

Marques C., Meireles M., Norberto S., Leite J., Freitas J., Pestana D., Faria A., Calhau C. (2015). High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte*. **5**: 11-21.

Martins F., Campos DH., Pagan LU., Martinez PF., Okoshi K., Okoshi MP., Padovani CR., Souza AS., Cicogna AC. & Oliveira-Junior SA. (2015). High-fat Diet Promotes Cardiac Remodeling in an Experimental Model of Obesity. *Arq Bras Cardiol.* **105**: 479-486.

Matthäus B. and Musazcan-Özcan M. (2015). Oil Content, Fatty Acid Composition and Distributions of Vitamin-E-Active Compounds of Some Fruit Seed Oils. *Antioxidants* (Basel). **4**: 124-133.

- Matveyenko AV., Gurlo T., Daval M., Butler AE. & Butler PC. (2009). Successful versus failed adaptation to high-fat diet-induced insulin resistance: the role of IAPP-induced beta-cell endoplasmic reticulum stress. *Diabetes*. **58**: 906-916.
- McNeilly AM., Davison GW., Murphy MH., Nadeem N., Trinick T., Duly E., Novials A. & McEneny J. (2011). Effect of α -lipoic acid and exercise training on cardiovascular disease risk in obesity with impaired glucose tolerance. *Lipids Health Dis*. **22**: 217-225.
- Meli R., MattaceRaso G., Irace C., Simeoli R., Di Pascale A., Paciello O., Pagano TB., Calignano A., Colonna A. & Santamaria R. (2013). High fat diet induces liver steatosis and early dysregulation of iron metabolism in rats. *Plos one*. **8**: e66570-e66581.
- Melone M., Wilsie L., Palyha O., Strack A. and Rashid S. (2012). Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Am Coll Cardiol*. **59**: 1697-1705.
- Mensink RP. & Katan MB. (1992). Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*. **12**: 911-919.
- Merdzhanova A., Ivanov I., Dobрева DA. & Makedonski L. (2017). Fish Lipids as a Valuable Source of Polyunsaturated Fatty Acids. *ASN*. **4**: 70-75.
- Micha R., Khatibzadeh S., Shi P., Fahimi S., Lim S., Andrews KG., Engell RE, Powles J., Ezzati M. & Mozaffarian D. (2014). Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ*. **348**: g2272-g2292.
- Micha R. & Mozaffarian D. (2010). Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids*. **45**: 893-905.
- Michalski MC., Vors C., Lecomte M. & Laugurette F. (2017). Impacts métaboliques et inflammatoires des matières grasses émulsionnées. *OCL*. **24**: D203-D210.
- Mikami N., Hosokawa M. & Miyashita K. (2012). Dietary combination of fish oil and taurine decreases fat accumulation and ameliorates blood glucose levels in type 2 diabetic/obese KKA (y) mice. *J Food Sci*. **77**: H114-120.
- Milne GL., Yin H., Hardy KD., Davies SS. and Roberts LJ. (2011). Isoprostane Generation and Function. *Chem Rev*. **111**: 5973–5996.
- Missmer SA., Chavarro JE., Malspeis S. Bertone-Johnson ER., Hornstein MD., Spiegelman D., Barbieri RL., Willett WC. & Hankinson SE. (2010). A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod*. **25**: 1528-1535.
- Mohamed AI., Hussein AS., Bhatena SJ. & Hafez YS. (2002). The effect of dietary menhaden oil, olive, and coconut oil fed with three levels of vitamin E on plasma and liver lipids and plasma fatty acid composition in rats. *J Nutr Biochem*. **13**: 435-441.
- Monguchi T., Hara T., Hasokawa M., Nakajima H., Mori K., Toh R., Irino Y., Ishida T., Hirata K. & Shinohara M. (2017). Excessive intake of trans fatty acid accelerates atherosclerosis through promoting inflammation and oxidative stress in a mouse model of hyperlipidemia. *Cardiologie*. **70**: 121-127.

- Montazerifar F., Bolouri A., Paghalea RS., Mahani MK. and Karajibani M. (2016). Obesity, Serum Resistin and Leptin Levels Linked to Coronary Artery Disease. Adipokines and coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* **107**: 348-353.
- Morio B., Fardet A., Legrand P., Lecerf JM. (2016). Involvement of dietary saturated fats, from all sources or of dairy origin only, in insulin resistance and type 2 diabetes. *Nutr Rev.* **74**: 33-47.
- Moreno JJ. & Mitjavila MT. (2003). The degree of unsaturation of dietary fatty acids and the development of atherosclerosis (review). *J Nutr Biochem.* **14**: 182-195.
- Morin O. & Pagès-Xatart-Parès X. (2012). Huiles et corps gras végétaux : ressources fonctionnelles et intérêt nutritionnel. *OCL.* **19**: 63-75.
- Morrison WR. & Smith LM. (1964). Preparation of Fatty Acid Methyl Esters and Dimethylacetals from Lipids with Boron Fluoride-Methanol. *J of Lipid Res.* **5**: 600-608.
- Moura LP., Figueredo GA., Bertolini NO., Ceccato M., Pereira JR., Sponton AC. & De Mello MA. (2012). Dietary restriction, caloric value and the accumulation of hepatic fat. *Lipids Health Dis.* **11**: 1-7.
- Mouraux T. (2007). Le tissu adipeux: un bout de gras se découvre intelligent Percentile. **12**: 1-9.
- Mozaffarian D. (2017). Foods, obesity, and diabetes-are all calories created equal? *Nutr Rev.* **75**: 19-31.
- Mozaffarian D., Cao H., King IB., Lemaitre RN., Song X., Siscovick DS. & Hotamisligil GS. (2010). Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Ann Intern Med.* **153**: 790-799.
- Mozaffarian D. & Wu JH. (2011). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: Effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* **58**: 2047-2067.
- Mozaffarian D. & Wu JH. (2012). (n-3) fatty acids and cardiovascular health: Are effects of EPA and DHA shared or complementary? *J Nutr.* **142**: 614S-625S.

N

- Nakatani T., Kim HJ., Kaburagi Y., Yasuda K. and Ezaki O. (2003). A low fish oil inhibits SREBP-1 proteolytic cascade, while a high-fish-oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver relationship to anti-obesity. *Lipid Research.* **44**:369-379.
- Nascimento LF., Souza GF., Morari J., Barbosa GO., Solon C., Moura RF., Victorio SC., Ignacio-Souza LM., Razolli DS., Carvalho HF. & Velloso LA. (2016). Omega 3 fatty acids induce neurogenesis of predominantly POMC-expressing cells in the hypothalamus. *Diabetes.* **65**: 673-86.
- Nettleton IA., Brouwer JM. & Geleijnse GH. (2017). Saturated Fat Consumption and Risk of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke: A Science Update Joyce A. *Ann Nutr Metab.* **70**:26-33.
- Neupane S., Dubey RK., Gautam N., Agrawal K., Jayan A., Shrestha S. and Chandra A. (2016). Association between serum uric acid, urinary albumin excretion, and glycated hemoglobin in Type 2 diabetic patient. *Niger Med J.* **57**:119-123.
- Neuschwander-Tetri BA. (2010). Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology.* **52**:774-788.

Nichols PD., Dogan L. & Sinclair A. (2016). Australian and New Zealand Fish Oil Products in 2016 Meet Label Omega-3 Claims and Are Not Oxidized. *Nutrients*. **8**: 2-9.

Nicholson T., Khademi H. & Moghadasian MH. (2013). The role of marine n-3 fatty acids in improving cardiovascular health: a review. *Food Funct*. **4**:357-365.

Nigro E., Scudiero O., Monaco ML., Palmieri A., Mazzarella G., Costagliola C., Bianco A. & Daniele A. (2014). New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int*. **2014**: 1-14.

Nilsson C., Raun K., Yan FF., Larsen MO. & Tang-Christensen M. (2012). Laboratory animals as surrogate models of human obesity. *Acta Pharmacol Sin*. **33**:173-181.

Niot I., Poirier H., Tran T. & Besnard P. (2009). Intestinal absorption of long-chain fatty acids: Evidence and uncertainties. *Prog Lipid Res*. **48**:101-15.

Noeman SA., Hamooda HE. & Baalash AA. (2011). Biochemical study of oxidative stress markers in the liver, kidney and heart of high fat diet induced obesity in rats. *Diabetol Metab Syndr*. **3**: 17-25.

Nosaka N., Maki H., Suzuki Y., Haruna H., Ohara A., Kasai M., Tsuji H., Aoyama T., Okazaki M., Igarashi O. & Kondo K. (2003). Effects of margarine containing medium-chain triacylglycerols on body fat reduction in humans. *J Atheroscler Thromb*. **10**: 290-298.

Norheim F., Gjelstad I., Hjorth M., Vinknes KJ., Langleite TM., Holen T., Jensen J., Dalen KT., Karlsen AS., Kielland A., Rustan AC. & Drevon CA. (2012). Molecular Nutrition ResearchThe Modern Way of Performing Nutritional Science. *Nutrients*. **4**: 1898-1944.

Nowak JZ. (2013). Oxidative stress, polyunsaturated fatty acids-derived oxidation products and bisretinoids as potential inducers of CNS diseases: focus on age-related macular degeneration. *Pharmacol Rep*. **65**:288-304.

O

Ohkawa H., Ohishi N. & Yagi K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. **85**: 351-358.

Ohlsson L. (2010). Dairy products and plasma cholesterol levels. *Food Nutr Res*. **54**: 5124-5133.

Oliver E., McGillicuddy FC., Harford KA., Reynolds CM., Phillips CM., Ferguson JF. & Roche HM. (2012). Docosahexaenoic acid attenuates macrophage-induced inflammation and improves insulin sensitivity in adipocytes-specific differential effects between LC n-3 PUFA. *J Nutr Biochem*. **23**:1192-1200.

Orsavova J., Misurcova L., Vavra Ambrozova J., Vicha R. & Mlcek J. (2015). Fatty Acids Composition of Vegetable Oils and Its Contribution to Dietary Energy Intake and Dependence of Cardiovascular Mortality on Dietary Intake of Fatty Acids. *Int J Mol Sci*. **16**: 12871-12890.

Oscarsson J. & Hurt-Camejo E. (2017). Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: a review. *Lipids in Health and Dis*. **16**: 149-162.

P

- Paquot N., De Flines J. & Rorive M. (2012). L'obésité : un modèle d'interactions complexes entre génétique et environnement. *Rev Med Liège*. **67**:332-336.
- Park HK. & Ahima RS. (2013). Resistin in Rodents and Humans. *Diabetes Metab J*. **37**: 404-414.
- Park HK., Kwak MK., Kim HJ. & Ahima RS. (2017). Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *Korean J Intern Med*. **32**:239-247.
- Park S., Park NY., Valacchi G. & Lim Yunsook. (2012). Calorie Restriction with a High-Fat Diet Effectively Attenuated Inflammatory Response and Oxidative Stress-Related Markers in Obese Tissues of the High Diet Fed Rats. *Mediators Inflamm*. **2012**: 984643-984654.
- Pascoal LB., Bombassaro B., Ramalho AF., Coope A., Moura RF., Correa-da-Silva F., Ignacio-Souza L., Razolli D., De Oliveira D., Catharino R. & Velloso LA. (2017). Resolvin RvD2 reduces hypothalamic inflammation and rescues mice from diet-induced obesity. *J of Neuro inflam*. **14**: 5-17.
- Patel AR., Lecerf JM., Schenker S. & Dewettinck K. (2016). The Contribution of Modern Margarine and Fat Spreads to Dietary Fat Intake. *Compreh Reviews in Food Sci and Food Safety*. **15**: 633-645.
- Peng W., Zhang C., Lv H., Zhu J., Zang Y., Pang X., Zhang J. & Qin J. (2010). Comparative evaluation of the protective potentials of human paraoxonase 1 and 3 against CCl₄- induced liver injury. *Toxicol Lett*. **193**:159-166.
- Pereira-Lancha LO., Campos-Ferraz PL. & Lancha AH. (2012). Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models. *Diabetes Metab Syndr Obes*. **5**:75-87.
- Philp LK., Heilbronn LK., Janovska A. & Wittert GA. (2015). Dietary Enrichment with Fish Oil Prevents High Fat-Induced Metabolic Dysfunction in Skeletal Muscle in Mice. *Plos one*. **10**: 1-19.
- Plaza-Díaz J., Robles-Sánchez C., Abadía-Molina F., Sáez-Lara MJ., Vilchez-Padial LM., Gil A., Gómez-Llorente C. & Fontana L. (2017). Gene expression profiling in the intestinal mucosa of obese rats administered probiotic bacteria. *Sci Data*. **4**: 170186-170196.
- Portovedo M., Ignacio-Souza LM., Bombassaro B., Coope A., Reginato A., Razolli DS, Torsoni MA., Torsoni AS., Leal RF., Velloso LA. & Milanski M. (2015). Saturated fatty acids modulate autophagy's proteins in the hypothalamus. *Plos one*. **10**: 1-16.
- Postic C. & Girard J. (2008). The role of the lipogenic pathway in the development of hepatic steatosis. *Diabetes metab*. **34**: 643-648.

Q

- Qu D. & Han J. (2016). Investigation of the antioxidant activity of chito oligosaccharides on mice with high-fat diet. *R Bras Zootec*. **45**: 661-666.
- Quitaniha DKJ., Brooks GA. & Packer L. (1982). Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem and Bioph Res Comm*. **107**: 1198-1205.

R

- Raclot T., Groscolas R., Langin D. & Ferre P. (1997). Site-specific regulation of gene expression by n-3 polyunsaturated fatty acids in rat white adipose tissues. *J Lipid Res.* **38**: 1963-1972.
- Rajala MW., Obici S., Scherer PE. & Rossetti L. (2003). Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- β selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest.* **111**: 225-230.
- Ramsden CE., Hibbeln JR., Majchrzak SF. & Davis JM. (2010). n-6 Fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* **104**:1586-600.
- Ratnayake WM., Plouffe L., Abbé MR., Trick K., Mueller R. & Hayward S. (2003). Comparative health effects of margarines fortified with plant sterols and stanols on a rat model for hemorrhagic stroke. *Lipids.* **38**:1237-47
- Raynal-Ljutovac K., Bouvier J., Gayet C., Simon N., Joffre F., Fine F., Vendevre JL., Lopez C., Chardigny JM., Michalski MC. & Genot C. (2011). Organisation structurale et moléculaire des lipides dans les aliments : impacts possibles sur leur digestion et leur assimilation par l'homme. *OCL.* **18**:324-351.
- Reimer MK., Holst JJ. & Ahrén B. (2002). Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves glucose tolerance and preserves islet function in mice. *Eur J Endocrinol.* **146**:717-727.
- Rezaie P., Mazidi M. & Nematy M. (2015). Ghrelin, food intake, and botanical extracts. *Avicenna J Phytomed.* **5**: 271-281.
- Ricoult SJ. & Manning BD. (2013). The multifaceted role of mTORC1 in the control of lipid metabolism. *Embo Rep.* **14**: 242-51.
- Rios RV., Pessanha MDF., De Almeida PF., Viana CL. & Lannes SC. (2014). Application of fats in some food products. *Food Sci.* **34**: 3-15.
- Ritvanen T., Putkonen T. & Peltonen K. (2012). A Comparative Study of the Fatty Acid Composition of Dairy Products and Margarines with Reduced or Substituted Fat Content. *Food and Nutr Sci.* **3**:1189-1196.
- Rodríguez-Hernández H., Simental-Mendía LE., Rodríguez-Ramírez Gabriela & Reyes-Romero MA. (2013). Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation. *Int J Endocrinol.* **2013**: 1-11.
- Rossi AS., Lombardo YB. & Lacorte JM. (2005). Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulin-resistant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **289**: R486-R494.
- Romon M. (2001). Glucides, lipides et satiété, une question de temps. *Cah Nutr Diét.* **36**: 322-326.
- Ruan H. & Dong LQ. (2016). Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol.* **8**:101-109.
- Rui L. (2014). Energy Metabolism in the Liver. *Compr Physiol.* **4**: 177-197.

Rustan AC., Hustvedt BE. & Drevon CA. (1993). Dietary supplementation of very long-chain n-3 fatty acids decreases whole lipid utilization in the rat. *J Lipid Res.* **34**:1299-309.

Ruzickova J., Rossmeil M., Prazak T., Flachs P., Sponarova J., Veck M., Tvrzicka E., Bryhn M. & Kopecky J. (2004). Omega-3 PUFA of marine origin limits diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. *Lipids*.**39**:1177-85.

S

Saadi S., Ariffin A., Ghazali HM., Abdulkarim MS., Boo HC. & Miskandar MS. (2012). Crystallisation regime of w/o emulsion. *Food Chem.* **133**:1485-1493.

Sacks FM., Lichtenstein CH., Wu JH., Appel LJ., Creager MA., Kris-Etherton PM., Miller M., Rimm EB., Rudel LL., Robinson JG., Stone NJ. & Van Horn LV. (2017). Dietary Fats and Cardiovascular Disease A Presidential Advisory From the American Heart Association. Vice Chair On behalf of the American Heart Association. *Circulation.* **136**:e1-e23.

Saidpour A., Zahediasl S., Kimiagar M. (2011). Fish oil and olive oil can modify insulin resistance and plasma desacyl-ghrelin in rats. *J of Res in Med Sci.* **16**:862-871.

Saillard M. (2014). Les effets « santé » de l'huile d'olive. *OCL.* **21**: D510-520.

Salemi Z. & Pooya SK. (2012). Toxicity of Margarine on Liver Enzymes (Aspartate Amino Transferase and Alanine Amino Transferase) in Rats. *Iranian J Toxicol.* **6**: 655-659.

Salter AM. (2013). Dietary fatty acids and cardiovascular disease. *The 8th International Symposium on the Nutrition of Herbivores (ISNH8).* **7**:163-171.

Samuel VT., Liu ZX., Qu X., Elder BD., Bilz S., Befroy D., Romanelli AJ. & Shulman GI. (2004). Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem.* **279**:32345-32353.

Samuel VT. & Shulman GI. (2016). The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* **126**:12-22.

Sangiao-Alvarellos S., Vázquez MJ., Varela L., Nogueiras R., Saha AK., Cordido F., López M. & Diéguez C. (2009). Central ghrelin regulates peripheral lipid metabolism in a growth hormone-independent fashion. *Endocrinology.* **150**:4562-4574.

Saravanan P., Davidson NC., Schmidt EB. & Calder PC. (2010). Cardiovascular effects of marine omega 3 fatty acids. *Lancet.* **376**:540-550.

Saravanan N., Haseeb A., Ehtesham N. & Ghafoorunissa Z. (2005). Differential effects of dietary saturated and trans-fatty acids on expression of genes associated with insulin sensitivity in rat adipose tissue. *Eur J of Endocrinol.* **153**:159-165.

Savini I., Catani MV., Evangelista D., Gasperi V. & Avigliano L. (2013). Obesity-Associated Oxidative Stress: Strategies Finalized to Improve Redox State. *Int J Mol Sci.* **14**:10497-10538.

Sberna A.L., Degrace P. & Vergès B. (2016). Système endocannabinoïde : effets sur le métabolisme glucidique, mais aussi lipidique. *Méd des Maladies Métab.* **10**:407-414.

Scholz A., Gimenez-Monzo D., Navarrete-Muñoz EM., Garcia de la Hera M., Fernandez-Somoano A., Tardon A., Santa Marina L., Irazabal A., Romaguera D., Guxens M., Julvez J., Llop S., Lopez-

- Espinosa MJ. & Vioque J. (2016). Dietary Intake of Trans Fatty Acids in Children Aged 4–5 in Spain: The INMA Cohort Study. *Nutrients*. **8**: 625-635.
- Schuchardt JP. & Hahn A. (2013). Bioavailability of long-chain ω -3 fatty acids. *Prostag Leukotr Ess Fat Acids*. **89**: 1-8.
- Schwab U., Lauritzen L., Tholstrup T., Thorhallur IH., Riserus Ulf, Uusitupa M. & Becker W. (2014). Effect of the amount and type of dietary fat on cardiometabolic risk factors and risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer. *Food & Nutr Res*. **58**: 25-45.
- Scrinis G. (2014). Nutritionism. Hydrogenation. Butter, margarine, and the trans-fats fiasco. *Comm World Nutr*. **5**: 33-63.
- Sekhon LH., Gupta S., Kim Y. & Agarwal A. (2010). Female infertility and antioxidants. *Curr Womens Health Rev*. **6**: 84-95.
- Selen-Alpergin ES., Bolandnazar Z., Sabatini M., Rogowski M., Chiellini G., Zucchi R. & Assadi-Porter FM. (2017). Metabolic profiling reveals reprogramming of lipid metabolic pathways in treatment of polycystic ovary syndrome with 3iodothyronamine. *Physiol Rep*. **5**: e13097-13111.
- Sfar S., Boussoffara R., Sfar MT. & Kerkeni A. (2013). Antioxidant enzymes activities in obese. *Tunisian children Nutr J*. **12**: 18-25.
- Shang T., Liu L., Zhou J., Zhang M., Hu Q., Fang M., Wu Y., Yao P. & Gong Z. (2017). Protective effects of various ratios of DHA/ EPA supplementation on high-fat diet-induced liver damage in mice. *Lipids in Health and Dis*. **16**: 65-78.
- Shearer GC., Harris WS., Pedersen TL. & Newman JH. (2010). Detection of omega-3 oxylipins in human plasma and response to treatment with omega-3 and ethyl esters. *J Lipid Res*. **51**: 2074-2081.
- Shearer GC., Savinova OV. & Harris WS. (2012). Fish oil - how does it reduce plasma triglycerides? *Biochim Biophys Acta*. **1821**: 843-851.
- Shen T., Xing G., Zhu J., Zhang S., Cai Y., Li Donghua., Xu G., Xing E., Rao J. & Shi R. (2017). Effects of 12-week supplementation of marine Omega-3 PUFA-based formulation Omega3Q10 in older adults with prehypertension and/or elevated blood cholesterol. *Lipids Health Dis*. **16**: 253-264.
- Shuster A., Patlas M., Pinthus JH. & Mourtzakis M. (2012). The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. **85**: 1-10.
- Siersbæk M., Varticovski L., Yang S., Baek S., Nielsen R., Mandrup S., Hager GL., Chung JH. & Grøntved L. (2017). High fat diet-induced changes of mouse hepatic transcription and enhancer activity can be reversed by subsequent weight loss. *Scientific Reports*. **7**: 1-13.
- Siri-Tarino PW., Chiu S., Bergeron N. & Krauss RM. (2015). Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Annual review of nutr*. **35**:517-543.
- Siscovick DS., Barringer TA., Fretts AM., Wu JHY., Lichtenstein AH., Costello RB., Kris-Etherton PM., Engler MB. & Mozaffarian D. (2017). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease. *Circulation*. **136**:526-528.
- Soran H., Schofield JD. & Durrington PN. (2015). Antioxidant properties of HDL. *F phar*. **6**: 222-228.

Storlien L., Oakes N., Pan N. & Kusunoki M. (1993). Affects hepatocyte insulin binding and glucose Jenkins. Syndromes of insulin resistance in metabolism in BHE rats. *J Nutr.* **121**: 1820-1826.

St-Onge MP., Bosarge A., Goree LL. & Darnell B. (2008). Medium chain triglyceride oil consumption as part of a weight loss diet does not lead to an adverse metabolic profile when compared to olive oil. *J Am Coll Nutr.* **27**:547-552.

Sturza R., Deseatnicov O., Ciumac J. & Haritonov S. (2006). Etude de la stabilité oxydative de la margarine iodée. *Scientific study & Research.* **3**: 1582-1640.

Styskal JL., Remmen HV., Richardson A. & Salmon AB. (2012). Oxidative stress and diabetes: what can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free Radic Biol Med.* **52**:46-58.

Suganya S., Nandagopal B. & Anbarasu A. (2017). Natural Inhibitors of HMG-CoA Reductase-An Insilico Approach Through Molecular Docking and Simulation Studies. *J Cell Biochem.* **118**:52-57.

Sugiishi A., Kimura M., Kamiya R., Ueki S., Yoneya M., Saito Y. & Saito H. (2013). Derangement of ghrelin secretion after long-term high-fat diet feeding in rats. *Hepatol Res.* **43**: 1105-1114.

Sukumar P., Sedo A. & Li J. (2012). Constitutively active TRPC channels of adipocytes confer a mechanism for sensing dietary fatty acids and regulating adiponectin. *Circ Res.* **111**: 191–200.

T

Taha AY., Cheon Y., Faurot KF., Macintosh B., Majchrzak-Hong SF., Mann JD., Hibbeln JR., Ringel A. & Ramsden CE. (2014). Dietary omega-6 fatty acid lowering increases bioavailability of omega-3 polyunsaturated fatty acids in human plasma lipid pools. *Plefa.* **90**: 151-7.

Takeuchi H. & Sugano M. (2017). Industrial Trans Fatty Acid and Serum Cholesterol: The Allowable Dietary Level. *J Lipids.* **2017**: 1-10.

Tang Q. (2016). Lipid metabolism and diseases. *Sci Bull.* **61**: 1471-1472.

Tangvarasittichai S. (2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diab.* **6**:456-480.

Thomàs-Moyà E., Gómez-Pérez Y., Fiol M., Gianotti M., Lladó I. & Proenza AM. (2008). Gender related differences in paraoxonase 1 response to high-fat diet-induced oxidative stress. *Obesity* (Silver Spring). **16**: 2232-2238.

Tishinsky JM., Ma DW. & Robinson LE. (2011). Eicosapentaenoic acid and rosiglitazone increase adiponectin in an additive and PPAR γ -dependent manner in human adipocytes. *Obesity.* **19**: 262–268.

Todorcevic M. & Hodson L. (2016). The Effect of Marine Derived n-3 Fatty Acids on Adipose Tissue Metabolism and Function. *J of Clin Med.* **5**: 3-24.

U

Uchida A., Zechner JF., Mani BK., Park W., Aguirre V. & Zigman JM. (2014). Altered ghrelin secretion in mice in response to diet-induced obesity and Roux-en-Y gastric bypass. *Mol Metab.* **3**: 717-730.

Upadhyay RK. (2015). Emerging Risk Biomarkers in Cardiovascular Diseases and Disorders. *J of Lipids*. **2015**: 1-50.

Usher S., Haslam RP., Ruiz-Lopez N., Sayanova O. & Napier J. (2015). Field trial evaluation of the accumulation of omega 3 long chain polyunsaturated fatty acids in transgenic *Camelina sativa*: Making fish oil substitutes in plants. *Metab Engin Commun*. **2**:93-98.

V

Vafeiadou K., Weech M., Altowaijri H., Todd S., Yaqoob P., Jackson KG. & Lovegrove JA. (2015). Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study. *Am J Clin Nutr*. **102**: 40-48.

Vahmani P., Meadus WJ., Turner TD., Duff P., Rolland DC. & Mapiye C. (2015). Dugan Individual trans 18:1 Isomers are Metabolised Differently and Have Distinct Effects on Lipogenesis in 3T3-L1 Adipocytes. *Lipids*. **50**: 195-204.

Vargas-Bello-Pérez E. & Garnsworthy PC. (2013). Trans fatty acids and their role in the milk of dairy cows. *Cien Inv Agr*. **40**: 449-473.

Vatarescu M. (2017). Adipose Tissue Supports Normalization of Macrophage and Liver Lipid Handling in Obesity Reversal. *J Endocrinol*. **233**:293-305.

Vatarescu M., Bechor S., Haim Y., Pecht T., Tarnovski T., Slutsky N., Nov O., Shapiro H., Shemesh A., Porgador A., Bashan N. & Rudich A. (2017). Adipose Tissue Supports Normalization of Macrophage and Liver Lipid Handling in Obesity Reversal. *J Endocrinol*. **233**: 293-305.

Venkateshan S., Subramaniyan V., Chinnasamy V., Venkateshan SCS., Subramaniyan V., Chinnasamy V. & Chandiran S. (2016). Anti-oxidant and anti-hyperlipidemic activity of *Hemidesmus indicus* in rats fed with high-fat diet. *J of phytomed*. **6**: 516-525.

Ventura LA., Fortes NCL., Santiago HC., Caliaro MV., Gomes MA. & Dirce RO. (2017). Obesity-induced diet leads to weight gain, systemic metabolic alterations, adipose tissue inflammation, hepatic steatosis, and oxidative stress in gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Peer J*. **5**: 13-32.

Ventura MA., Woollett LA. & Spady DK. (1989). Dietary fish oil stimulates hepatic low density lipoprotein transport in the rat. *J Clin Invest*. **84**: 528-37.

Viggiano E., PinaMollica M., Lionetti L., Cavaliere G., Trinchese G., DeFilippo C., Chieffi S., Gaita M., Barletta A., DeLuca B., Crispino M. & Monda M. (2016). Effects of a High Fat Diet Enriched in Lard or in Fish Oil on the Hypothalamic Amp-Activated Protein Kinase and Inflammatory Mediators. *Front Cell Neurosci*. **10**: 150-158.

Von-Schacky C. (2014). Omega-3 Index and Cardiovascular Health. *Nutrients*. **6**: 99-814.

W

Wang C., Chung M., Lichtenstein A., Balk E. (2004). Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cardiovascular Disease. *Ahrq*. **04**: E009-2.

Wang CH., Huang H. & Wei Y. (2013). Mitochondrial dysfunction leads to impairment of insulin sensitivity and adiponectin secretion in adipocytes. *Febs J*. **280**: 1039-1050.

Wang D., Li Y., Chiuve SE., Stampfer MJ., Manson JE., Rimm EB. Willett WC. & Hu FB. (2016). Specific Dietary Fats in Relation to Total and Cause-Specific Mortality. *Jama Int Med.* **176**: 1134-1145.

Wang Y., Lu J., Ruth MR., Goruk SD., Reaney MJ., Glimm DR., Vine DF., Field CJ. & Proctor SD. (2008). Trans-11 vaccenic acid dietary supplementation induces hypolipidemic effects in JCR: LA-cp rats. *J Nutr.* **138**: 2117-2122.

Warden CH. & Fisler JS. (2010). Obesity: From Animal Models to Human Genetics to Practical Applications. *Progress in Mol Biol and Translational Sci.* **94**: 373-389.

Way JM., Gorgun CZ. & Tong Q. (2001). Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferatoractivated receptor gamma agonists. *J Biol Chem.* **276**: 25651-25653.

Wiedemann T., Bielohuby M., Müller TD., Bidlingmaier M. & Pellegata N. (2016). Obesity in MENX Rats Is Accompanied by High Circulating Levels of Ghrelin and Improved Insulin Sensitivity. *Diabetes.* **65**: 406-420.

Wiktorowska-Owczarek A., Berezińska M. & Nowak JZ. (2015). PUFAs: Structures, Metabolism and Functions. *Adv Clin Exp Med.* **24**: 931-941.

Willumsen N., Hexeberg N., Skorve J., Lundquist M. & Berge RK. (1993). Docosahexaenoic acid shows no triglyceride-lowering effects but increases the peroxisomal fatty acid oxidation in liver of rats. *J Lipid Res.* **34**: 13-22.

Willumsen N., Skorve J., Hexeberg S., Rustan AC. & Berge RK. (1993). The hypotriglyceridemic effect of eicosapentaenoic acid in rats is reflected in increased mitochondrial fatty acid oxidation followed by diminished lipogenesis. *Lipids.* **28**: 683-90.

Woollett LA., Spady DK. & Dietschy JM. (1992b). Saturated and unsaturated fatty acids independently regulate low density lipoprotein receptor activity and production rate. *J Lipid Res.* **33**: 77-88.

Woollett LA., Spady DK. & Dietschy JM. (1992a). Regulatory effects of the saturated fatty acids 16:0 through 18:0 on hepatic low density lipoprotein receptor activity in the hamster. *J Clin Invest.* **89**: 1133-1141.

X

Xiang SQ., Cianflone K., Kalant D. & Sniderman AD. (1999). Differential binding of triglyceride-rich lipoproteins to lipoprotein lipase. *J Lipid Res.* **40**: 1655-1662

Xiao C. & Lewis GF. (2012). Regulation of chylomicron production in humans. *Biochim Biophys Acta.* **1821**:736-746.

Xu ZJ., Fan JG., Ding XD., Qiao L. & Wang GL. (2010). Characterization of High-Fat, Diet-Induced Non-alcoholic Steatohepatitis with Fibrosis in Rats. *Dig Dis Sci.* **55**: 931-940.

Y

Yang Q., Lan T., Chen Y. & Dawson PA. (2012). Dietary fish oil increases fat absorption and fecal bile acid content without altering bile acid synthesis in 20-d-old weanling rats following massive ileocecal resection. *Pediatr Res.* **72**: 38-42.

Yang Q., Wang S., Ji Y., Chen H., Zhang H., Chen W., Gu Z. & Chen YQ. (2017). Dietary intake of n-3 PUFAs modifies the absorption, distribution and bioavailability of fatty acids in the mouse gastrointestinal tract. *Lipids in Health and Dis.* **16**: 10-18.

Ye J. (2013). Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med.* **7**: 14-24.

Yilmaz FM., Yilmaz G., Erdeve SS., Dallar Y., Topkaya BC. & Yucel D. (2007). Serum sialic acid, hs-CRP and oxidative stress in obese children. *J of Ped Endocrinol & Metabol.* **20**: 205-210.

Yki-Jarvinen H., Dressler A. & Ziemer M. (2000). Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care.* **23**:1130-1136.

Yu S., Derr J., Etherton TD. & Kris-Etherton PM. (1995). Plasma cholesterol-predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesterolemic. *Am J Clin Nutr.* **61**:1129-1139.

Yu J., Zheng J., Liu XF., Feng ZL., Zhang XP., Cao LL. & Zhou ZP. (2016). Exercise improved lipid metabolism and insulin sensitivity in rats fed a high-fat diet by regulating glucose transporter 4 (GLUT4) and musclin expression. *Braz J of Med and Biol Research.* **49**: e5129-5135.

Yuzefovych LV., Musiyenko SI., Wilson GL. & Rachek LI. (2013). Mitochondrial DNA damage and dysfunction, and oxidative stress are associated with endoplasmic reticulum stress, protein degradation and apoptosis in high fat diet-induced insulin resistance mice. *Plos one.* **8**: 1-8.

Z

Zárate R., El Jaber Vazdekis N., Tejera N. & Pérez JA. (2017). Significance of long chain polyunsaturated fatty acids in human health and Covadonga Rodríguez. *Clin Trans Med.* **6**: 25-44.

Zhan Y., Yu J., Ding R., Sun Y. & Hu D. (2014). Triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio, total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol ratio and low ankle brachial index in an elderly population. *Vasa.* **43**:189-97.

Zhang X., Chen W., Shao S., Xu G., Song Y., Xu C., Gao L., Hu C. & Zhao J. (2018). A High-Fat Diet Rich in Saturated and Mono-Unsaturated Fatty Acids Induces Disturbance of Thyroid Lipid Profile and Hypothyroxinemia in Male Rats. *Mol Nutr Food Res.* **62**: e1700599-1700612.

Zhang Y., Zhao J., Zhou SF, Yu ZL., Wang XY., Zhu PL., Chu ZS., Pan SY., Xie M. & Ko KM. (2017). Biochemical mechanism underlying hypertriglyceridemia and hepatic steatosis/ hepatomegaly induced by acute schisandrin B treatment in mice. *Lipids in Health and Dis.* **16**: 8-23.

Zhukova NV., Novgorodtseva TP. & Denisenko YK. (2014). Effect of the prolonged high-fat diet on the fatty acid metabolism in rat blood and liver. *Lipids Health Dis.* **13**: 1-8.

ANNEXES

Tableau VII. Evolution du poids corporel (PC) et nourriture ingérée

| | HS | HS-Mg | Mg | Mg-HS | Témoin |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| PC (g) | | | | | |
| j0 | 402,02±7,31 ^a | 393,67±18,90 ^a | 397,67±18,88 ^a | 399,33±16,84 ^a | 200,00±3,66 ^b |
| j15 | 384,50±4,13 ^a | 379,33±25,06 ^a | 396,50±16,32 ^a | 400,67±25,61 ^a | 221,00±5,34 ^b |
| j30 | 380,00±10,38 ^a | 398,00±24,36 ^a | 405,67±24,84 ^a | 401,83±16,59 ^a | 240,00±5,14 ^b |
| j45 | 400,33±14,73 ^a | 400,33±19,36 ^a | 406,83±13,89 ^a | 406,33±28,05 ^a | 319,00±1,60 ^b |
| j60 | 397,17±11,05 ^a | 399,17±19,85 ^a | 427,67±17,78 ^a | 408,33±30,72 ^a | 326,00±13,00 ^b |
| Nourriture ingérée (g.j⁻¹. rat⁻¹) | 27,50±3,23 | 26,00±5,20 | 25,00±5,10 | 26,00±4,69 | 24,00±3,46 |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau VIII. Teneurs sériques en adiponectine, ghréline et résistine

| | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Adiponectine (ng.mL⁻¹) | 1,74±0,02 ^b | 1,76±0,03 ^b | 1,75±0,05 ^b | 1,74±0,03 ^b | 1,77±0,05 ^b | 1,73±0,02 ^b | 4,18 ± 0,07 ^a |
| Ghréline (pg.mL⁻¹) | 7,24±0,60 ^g | 11,53±1,62 ^d | 19,80±1,88 ^a | 9,68±0,37 ^e | 17,00±0,30 ^b | 12,73±0,55 ^c | 8,56±0,04 ^f |
| Résistine (ng.mL⁻¹) | 23,53±0,50 ^a | 23,11±0,31 ^a | 24,83±1,05 ^a | 15,18±2,90 ^{bc} | 20,13±1,16 ^b | 19,78±1,85 ^b | 15,28±0,69 ^c |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f, g) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau IX. Teneurs sériques en différents lipides

| | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|----------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| CT (mmol.L ⁻¹) | 1,64±0,09 ^b | 1,28±0,31 ^b | 1,61±0,19 ^b | 2,84±0,17 ^a | 2,84±0,17 ^a | 1,82±0,18 ^b | 1,86±0,26 ^b |
| TG (mmol.L ⁻¹) | 0,80±0,03 ^b | 0,49±0,03 ^d | 0,90±0,06 ^b | 1,30±0,05 ^a | 0,63±0,04 ^c | 0,50±0,03 ^d | 0,84±0,13 ^b |
| CL (mmol.L ⁻¹) | 0,97±0,06 ^b | 1,00±0,02 ^b | 0,86±0,06 ^c | 0,78±0,1 ^c | 0,82±0,03 ^c | 1,11±0,1 ^a | 0,09±0,02 ^d |
| EC (mmol.L ⁻¹) | 2,08±0,60 ^b | 0,46±0,27 ^c | 1,25±0,60 ^{bc} | 3,35±0,11 ^a | 3,37±0,39 ^a | 1,18±0,36 ^b | 0,95±0,07 ^b |
| PL (mmol.L ⁻¹) | 0,69±0,10 ^b | 0,63±0,12 ^b | 1,08±0,01 ^a | 0,77±0,02 ^b | 1,12±0,04 ^a | 0,80±0,03 ^b | 1,01±0,07 ^a |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau X. Teneurs et composition des VLDL en lipides et en protéines

| VLDL | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|
| Masse (g.L ⁻¹) | 3,24±0,35 ^a | 2,87±0,06 ^a | 2,24±0,04 ^c | 3,03±0,05 ^a | 2,59±0,03 ^b | 1,79±0,08 ^d | 1,18±0,6 ^d |
| Protéines (g.L ⁻¹) | 3,07±0,02 ^a | 2,57±0,02 ^b | 2,01±0,8 ^b | 2,06±0,07 ^b | 1,97±0,4 ^b | 1,65±0,06 ^b | 1,56±0,06 ^b |
| Lipides (mmol.L ⁻¹) | | | | | | | |
| TG | 0,14±0,001 ^b | 0,025±0,0002 ^d | 0,12±0,012 ^b | 0,319± 0,073 ^a | 0,048±0,013 ^c | 0,021±0,003 ^e | 0,27±0,05 ^a |
| CL | 0,20±0,007 ^a | 0,19±0,02 ^a | 0,21±0,014 ^a | 0,25±0,14 ^a | 0,34±0,02 ^a | 0,22±0,03 ^a | 0,33±0,08 ^a |
| EC | 0,08±0,001 ^e | 0,21±0,01 ^c | 0,09±0,003 ^e | 0,8±0,02 ^a | 0,40±0,001 ^b | 0,13±0,004 ^d | 0,27±0,08 ^c |
| PL | 0,40±0,0001 ^e | 0,53±0,01 ^a | 0,39±0,0006 ^e | 0,26±0,001 ^f | 0,49±0,003 ^c | 0,43±0,001 ^d | 0,5±0,12 ^b |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau XI. Teneurs et composition des LDL-HDL₁ en lipides et en protéines

| LDL-HDL ₁ | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Masse (g.L⁻¹) | 2,02±0,86 ^d | 1,80±0,04 ^d | 3,65±0,08 ^b | 3,15±0,09 ^c | 4,34±0,5 ^a | 1,33±0,06 ^d | 1,09±0,13 ^e |
| Protéines (g.L⁻¹) | 1,94±0,11 ^a | 1,69±0,03 ^a | 1,89±0,7 ^a | 1,77±0,3 ^a | 1,98±0,08 ^a | 1,05±0,07 ^b | 1,18±0,34 ^{ab} |
| Lipides (mmol.L⁻¹) | | | | | | | |
| TG | 0,040±0,002 ^c | 0,027±0,030 ^d | 0,11±0,0002 ^b | 0,22±0,03 ^a | 0,19±0,05 ^a | 0,03±0,015 ^d | 0,18±0,04 ^a |
| CL | 0,28±0,001 ^a | 0,24±0,08 ^c | 0,64±0,08 ^b | 0,25±0,06 ^c | 1,38±0,19 ^a | 0,38±0,05 ^c | 0,31±0,19 ^c |
| EC | 0,33±0,010 ^e | 0,28±0,03 ^f | 0,9±0,02 ^b | 0,58±0,01 ^c | 1,45±0,07 ^a | 0,44±0,03 ^d | 0,24±0,05 ^f |
| PL | 0,40±0,0007 ^e | 0,37±0,01 ^e | 1,08±0,03 ^c | 1,30±0,005 ^b | 1,69±0,01 ^a | 0,40±0,08 ^e | 0,50±0,12 ^d |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau XII. Teneurs et composition des HDL₂ en lipides et en protéines

| HDL ₂ | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|
| Masse (g.L⁻¹) | 2,54±0,01 ^a | 1,64±0,02 ^c | 0,96±0,03 ^e | 1,32±0,05 ^d | 1,83±0,06 ^b | 0,88±0,02 ^f | 1,02±0,04 ^c |
| Protéines (g.L⁻¹) | 2,47±0,013 ^a | 1,58±0,08 ^b | 0,89±0,56 ^c | 0,98±0,09 ^c | 1,36±0,08 ^c | 0,78±0,04 ^d | 1,09±0,04 ^c |
| Lipides (mmol.L⁻¹) | | | | | | | |
| TG | 0,013±0,002 ^d | 0,041±0,002 ^b | 0,032±0,04 ^b | 0,043±0,002 ^b | 0,14±0,01 ^a | 0,026±0,003 ^c | 0,14±0,01 ^a |
| CL | 0,28±0,002 ^c | 0,22±0,004 ^d | 0,21±0,001 ^d | 0,50±0,014 ^a | 0,46±0,006 ^b | 0,22±0,003 ^d | 0,13±0,03 ^e |
| EC | 0,33±0,002 ^c | 0,30±0,002 ^d | 0,26±0,001 ^e | 0,63±0,01 ^a | 0,4±0,03 ^b | 0,23±0,002 ^f | 0,40±0,05 ^b |
| PL | 0,25±0,001 ^f | 0,40±0,006 ^d | 0,42±0,023 ^c | 0,90±0,001 ^a | 0,6±0,0008 ^b | 0,33±0,003 ^e | 0,40±0,06 ^c |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau XIII. Teneurs et composition des HDL₃ en lipides et en protéines

| HDL ₃ | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| Masse (g.L⁻¹) | 4,23±0,09 ^a | 2,52±0,01 ^d | 2,66±0,08 ^d | 2,85±0,06 ^c | 3,70±0,06 ^b | 2,90±0,09 ^c | 1,43±0,33 ^e |
| Protéines (g.L⁻¹) | 2,66±0,004 ^a | 2,10±0,05 ^b | 1,59±0,08 ^c | 1,60±0,09 ^c | 1,02±0,04 ^d | 1,69±0,07 ^c | 0,26±0,02 ^e |
| Lipides (mmol.L⁻¹) | | | | | | | |
| TG | 0,61±0,01 ^a | 0,37±0,041 ^c | 0,58±0,002 ^a | 0,56±0,002 ^a | 0,23±0,003 ^d | 0,45±0,02 ^b | 0,17±0,02 ^e |
| CL | 0,62±0,01 ^a | 0,20±0,006 ^b | 0,21±0,05 ^b | 0,31±0,014 ^b | 0,29±0,04 ^b | 0,17±0,024 ^c | 0,25±0,06 ^b |
| EC | 1,28±0,09 ^e | 1,11±0,02 ^f | 1,56±0,01 ^d | 1,67±0,02 ^c | 2,75±0,04 ^a | 1,9±0,04 ^b | 0,29±0,04 ^g |
| PL | 0,50±0,07 ^a | 0,18±0,046 ^b | 0,16±0,035 ^b | 0,15±0,06 ^b | 0,18±0,03 ^b | 0,15±0,03 ^b | 0,71±0,18 ^a |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955)(logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes.

Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f, g) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau XIV. Glycémie, taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), teneur sérique en insuline et indice d'insulino-résistance (HOMA-IR)

| | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Glycémie (mmol.L⁻¹) | 10,89±0,20 ^a | 10,67±0,18 ^a | 10,66±0,11 ^a | 10,85±0,25 ^a | 10,92±0,34 ^a | 10,60±0,40 ^a | 8,21±1,38 ^b |
| HbA1c (%) | 7,39±0,11 ^b | 6,48±0,13 ^c | 8,56±1,10 ^a | 8,00±0,55 ^b | 9,92±0,46 ^a | 6,25±0,74 ^c | 2,48±0,41 ^d |
| Insuline (UI.mL⁻¹) | 16,00±0,02 ^c | 29,00±1,90 ^b | 26,00±1,30 ^c | 12,00±0,20 ^f | 60,00±0,02 ^a | 21,00±2,00 ^d | 10,20±0,24 ^g |
| HOMA-IR | 7,74±0,60 ^e | 14,42±0,15 ^b | 12,48±0,05 ^c | 5,78±0,06 ^f | 29,51±0,35 ^a | 10,03±0,036 ^d | 4,85±0,12 ^g |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955)(logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes.

Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f, g) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau XV. Teneurs sériques et tissulaires en hydroperoxydes (LPO)

| LPO | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Sérum ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) | 50,41 \pm 1,99 ^c | 49,46 \pm 4,64 ^c | 59,31 \pm 4,86 ^b | 59,63 \pm 6,63 ^b | 68,21 \pm 2,87 ^a | 60,87 \pm 2,65 ^b | 34 \pm 1,4 ^d |
| Tissus ($\mu\text{mol.g}^{-1}$) | | | | | | | |
| Foie | 43,53 \pm 8,18 ^a | 51,25 \pm 1,90 ^a | 54,73 \pm 0,46 ^a | 49,44 \pm 14,05 ^a | 48,84 \pm 0,09 ^a | 55,25 \pm 0,27 ^a | 5,98 \pm 3,30 ^b |
| Tissu adipeux | 34,16 \pm 0,22 ^a | 21,31 \pm 0,80 ^b | 19,15 \pm 1,54 ^b | 15,59 \pm 2,12 ^c | 19,34 \pm 0,13 ^b | 20,38 \pm 0,15 ^b | 3,44 \pm 0,87 ^d |
| Muscle | 41,81 \pm 1,77 ^a | 29,28 \pm 1,50 ^c | 31,15 \pm 0,27 ^c | 27,54 \pm 3,20 ^c | 25,81 \pm 0,57 ^d | 33,15 \pm 0,53 ^b | 2,98 \pm 1,60 ^e |
| Cœur | 38,53 \pm 0,66 ^a | 24,92 \pm 0,07 ^e | 31,76 \pm 0,29 ^c | 35,07 \pm 0,02 ^b | 36,29 \pm 1,70 ^a | 27,34 \pm 1,41 ^d | 3,80 \pm 1,90 ^f |
| Cerveau | 23,00 \pm 5,20 ^c | 26,00 \pm 2,70 ^c | 29,02 \pm 1,30 ^c | 38,07 \pm 0,90 ^b | 47,8 \pm 0,70 ^a | 20,58 \pm 0,18 ^d | 1,41 \pm 0,98 ^e |
| Aorte | 35,88 \pm 2,65 ^b | 18,57 \pm 0,20 ^c | 41,18 \pm 1,77 ^a | 15,76 \pm 1,48 ^d | 18,31 \pm 1,41 ^c | 19,57 \pm 0,86 ^c | 1,48 \pm 0,90 ^e |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes.

Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau XVI. Teneurs sériques, tissulaires et des lipoprotéines en TBARS

| | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|---|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Sérum ($\mu\text{mol.mL}^{-1}$) | 11,28 \pm 1,04 ^c | 19,44 \pm 6,75 ^c | 19,81 \pm 5,74 ^c | 23,22 \pm 7,44 ^b | 39,42 \pm 3,02 ^a | 15,62 \pm 2,13 ^d | 14,53 \pm 1,80 ^d |
| Tissus (mmol.g^{-1}) | | | | | | | |
| Foie | 8,22 \pm 0,50 ^b | 24,59 \pm 1,34 ^a | 6,32 \pm 0,53 ^c | 7,02 \pm 0,88 ^b | 6,59 \pm 0,71 ^b | 3,37 \pm 0,18 ^e | 4,1 \pm 0,70 ^d |
| Tissu adipeux | 27,61 \pm 3,03 ^b | 52,61 \pm 2,36 ^a | 23,61 \pm 4,71 ^b | 25,94 \pm 2,35 ^b | 25,11 \pm 0,23 ^b | 21,28 \pm 0,47 ^c | 4,11 \pm 2,7 ^d |
| Muscle | 6,59 \pm 1,70 ^{ab} | 8,42 \pm 1,59 ^a | 6,17 \pm 0,18 ^b | 6,17 \pm 3,39 ^a | 4,29 \pm 1,63 ^a | 4,12 \pm 0,25 ^a | 2,70 \pm 0,19 ^c |
| Cœur | 8,19 \pm 1,15 ^a | 5,34 \pm 1,13 ^b | 7,52 \pm 1,38 ^a | 5,97 \pm 0,81 ^a | 4,79 \pm 0,49 ^b | 3,02 \pm 0,04 ^c | 2,80 \pm 1,40 ^c |
| Cerveau | 4,58 \pm 0,97 ^b | 4,84 \pm 1,63 ^b | 4,27 \pm 0,53 ^b | 11,62 \pm 2,30 ^a | 3,84 \pm 0,64 ^b | 3,54 \pm 0,92 ^b | 1,90 \pm 0,20 ^c |
| Aorte | 3,63 \pm 0,67 ^c | 3,69 \pm 0,21 ^c | 6,77 \pm 1,66 ^a | 11,19 \pm 1,77 ^a | 4,44 \pm 0,49 ^b | 2,87 \pm 0,04 ^d | 1,10 \pm 0,20 ^e |
| Lipoprotéines ($\mu\text{mol.mL}^{-1}$) | | | | | | | |
| VLDL | 2,94 \pm 0,10 ^b | 2,73 \pm 0,08 ^b | 2,60 \pm 0,14 ^b | 3,38 \pm 0,26 ^a | 2,75 \pm 0,11 ^b | 2,77 \pm 0,02 ^b | 1,62 \pm 0,61 ^c |
| LDL-HDL ₁ | 2,11 \pm 0,39 ^c | 2,97 \pm 0,02 ^a | 2,87 \pm 0,008 ^{ab} | 3,20 \pm 0,52 ^{ab} | 3,67 \pm 0,14 ^a | 2,99 \pm 0,11 ^b | 0,36 \pm 0,12 ^d |
| HDL ₂ | 1,89 \pm 0,08 ^c | 3,34 \pm 0,31 ^a | 3,20 \pm 0,34 ^a | 3,71 \pm 0,26 ^a | 2,87 \pm 0,23 ^b | 2,68 \pm 0,14 ^b | 2,04 \pm 0,3 ^c |
| HDL ₃ | 2,47 \pm 0,12 ^b | 4,82 \pm 0,42 ^a | 4,20 \pm 0,43 ^a | 4,80 \pm 1,21 ^a | 4,55 \pm 0,98 ^a | 4,14 \pm 0,28 ^a | 5,98 \pm 0,69 ^a |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes.

Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau XVII. Teneurs sériques et urinaires en isoprostanes (IsoPs)

| IsoPs | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|---|--------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Sérum (ng.mL ⁻¹) | 298,03±87,6 ^b | 306,04±20,5 ^b | 474,06±13 ^a | 321,00±23,92 ^c | 377,35±8,3 ^b | 222,83±3,10 ^d | 47,75±2,80 ^e |
| Urines (ng.mL ⁻¹) | 11,53±4,3 ^c | 7,90±0,3 ^c | 19,20±4,8 ^b | 9,33±1,00 ^c | 25,10±0,03 ^a | 2,36±0,20 ^d | 1,28±0,40 ^e |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau XVIII. Teneurs sériques et tissulaires en dérivés carbonylés

| | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|--|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Sérum (nmol.mg ⁻¹ de prot) | 0,33±0,01 ^b | 0,34±0,07 ^b | 0,43±0,05 ^a | 0,31±0,02 ^b | 0,34±0,02 ^b | 0,20±0,02 ^c | 0,51±0,12 ^a |
| Tissus (nmol.mg ⁻¹ de prot) | | | | | | | |
| Foie | 80,05±18,48 ^{cd} | 69,64±7,58 ^d | 96,21±4,38 ^c | 126,67±3,86 ^b | 166,48±3,6 ^a | 60,42±12,77 ^c | 85,20±12,10 ^c |
| Muscle | 14,99±6,72 ^d | 37,21±9,21 ^b | 41,51±0,66 ^b | 58,9±13,20 ^a | 72,26±4,78 ^a | 29,61±1,34 ^c | 8,75±1,83 ^e |
| Cœur | 49,57±13,97 ^{ab} | 68,67±5,83 ^a | 54,40±5,31 ^b | 77,5±7,68 ^a | 85,41±1,86 ^a | 53,06±10,00 ^b | 11,52±0,31 ^c |
| Cerveau | 85,47±16,02 ^a | 108,80±0,41 ^a | 102,14±8,97 ^a | 87,67±2,92 ^a | 91,77±8,30 ^a | 88,16±11,52 ^a | 66,4±1,40 ^b |
| Aorte | 10,25±0,20 ^a | 11,89±0,50 ^a | 10,98±0,06 ^a | 12,23±0,80 ^a | 12,58±0,04 ^a | 10,39±0,90 ^a | 6,64±0,10 ^b |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau XIX. Teneurs sériques en albumine, acide urique et en fer

| | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|---|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Albumine (g.L ⁻¹) | 25,75±2,05 ^a | 22,51±1,53 ^b | 21,76±1,9 ^b | 21,45±0,47 ^b | 21,54±0,47 ^b | 30,75±0,18 ^a | 30,67±7,89 ^a |
| Acide urique (g.L ⁻¹) | 0,15±0,008 ^c | 0,10±0,02 ^d | 0,071±0,008 ^c | 0,097±0,01 ^d | 0,31±0,08 ^a | 0,15±0,01 ^c | 0,24±0,012 ^b |
| Fer (mmol.L ⁻¹) | 0,03±0,004 | 0,023±0,002 | 0,022±0,004 | 0,02±0,003 | 0,018±0,0001 | 0,024±0,007 | 0,03±0,007 |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau XX. Activité enzymatique de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT), paraoxonase (PON) 1 et capacité antioxydante (CAox) sérique

| | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| LCAT (nmol.mL ⁻¹ .h ⁻¹) | 14,93±1,40 ^c | 14,04±0,48 ^c | 18,83±1,45 ^b | 9,36±4,50 ^d | 12,32±1,93 ^d | 36,3±10,76 ^a | 42,92±7,70 ^a |
| PON 1 sérum (U.min ⁻¹ . mL ⁻¹) | 0,46±0,02 ^c | 0,81±0,028 ^b | 0,50±0,09 ^c | 0,23±0,15 ^d | 0,38±0,02 ^d | 0,88±0,05 ^b | 4,07±1,01 ^a |
| PON 1-HDL₂ (U.min ⁻¹ . mL ⁻¹) | 0,46±0,02 ^b | 0,51±0,08 ^b | 0,30±0,03 ^c | 0,21±0,09 ^c | 0,28±0,04 ^c | 0,69±0,02 ^a | 0,13±0,03 ^d |
| PON 1-HDL₃ (U.min ⁻¹ . mL ⁻¹) | 0,15±0,01 ^d | 0,28±0,08 ^c | 0,16±0,015 ^d | 0,13±0,07 ^d | 0,17±0,02 ^d | 0,87±0,09 ^a | 0,45±0,09 ^b |
| CAox sérique (mmol.L ⁻¹) | 4,07±0,99 ^c | 6,20±0,39 ^b | 4,72±0,54 ^c | 5,12±0,64 ^c | 5,17±0,33 ^c | 6,02±0,29 ^b | 11,40±0,51 ^a |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau XXI. Activité de la SOD érythrocytaire et tissulaire

| SOD | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|--|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Erythrocytes (U.mL ⁻¹) | 4,76±0,11 ^a | 2,95±0,96 ^{bc} | 2,44±0,22 ^c | 2,97±0,05 ^b | 2,97±0,41 ^b | 3,15±0,89 ^b | 3,41±0,28 ^b |
| Tissus (U.mg ⁻¹) | | | | | | | |
| Foie | 16,57±1,67 ^a | 5,26±0,15 ^c | 10,91±0,51 ^b | 10,86±2,91 ^b | 7,73±0,30 ^b | 9,47±0,98 ^b | 7,65±0,07 ^b |
| Tissu adipeux | 3,34±1,07 ^d | 14,17±0,37 ^b | 7,39±0,53 ^c | 16,87±0,18 ^a | 13,58±1,29 ^b | 14,96±0,14 ^b | 3,61±0,77 ^d |
| Muscle | 11,39±0,84 ^{bc} | 12,89±1,02 ^b | 9,36±0,97 ^c | 12,00±0,27 ^b | 10,55±1,30 ^b | 15,38±0,28 ^a | 3,90±0,67 ^d |
| Cœur | 4,33±0,42 ^c | 11,91±0,86 ^b | 12,78±0,56 ^b | 14,01±0,21 ^b | 13,18±0,94 ^b | 14,39±0,35 ^b | 25,12±0,35 ^a |
| Cerveau | 6,16±0,17 ^c | 13,19±0,50 ^a | 6,18±0,95 ^c | 6,00±0,67 ^c | 7,20±0,29 ^c | 9,75±0,45 ^b | 4,92±0,17 ^d |
| Aorte | 9,50±1,12 ^a | 7,36±0,26 ^b | 6,31±0,28 ^c | 4,11±0,62 ^d | 4,39±0,40 ^d | 6,05±0,24 ^c | 3,28±0,20 ^e |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes.

Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes ($P < 0,05$).

Tableau XXII. Activité de la GSSH-Red érythrocytaire et tissulaire

| GSSH-Red | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Erythrocytes (nmol.min ⁻¹ .mL ⁻¹) | 229,22±72,03 ^a | 237,5±38,72 ^a | 108,80±23,77 ^b | 97,64±1,51 ^c | 222,22±18,91 ^a | 116,45±67,86 ^b | 270,04±17,63 ^a |
| Tissus (nmol.min ⁻¹ . mL ⁻¹) | | | | | | | |
| Foie | 206,94±13,55 ^d | 404,96±13,46 ^b | 464,17±19,00 ^a | 68,77±10,80 ^c | 216,49±7,56 ^d | 245,14±31,51 ^d | 360,23±9,22 ^c |
| Tissu adipeux | 191,2±45,02 ^c | 294,49±9,23 ^b | 356,56±4,32 ^a | 191,01±43,22 ^c | 168,10±2,16 ^c | 345,10±25,21 ^a | 132,56±13,34 ^d |
| Muscle | 150,28±1,88 ^a | 157,25±1,78 ^a | 97,38±2,78 ^b | 87,08±2,35 ^c | 79,67±1,69 ^c | 112,49±11,28 ^b | 96,23±13,56 ^b |
| Cœur | 140,08±9,00 ^c | 193,57±14,41 ^b | 85,95±3,51 ^d | 159,18±52,22 ^b | 216,49±7,54 ^b | 245,14±3,51 ^a | 171,35±30,22 ^b |
| Cerveau | 108,24±27,01 ^c | 359,75±2,25 ^a | 95,50±1,80 ^c | 106,33±27,91 ^c | 93,60±1,53 ^d | 319,64±5,76 ^b | 144,36±36,46 ^c |
| Aorte | 155,1±31,51 ^b | 304,36±8,28 ^a | 119,70±2,51 ^c | 192,29±37,82 ^b | 117,79±6,75 ^c | 234,95±15,31 ^b | 199,18±70,99 ^b |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes.

Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau XXIII. Activité de la GSH-Px érythrocytaire et tissulaire

| GSH-Px | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|--|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Erythrocytes (nmol.min ⁻¹ .mL ⁻¹) | 807,64±39,33 ^b | 963,14±2,84 ^a | 359,75±76,54 ^c | 412,60±91,84 ^c | 206,94±11,26 ^d | 397,95±22,51 ^c | 467,24±15,20 ^c |
| Tissus (nmol.min ⁻¹ . mL ⁻¹) | | | | | | | |
| Foie | 331,1±36,02 ^a | 343,83±9,04 ^a | 203,75±7,23 ^c | 292,9±9,40 ^a | 165,55±1,80 ^d | 318,36±1,80 ^a | 161,81±3,00 ^d |
| Tissu adipeux | 343,83±18,01 ^a | 216,49±9,05 ^b | 165,55±9,04 ^c | 140,08±54,02 ^c | 63,67±1,81 ^d | 114,61±1,80 ^c | 71,87±3,12 ^d |
| Muscle | 180,69±1,80 ^a | 179,68±7,69 ^a | 120,36±3,96 ^c | 98,47±5,20 ^d | 99,07±1,58 ^d | 119,2±2,38 ^c | 151,17±4,78 ^b |
| Cœur | 76,41±36,02 ^c | 127,35±3,60 ^b | 63,67±1,80 ^c | 52,21±1,80 ^d | 140,08±1,81 ^a | 63,67±1,80 ^c | 18,78±2,24 ^d |
| Cerveau | 369,30±90,05 ^a | 165,55±1,80 ^b | 127,35±3,61 ^d | 63,67±18,01 ^e | 152,82±3,61 ^c | 76,41±3,60 ^e | 60,53±3,63 ^e |
| Aorte | 114,61±54,03 ^a | 165,55±5,40 ^a | 63,67±1,80 ^c | 38,2±18,01 ^d | 114,61±1,80 ^a | 101,88±7,20 ^a | 85,24±5,48 ^b |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes.

Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e) sont significativement différentes (P<0,05).

Tableau XXIV. Activité de la CAT érythrocytaire et tissulaire

| CAT | HS j30 | HS j60 | HS-Mg | Mg j30 | Mg j60 | Mg-HS | Témoin |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Erythrocytes (U.mL ⁻¹ .min ⁻¹) | 419,87±42,43 ^a | 454,61±5,64 ^a | 454,93±13,15 ^a | 467,46±16,09 ^a | 470,71±24,14 ^a | 537,36±56,42 ^a | 459±12,08 ^a |
| Tissus (U.g ⁻¹) | | | | | | | |
| Foie | 143,00±3,00 ^d | 170,00±2,00 ^c | 220±1,00 ^b | 260,00±10,00 ^a | 220,00±4,00 ^b | 230,00±3,00 ^b | 125,22±42,80 ^{cd} |
| Tissu adipeux | 210,00±5,00 ^b | 160,00±10,00 ^d | 160,00±20,00 ^d | 200,00±0,60 ^c | 170,00±10,00 ^d | 180,00±10,00 ^d | 256,22±3,50 ^a |
| Muscle | 130,16±1,20 ^b | 139,12±0,18 ^a | 108,75±2,30 ^c | 90,60±1,70 ^d | 92,87±10,00 ^d | 130,85±1,78 ^b | 126,65±2,00 ^b |
| Cœur | 160,00±1,10 ^c | 370,00±20,00 ^a | 120,00±6,00 ^e | 90,00±10,00 ^f | 100,00±10,00 ^f | 140,00±7,00 ^d | 197,66±26,34 ^b |
| Cerveau | 410,00±9,20 ^b | 340,00±3,00 ^c | 340,00±2,00 ^c | 420,00±1,10 ^b | 420,00±5,00 ^b | 470,00±3,00 ^a | 143,00±2,98 ^d |
| Aorte | 141,00±2,00 ^b | 110,00±20 ^c | 120,00±16,00 ^c | 130,00±2,30 ^c | 110,00±6,00 ^c | 150,00±5,00 ^b | 200,00±4,65 ^a |

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± ES de six rats par groupe. Après analyse de variance, la classification des moyennes est effectuée par le test de rang multiple de Duncan (1955) (logiciel statistica, version 10, statsoft 2011) entre les différents groupes. Les moyennes portant des lettres différentes (a, b, c, d, e, f) sont significativement différentes (P<0,05).



Nutrition & Food Science

Effect of replacing sardine oil with margarine on dyslipidemia, dysglycemia and redox status of adipose tissue in high-fat diet-induced obesity in Wistar rats

Sherazed Hamza-Reguig Nabila Boukhari Benahmed Daidj Sabrina Louala Ahmed Boualga Myriem Lamri-Senhadji

Article information:

To cite this document:

Sherazed Hamza-Reguig Nabila Boukhari Benahmed Daidj Sabrina Louala Ahmed Boualga Myriem Lamri-Senhadji, (2017), "Effect of replacing sardine oil with margarine on dyslipidemia, dysglycemia and redox status of adipose tissue in high-fat diet-induced obesity in Wistar rats", Nutrition & Food Science, Vol. 47 Iss 1 pp. 2 - 17

Permanent link to this document:

<http://dx.doi.org/10.1108/NFS-04-2016-0041>

Downloaded on: 08 March 2017, At: 11:28 (PT)

References: this document contains references to 45 other documents.

To copy this document: permissions@emeraldinsight.com

The fulltext of this document has been downloaded 12 times since 2017*

Users who downloaded this article also downloaded:

(2017), "Dietary advice for improving cardiovascular health in UK running magazines: A content analysis", Nutrition & Food Science, Vol. 47 Iss 1 pp. 18-30 <http://dx.doi.org/10.1108/NFS-12-2015-0155>

(2017), "Effects of seasonal and geographical variations on the physicochemical properties of commercial pasteurized milk in the northwest of Iran", Nutrition & Food Science, Vol. 47 Iss 1 pp. 31-41 <http://dx.doi.org/10.1108/NFS-02-2016-0017>

Access to this document was granted through an Emerald subscription provided by

Token: JournalAuthor:2BFE640C-894A-4B8B-B532-C35BD5DF1C77:

For Authors

If you would like to write for this, or any other Emerald publication, then please use our Emerald for Authors service information about how to choose which publication to write for and submission guidelines are available for all. Please visit www.emeraldinsight.com/authors for more information.

About Emerald www.emeraldinsight.com

Emerald is a global publisher linking research and practice to the benefit of society. The company manages a portfolio of more than 290 journals and over 2,350 books and book series volumes, as well as providing an extensive range of online products and additional customer resources and services.

Emerald is both COUNTER 4 and TRANSFER compliant. The organization is a partner of the Committee on Publication Ethics (COPE) and also works with Portico and the LOCKSS initiative for digital archive preservation.

*Related content and download information correct at time of download.

Effect of replacing sardine oil with margarine on dyslipidemia, dysglycemia and redox status of adipose tissue in high-fat diet-induced obesity in Wistar rats

Sherazed Hamza-Reguig, Nabila Boukhari Benahmed Daidj, Sabine Louala, Ahmed Boualga and Myriem Lamri-Senhadj
Department of Biology, Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella, Oran, Algeria

Abstract

Purpose – The purpose of this study was to investigate the impact of replacing two different fats on dyslipidemia, glycemic balance and adipose tissue redox status in obese rats.

Design/methodology/approach – Obesity was induced by feeding a high-mutton-fat diet during three months. An experimental group ($n = 24$) was divided into two groups that were fed during one month, 20 per cent of margarine or sardine oil. At Day 30, six rats from each group were sacrificed and the remaining rats were then subjected to a change in diet for one month: margarine was replaced by sardine oil and inversely, and then the rats were sacrificed. Three other groups ($n = 6$), each fed during two months, 20 per cent of margarine, sardine oil or mutton fat, served as controls.

Findings – Substitution of sardine oil by margarine compared to control sardine oil had increased triacylglycerols (TGs), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and isoprostanes (IsoPs) values, but decreased thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and superoxide dismutase activity. Replacing margarine by sardine oil compared to control margarine reduced total cholesterol, TG, HbA1c, TBARS and IsoP contents but enhanced glutathione reductase and peroxidase activities. Nevertheless, comparing with the mutton fat, the two substitutions had improved glycemic and lipidic abnormalities and attenuated lipoperoxidation by enhancing enzymatic antioxidant defense. These favorable effects were better when margarine was replaced by sardine oil.

Originality/value – Substituting margarine with sardine oil seems to attenuate beneficial cardiometabolic risk markers associated to obesity and potentiate efficiency adipose tissue against the oxidative stress induced by the obesogenic diet.

Keywords Dietary fat, Obesity, Cardiometabolic risk, Rat

Paper type Research paper

Introduction

Excessive fat accumulation or obesity is a result of positive energy balance and contributes to a host of chronic health complications (Reichman *et al.*, 2015) leading to dyslipidemia and oxidative stress (Charradi *et al.*, 2013). Dyslipidemia and resulting metabolic disorders characterized by enhanced blood triacylglycerol (TG) and total cholesterol (TC) concentrations increased the atherogenic index (Basedevant, 2006), which can promote insulin resistance (Segura and Ruilope, 2007).

This research was supported by the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research.



Oxidative stress plays a causative role in the development of obesity by stimulating white adipose tissue deposition, altering food intake and low antioxidant defenses in animal studies (Savini *et al.*, 2013). Numerous factors are responsible for obesity (physical inactivity, nutritional and hormonal status in early life, hereditary, environmental [...]), but the diet remains the main key in experimental and clinical studies. In this context, high consumption of energy-dense foods, high consumption of fat diets and low intake of food rich in antioxidant compounds play a significant role in the development of this pathology (Ailhaud, 2008).

Recent dietary fat investigations have reconsidered the negative role of some lipids rich in saturated fatty acids (SFAs). It is from specific effects of fatty acid (FA) on markers and cardiovascular (CV) risk factors that we can understand the multiplicity of lipids' points of impact on CV health. Fish oil is often considered to be the best source of eicosapentaenoic acid (EPA; 20:5 n-3) and docosahexaenoic acid (DHA; 22:6 n-3) exerting cardioprotective effects (Lee, 2013). In this investigation, sardine was selected because this fish is highly consumed in the Mediterranean area.

Margarine was one of the first hyper-real foods seen as better than the original product in the world (Scrinis, 2014). Margarines have long had a "healthy" picture because they are lower in SFAs and cholesterol than butter. The partial hydrogenation process product trans FA in margarine claims for the advantages of margarines over butter or other fats need to be scrutinized (Zock and Katan, 1997). These trans FA are associated to an increased incidence of obesity (Dorfman *et al.*, 2009). Excessive consumption of trans FA has a deleterious effect on CV risk by increasing atherogenic dyslipidemia with enhanced low-density lipoprotein (LDL) and reduced high-density lipoprotein (HDL) (Odegaard and Pereira, 2006). The choice of margarine in this study was justified because of its frequent use in preparation of sauces and cakes by the Maghreb population, particularly in Algeria, and its relatively low economic cost compared to other sources of oils.

The aim of this study is to explore the impact of replacing two dietary fats (margarine and sardine oil) on dyslipidemia, dysglycemia and redox status of adipose tissue in an experimental model of nutritional obesity. We have chosen mutton fat provided by red meat (much appreciated by the population from the Maghreb) and draining SFA and trans FA high levels (atherogenic factor), and emphasize what was the better substitution that can reduce cardiometabolic risk associated to obesity and its complications.

Materials and methods

Animals and diets

Male Wistar rats (Pasteur Institute, Algiers, Algeria), weighing 120 ± 10 g, were housed in individual cages under standard environmental conditions ($23 \pm 1^\circ\text{C}$ temperature, 55 ± 5 per cent humidity and 12-h light/dark cycle) and allowed free access to water and fresh food. The general guidelines for the care and use of laboratory animals recommended by the Council of European Communities (1987) were followed. The experimental protocol was approved by the Animal Care and Use Committee of Oran 1 University and the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research (CNEPRU F01820090015).

Obesity was induced by feeding a high-mutton-fat diet bought in a market (Es-senia, Oran, Algeria) during three months. An experimental group ($n = 24$) was divided into two groups that consumed during one month, 20 per cent of margarine or sardine oil. At Day 30, six rats from each group were sacrificed and the remaining rats were then subjected to a change in diet for one month: margarine was replaced by sardine oil and inversely, and the rats were then sacrificed. Three other groups ($n = 6$), each fed 20 per cent margarine, sardine oil or mutton fat, served as controls. Diets and tap water were freely available. Body weight

and food consumption were recorded weekly and daily, respectively. The diet composition is shown in Table I.

Extraction and lipid analysis

Oil from sardine fillets (*Sardina pilchardus*) was recovered from fresh sardines bought in a local public fish market. Sardines were packed in polyethylene bags, placed in ice and transported rapidly to the laboratory. Sardine oil was extracted following lipidic procedure of extraction (Guillaume *et al.*, 1999). We have used the technique of cooking (at 80°C for 20 min) and pressing, which represents the most common method used for fish oil production. Two hundred kilograms of sardines, corresponding to 120 kg of fillets, were treated and 6 kg net of oil was extracted. The margarine came from Cevital (Bejaia, East region of Algeria). Lipid and FA composition analysis of sardine oil, margarine and mutton fat was performed at the Regional Laboratory Quality Control and the Repression of Fraud of Oran, and the results are shown in Table II.

Blood, adipose tissue and urine sample collection

At Day 30 and Day 60 of experiment and overnight fasting, rats were anesthetized with sodium pentobarbital (60 mg/kg BW) and euthanized with overdose. Blood was collected from abdominal aorta into dried tubes and serum was prepared by low-speed centrifugation (1000 g for 20 min at 4°C). Epididymal and visceral fat was quickly removed, washed with cold saline, blotted in filter paper, weighed and frozen in aliquot of 50-100 mg of tissue at -70°C until use. Urine samples were collected in thymol-isopropanol at 10 per cent, filtered and stored at 4°C.

Lipid parameter analyses

Serum TC and TG concentrations were evaluated using standard enzymatic colorimetric kits (Biomerieux, Lyon, France and Biocon, Germany, respectively).

| Ingredients | Sardine | Margarine | Mutton fat |
|--------------------------|---------|-----------|------------|
| Casein ^b | 200 | 200 | 200 |
| Corn starch ^c | 450 | 450 | 450 |
| Sucrose ^d | 40 | 40 | 40 |
| Sardine oil ^e | 200 | – | – |
| Margarine ^f | – | 200 | – |
| Mutton fat ^g | – | – | 200 |
| Cellulose ^h | 50 | 50 | 50 |
| Mineral mix ⁱ | 40 | 40 | 40 |
| Vitamin mix ^j | 20 | 20 | 20 |

Notes: ^aDiets are hyperlipidic (19.06 MJ/Kg of diet) and were given in powdered form; ^bProlabo, Fontenay sous bois, France; ^cONAB (Sidi Bel Abbes, Algeria); ^dCevital (SPA, Bejaia, Algeria); ^eOil purified from sardine in our laboratory; ^fMargarine and ^gmutton fat were obtained from a local market; ^hProlabo Paris, France; ⁱUAR 205 B (Villemoisson, 91360, Epinay/S/Orge, France), mineral mix (mg/kg of diet) CaHPO₄, 17200; KCl, 4000; NaCl, 4000; MgO₂, 420; MgSO₄, 2000; Fe₂O₃, 120; FeSO₄, 7H₂O, 200; MnSO₄, H₂SO₄, H₂O, 98; CuSO₄, 5H₂O, 20; ZnSO₄, 7H₂O 80; CuSO₄, 7H₂O; KI, 0.32. ^jUAR 200 (Villemoisson 91360, Epinay/S/Orge, France), vitaminic mixture (mg/kg diet): vit A, 39600 UI; vit D3, 5000UI, vit B1, 40; vit B2, 30; vit B3, 140; vit B6, 20; vit B7, 300; vit B12, 0.1; vit C, 1600; vit E, 340; vit K, 3.80; vit PP, 200; choline, 2720; folic acid, 10; para-aminobenzoic acid, 180; biotine, 0.6; cellulose, qsp, 20 g

Table I.
Composition of
experimental diets
(g/kg diet^a)

| Common name of FA | Nomenclature | Sardine oil | Margarine | Mutton fat | Replacing sardine oil with margarine |
|---------------------------|--------------|-------------|-----------|------------|--------------------------------------|
| <i>Saturated FA</i> | | | | | |
| Myristic acid | C14:0 | 7.2 | 2.3 | 2 | |
| Pentadecanoic acid | C15:0 | ND | ND | ND | |
| Palmitic acid | C16:0 | 23.3 | 31.1 | 30.0 | |
| Stearic acid | C18:0 | 5.0 | 2.3 | 25.0 | |
| Arachidic acid | C20:0 | ND | 0.2 | 0.2 | |
| Behenic acid | C22:0 | ND | 0.2 | ND | |
| Others | | 2.0 | 2.9 | 0.8 | |
| Total | | 37.5 | 39 | 58 | |
| <i>Monounsaturated FA</i> | | | | | |
| Palmitoleic acid | C16:1n-7 | 9.7 | ND | 2.0 | |
| Vaccenic acid | C18:1n-7 | ND | 29 | ND | |
| Oleic acid | C18:1n-9 | 16.3 | ND | 37.0 | |
| Gadoleic acid | C20:1n-9 | 3.2 | 0.1 | ND | |
| Erucic acid | C22:1n-9 | 0.8 | ND | ND | |
| Others | | 0.4 | 1.6 | | |
| Total | | 30.4 | 30.7 | 39 | |
| <i>Polyunsaturated FA</i> | | | | | |
| Linoleic acid | C18:2n-6 | 0.7 | 30.1 | 3.0 | |
| α -Linolenic acid | C18:3n-3 | ND | 0.1 | ND | |
| Eicosatetraenoic acid | C20:4n-3 | 1.1 | 0.1 | ND | |
| Arachidonic acid | C20:4n-6 | 0.5 | ND | ND | |
| Eicosapentaenoic acid | C20:5n-3 | 12.5 | ND | ND | |
| Docosapentaenoic acid | C22:5n-3 | 1.4 | ND | ND | |
| Docosahexaenoic acid | C22:6n-3 | 8.6 | ND | ND | |
| Others | | 7.3 | | | |
| Total | | 32.1 | 30.3 | 3 | |

Table II.
Fatty acid composition (fatty acids as percentage of total fatty acids) of sardine oil, margarine and mutton fat

Notes: Fatty acid composition was performed in triplicate at the Regional Laboratory Quality Control and the Repression of Fraud of Oran; FA = fatty acid, ND = non-detected

Glycemia, insulinemia and glycosylated hemoglobin percentage evaluation

Glycemia was measured by strip test (Accu-Chek Active, Germany). The rat insulin enzyme immunoassay may be used to measure insulin in rats (enzyme immunoassay kit; Spi-Bio, Le Bretonneux, France). HbA1c percentage was measured by ion exchange chromatography using an HbA1c microcolumn (Biocon, Germany).

Adipose tissue, serum and urine susceptibility to peroxidation

Lipid peroxidation was estimated by measuring thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) concentrations and expressed in terms of malondialdehyde (MDA) content according to Ohkawa *et al.* (1979). Lipid hydroperoxides (LPOs) and isoprostane (IsoP) concentrations (other markers of lipid peroxidation) were estimated using Cayman's lipid hydroperoxide Assay kit and Cayman's 8-Isoprostane EIA kit, respectively.

Adipose tissue antioxidant enzyme activities

Superoxide dismutase (SOD; EC 1.15.1.1), glutathione peroxidase (GSH-Px; EC 1.11.1.9) and glutathione reductase (G-Red; EC 1.6.4.2) in adipose tissue were evaluated using commercial kits (Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI). Catalase (CAT; EC1.11.1.6) activity was estimated

by Aebi's (1974) method. All enzyme activities were adapted to microplate titration with the microplate titrator IEMS reader MF (Kirial SA).

Statistical analysis

Data are expressed as means and standard deviation values. Statistical evaluation of the data was carried out by STATISTICA (version 5.1, Statsoft, Tulsa, OK). After analysis of variance (ANOVA), the classification of the means was performed using Duncan's (1955) new multiple range tests. The means with different superscript letters were considered significantly different ($p < 0.05$).

Results

Fatty acid composition of sardine oil, margarine and mutton fat

The FA composition of sardine oil showed that SFA, monounsaturated fatty acid (MUFA) and polyunsaturated fatty acid (PUFA) were, respectively, 37.5, 30.4 and 32.1 per cent (Table II). Compared to margarine, sardine oil contained the same proportion in MUFA, while the content in oleic acid was 16.3 per cent, but it was not detected in margarine. SFA % in sardine oil was similar to margarine. Nonetheless, among the AGS cells, total SFA was represented by palmitic acid, 23 per cent in sardine oil and 31 per cent in margarine. PUFAs in margarine were represented by linoleic acid (30.1 per cent). However, n-3 PUFAs were represented mainly by EPA and DHA (12.5 and 8.6 per cent, respectively). SFA % in mutton fat was 58 per cent, with mainly 30 per cent of palmitic acid and 25 per cent of stearic acid. Furthermore, oleic acid represents 37 per cent of MUFA, whereas PUFA was only 3 per cent without EPA and DHA (Table II).

Effect of replacing fats on body weight, food intake and absolute and relative adipose tissue weight

Body weight and food intake were not affected by the origin of dietary fat. The adipose tissue weight and the relative weight were increased by 55 per cent after replacing sardine oil by margarine versus control sardine oil. While, margarine substituted by sardine oil decreased these weights by 30 per cent versus control mutton; nonetheless, they were similar compared to control margarine (Table III).

Effect of replacing fats on lipid parameters and glycemie homeostasis

At the beginning of the experiment, dyslipidemia and hyperglycemia were verified to confirm obesity. The results showed a significant increase in TC $> 3 \text{ mmol L}^{-1}$, TG $> 1.4 \text{ mmol L}^{-1}$ and glycemia $> 12 \text{ mmol L}^{-1}$ in responder rats compared with standard weight of rats reported in our previous publications (Louala *et al.*, 2013; Benyahia-Mostefaoui *et al.*, 2013) (Table IV).

Substituting sardine oil by margarine increased TG values by 11 per cent compared with sardine oil (Day 30) and by 45 per cent compared with sardine oil (Day 60); furthermore, TC and TG were respectively lower (-55 and -44 per cent, respectively) than the mutton fat. However, replacing margarine by sardine oil reduced considerably the TC level (-50 per cent) compared with the mutton fat. This substitution had reduced efficiently triglyceridemia (-62 , -20 and -68 per cent) versus margarine at Day 30, margarine at Day 60 and control mutton fat (Table IV).

The change of fat had no effect on glycemia. However, this value decreased by 16 per cent with the two substitutions compared to mutton fat. Nevertheless, replacement of sardine oil by margarine increased HbA1c percentage ($+14$ and $+24$ per cent, respectively) compared to sardine oil at Day 30 and Day 60, but this value had been similar to control mutton fat. However, after substitution of margarine by sardine oil, HbA1c percentage was reduced

| | Experimental diets | | | Control diets | | | |
|------------------------------|-------------------------|--|---------------------------|--|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| | Sardine oil Day 30 | Substitution by margarine Day 60 | Margarine Day 30 | Substitution by sardine oil Day 60 | Sardine oil | Margarine Day 60 | Mutton fat |
| BW (g) | 380.0 ± 11 ^a | 399.2 ± 19.8 ^a | 401.8 ± 16.6 ^a | 408.3 ± 30.7 ^a | 397.2 ± 11 ^a | 427.6 ± 17.7 ^a | 436 ± 0.8 ^a |
| Food intake (g/day) | 27.5 ± 3.2 ^a | 26.0 ± 5.2 ^a | 25.0 ± 5.1 ^a | 26.0 ± 4.6 ^a | 27.3 ± 0.3 ^a | 27.4 ± 0.1 ^a | 29.5 ± 0.1 ^a |
| Adipose tissue | | | | | | | |
| Absolute weight (g) | 14.8 ± 1.5 ^a | 13.9 ± 6.1 ^{a,b} | 20.1 ± 7.6 ^{a,b} | 11.4 ± 9.2 ^b | 6.3 ± 2.2 ^c | 12.7 ± 4.4 ^{a,b,c} | 16.4 ± 2.4 ^a |
| Relative weight (g/100 g BW) | 3.9 ± 0.5 ^a | 3.5 ± 1.5 ^a | 4.9 ± 1.8 ^a | 2.8 ± 0.2 ^a | 1.59 ± 0.6 ^b | 3 ± 1 ^a | 3.8 ± 0.5 ^a |

Notes: Means with letters (^{a,b,c}) were considered significant; $p < 0.05$, data are shown as the mean ± SD for six values per group; statistical analysis was performed using Duncan's multiple range tests (1955). Sardine oil substituted by margarine versus sardine oil and mutton fat; margarine substituted by sardine oil versus mutton fat and margarine; sardine oil substituted by margarine versus margarine substituted by sardine oil

Table III.
Effect of replacing fats
on body weight (BW),
food intake and
absolute and relative
adipose tissue weights

Table IV.
Effect of replacing fats
on lipids parameters
and glycemic
homeostasis

| | Experimental diets | | | Control diets | | | |
|------------------------------------|--------------------------|--|---------------------------|--|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | Sardine oil Day 30 | Substitution by margarine Day 60 | Margarine Day 30 | Substitution by sardine oil Day 60 | Sardine oil | Margarine Day 60 | Mutton fat |
| TC (mmol.L ⁻¹) | 1.6 ± 0.1 ^b | 1.6 ± 0.2 ^b | 2.8 ± 0.7 ^b | 1.8 ± 0.2 ^b | 1.28 ± 0.3 ^b | 2.84 ± 0.17 ^b | 3.6 ± 0.2 ^a |
| TG (mmol.L ⁻¹) | 0.8 ± 0.03 ^d | 0.9 ± 0.06 ^c | 1.3 ± 0.05 ^b | 0.5 ± 0.03 ^f | 0.49 ± 0.03 ^f | 0.63 ± 0.04 ^e | 1.6 ± 0.03 ^a |
| Glycemia (mmol.L ⁻¹) | 10.8 ± 0.2 ^b | 10.6 ± 0.1 ^b | 10.85 ± 0.23 ^b | 10.6 ± 0.4 ^b | 10.6 ± 0.2 ^b | 10.9 ± 0.3 ^b | 12.6 ± 0.1 ^a |
| HbA1c (%) | 7.4 ± 0.1 ^b | 8.6 ± 1.1 ^{a,b} | 8.0 ± 0.5 ^a | 6.3 ± 0.7 ^c | 6.5 ± 0.1 ^c | 9.9 ± 0.4 ^a | 8 ± 0.8 ^a |
| Insulinemia (ng.mL ⁻¹) | 0.06 ± 0.02 ^c | 0.026 ± 0.01 ^d | 0.12 ± 0.03 ^b | 0.021 ± 0.002 ^d | 0.03 ± 0.01 ^d | 0.06 ± 0.02 ^c | 0.2 ± 0 ^a |

Notes: Means with letters ^(a,b,c,d,e,f) were considered significant: $p < 0.05$; data are shown as the mean ± SD for six values per group; statistical analysis was performed using Duncan's multiple range tests (1955). Sardine oil substituted by margarine versus mutton fat and sardine oil; margarine substituted by sardine oil versus mutton fat and margarine; sardine oil substituted by margarine versus margarine substituted by sardine oil

(−21, −36 and −21 per cent, respectively) compared with margarine at Day 30, margarine at Day 60 and mutton fat. Changing sardine oil by margarine had significantly reduced insulinemia compared with the Sardine oil (Day 30) (−56 per cent) and control mutton fat (−87 per cent). This value decreased too after substitution of margarine by sardine oil (−82, −65 and −89 per cent, respectively) compared to margarine at Day 30, margarine at Day 60 and mutton fat (Table IV).

Effect of replacing fats on lipoperoxidation

Replacing sardine oil by margarine decreased TBARS by 55 per cent and 72 compared with the control sardine oil and mutton fat, respectively, and LPO levels by 60 per cent compared to mutton fat. While, substituting margarine by sardine oil showed a decrease in the TBARS values (−16 and −76 per cent, respectively) versus margarine and mutton fat controls. In addition, LPO contents were decreased by 57 per cent when compared to mutton fat (Table V).

Replacing sardine oil by margarine versus sardine oil increased serum and urinary IsoPs by 37 and 40 per cent, respectively, at Day 30, by 35 and 59 per cent at Day 60 and by 30 compared to mutton fat. In contrast, the substitution of margarine by sardine oil acts considerably on serum and urinary IsoP values compared, respectively, to margarine at Day 30 (−30 and −75 per cent) and Day 60 (−41 and −91 per cent) and compared to control mutton fat (−67 and −91 per cent, respectively) (Table V).

Effect of replacing fats on antioxidant enzyme activities

Substitution of sardine oil by margarine had decreased SOD activity versus sardine oil (Day 60) (−48 per cent) and control mutton fat (−59 per cent), and when it was compared to sardine oil (Day 30), GSH-Px and CAT activities were decreased by 52 and 20 per cent, respectively. In contrast, GSH-Red and CAT activities were enhanced by 80 and 55 per cent, respectively, compared to control mutton fat (Table VI).

When margarine was replaced by sardine oil, GSH-Red activity was +45, +51 and +79 per cent higher than margarine at Day 30, margarine at Day 60 and mutton fat, respectively. GSH-Px and CAT activities were also increased by 44 per cent compared to control margarine and by 50 per cent compared to mutton fat (Table VI).

Discussion

The experimental model of nutritional obesity that is widely used and particularly suitable has been chosen to elucidate some mechanisms of lipid metabolism that contribute to the development of CV complications associated with obesity. Thereby, in our experimental design, obesity in rats was induced by feeding a high-mutton-fat diet, characterized by its high saturated fat (58 per cent), including 30 per cent palmitic acid. The first visible consequence of this hyperlipidic diet is excessive fat accumulation and a significant increase in body weight of rats compared with those fed the normal diet (Louala *et al.*, 2013; Benyahia-Mostefaoui *et al.*, 2013).

Mutton fat had caused in all rats, dyslipidemia and hyperglycemia, as compared with our previous control values (Louala *et al.*, 2013; Benyahia-Mostefaoui *et al.*, 2013). Our results are in agreement with the study of Grundy (2004), which reported that the high fat diet-induced dyslipidemia may be due to the enhanced hepatic TG content due to the elevated influx of excess nonessential FAs into the liver. Indeed, in rats, the intake of hypercaloric diet induced obesity by increasing lipid storage, which was essentially directed to the adipose tissue, and an increase in the size of adipocytes (Bergouignan *et al.*, 2010).

The type of consumed dietary fat plays an important role. Therefore, a potentially useful strategy to reduce cardiometabolic risk is modification quality in diets. This is confirmed by

Table V.
Effect of replacing fats
on lipid peroxidation

| | Experimental diets | | | Control diets | | | |
|------------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|--|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | Sardine oil Day 30 | Substitution by margarine Day 60 | Margarine d 30 | Substitution by Sardine oil d 60 | Sardine oil | Margarine d 60 | Mutton fat |
| <i>Adipose tissue</i> | | | | | | | |
| TBARS (mmol.g ⁻¹) | 27.6 ± 3.0 ^c | 23.6 ± 4.7 ^{c,d} | 25.9 ± 2.3 ^c | 21.2 ± 0.4 ^d | 52.6 ± 2.3 ^b | 25.1 ± 0.2 ^c | 87.4 ± 1.4 ^a |
| LPO (μmol.g ⁻¹) | 34.1 ± 0.2 ^b | 19.1 ± 1.5 ^c | 15.5 ± 2.1 ^c | 20.3 ± 0.1 ^c | 21.3 ± 0.8 ^c | 19.3 ± 0.1 ^c | 47.4 ± 1.1 ^a |
| Serum IsoPs (ng.mL ⁻¹) | 298 ± 87.6 ^b | 474 ± 139.3 ^a | 321 ± 23.2 ^b | 222.8 ± 33.1 ^c | 306 ± 20.5 ^b | 377.3 ± 8.3 ^b | 680.4 ± 71.6 ^a |
| Urine IsoPs (ng.mL ⁻¹) | 11.5 ± 4.3 ^c | 19.2 ± 4.8 ^b | 9.3 ± 1.0 ^c | 2.3 ± 0.2 ^e | 7.9 ± 0.3 ^a | 25.1 ± 0.03 ^b | 27.5 ± 0.7 ^a |

Notes: Means with letters (^{a,b,c,d,e}) were considered significant; $p < 0.05$; data are shown as the mean ± SD for six values per group; statistical analysis was performed using the Duncan's multiple range tests (1955). Sardine oil substituted by margarine versus mutton fat and sardine oil; margarine substituted by sardine oil versus mutton fat and margarine; sardine oil substituted by margarine versus margarine substituted by sardine oil

| | Experimental diets | | | Control diets | | | |
|---|-------------------------|--|---------------------------|--|----------------------------|----------------------------|-------------------------|
| | Sardine oil Day 30 | Substitution by margarine Day 60 | Margarine Day 30 | Substitution by sardine oil Day 60 | Sardine oil | Margarine Day 60 | Mutton fat |
| SOD (U.mL ⁻¹) | 3.3 ± 1.1 ^e | 7.3 ± 0.5 ^d | 16.8 ± 0.1 ^a | 14.9 ± 0.1 ^b | 14.2 ± 0.4 ^c | 13.5 ± 1.2 ^{b,c} | 18 ± 0.1 ^a |
| GSH-Red (nmol.min ⁻¹ .mL ⁻¹) | 191.2 ± 45 ^b | 356.5 ± 43.2 ^a | 191 ± 43.2 ^b | 345.1 ± 25.2 ^a | 294.5 ± 92.3 ^a | 168.1 ± 21.6 ^b | 71.3 ± 7.2 ^c |
| GSSH-Px (nmol.min ⁻¹ .mL ⁻¹) | 343.8 ± 18 ^a | 165.5 ± 90 ^b | 140 ± 54 ^b | 114.6 ± 18 ^b | 216.4 ± 90 ^b | 63.7 ± 18 ^c | 118.4 ± 27 ^b |
| CAT (U.mg ⁻¹ .min ⁻¹) | 0.2 ± 0.01 ^a | 0.16 ± 0.02 ^b | 0.2 ± 0.0006 ^a | 0.18 ± 0.01 ^b | 0.16 ± 0.01 ^{b,c} | 0.17 ± 0.01 ^{b,c} | 0.09 ± 0.0 ^d |

Notes: Means with letters (^{a,b,c,d,e}) were considered significant; $p < 0.05$; data are shown as the mean ± SD for six values per group; statistical analysis was performed using Duncan's multiple range tests (1955). Sardine oil substituted by margarine versus mutton fat and sardine oil; margarine substituted by sardine oil versus mutton fat and margarine; sardine oil substituted by margarine versus margarine substituted by sardine oil

Table VI.
Effect of replacing fats
on adipose tissue
antioxidant enzyme
activities

the results of a recent systematic review showing that the partial replacement of saturated fat with unsaturated fats may reduce the risk of CVD (Morrison *et al.*, 2015).

A significant increase was observed in adipose tissue weight after substitution of sardine oil by margarine, suggesting an increase of lipogenesis and/or an increase in lipolysis, thus inducing an increase of adipocytes. A diet rich in n-3 PUFA may decrease arachidonic acid (AA) content in membrane phospholipids (PLs) of adipose tissue. So, sardine oil consumption rich in n-3 PUFA may affect the proliferation and maturation of adipocytes by the alteration of the composition of membrane PLs with consequent changes in the biosynthesis of eicosanoids derived from AA (Lefils *et al.*, 2010).

The consumption of margarine induced after two months, a hypercholesterolemic effect compared to sardine oil, but these concentrations remained lower compared to the mutton fat. The FA composition of mutton fat showed a very high content of SFA compared with MUFA (Table II). Some authors have shown a relationship between the consumption of SFA and the cholesterol homeostasis. SFA decreased the levels of lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), enzyme responsible for lipoprotein esterification, which would favor an adverse effect in terms of cholesterol reverse transport (Berard *et al.*, 2004). However, in margarine, MUFA and SFA represent, respectively, 30.7 and 39 per cent; indeed, the level of simultaneous intake of linoleic acid (which represents 30 per cent in margarine) is also involved, canceling the cholesterol-lowering effect of palmitic acid when linoleic acid intake exceeds 5-6 per cent of total energy intake. Another mechanism that could explain this hypocholesterolemic effect of margarine compared to mutton fat is that margarine is rich in sterols (Souci *et al.*, 2000).

Compared with the mutton fat, sardine oil and margarine and their substitutions reduced hypercholesterolemia significantly (twofold on average), and this could be explained by the fact that lipid utilization is probably related with sardine oil and margarine FA composition.

The substitution of margarine by sardine oil compared to controls margarine and mutton fat had a considerable effect on hypercholesterolemia. Sardine oil compared to margarine attenuated more favorably hypertriglyceridemia observed at Day 0 ($TG < 1.4 \text{ mmol.L}^{-1}$); this effect is most striking when margarine is replaced by sardine oil (threefold less).

The cholesterol-lowering effect of sardine oil may be due to a predominance of high MUFA, PUFA and oleic acid. It can be suggested that sardine oil led to a decrease in cholesterol absorption from the intestine and may have the ability to inhibit the intestinal absorption of bile acids and neutral steroids and to enhance hepatic cholesterol 7 α -hydroxylase activity. Indeed, LCAT activity is enhanced in the presence of n-3 PUFA provided by sardine oil, improving the metabolic pathway of cholesterol (Boukhari Ahmed Daij *et al.*, 2013).

The anti-obesity effect of n-3 PUFA may result, at least in part, in increasing fat catabolism and decreasing lipogenesis in adipocytes (Todorovic and Hodson, 2016). Fish has been the traditional source to obtain omega-3 enriched oil and concentrates, although alternative sources such as marine microorganisms have been proposed recently (Haimeur *et al.*, 2012). The other possible explanation for this discrepancy between the lipids administered to the obese rats could be attributed to their high cholesterol content in mutton fat compared to sardine oil and margarine (Souci *et al.*, 2000), but plasma cholesterol is not an absolute risk factor (it depends on the food environment) or a risk marker because it ignores lipoproteins (Upadhyay, 2015).

Substitution of margarine by sardine oil reduced better TG levels than the substitution of sardine oil by margarine. Despite the percentage of 37 per cent of SFA found in sardine oil, this oil consists of 62 per cent MUFA and PUFA, and this composition attributed to sardine oil's good absorption ability and ensures good digestibility. We found a more pronounced

effect of sardine oil in the treatment of hyperlipidemia and, potentially, the prevention of obesity compared to margarine, which refers to endogenous bioactive mediators biosynthesized from major omega-3 FA, EPA and DHA, resolvin and protectin.

On the other hand, cholesterolemia decreased with margarine compared with the control mutton fat due to the presence of linoleic acid (30 per cent), while it is significantly reduced (tenfold less) in the mutton fat (3 per cent). Linoleic acid is an essential FA and serves as a precursor for the biosynthesis of AA. Moreover, AA has a cholesterol-lowering effect (Hegsted *et al.*, 1965). So, in mutton, SFAs raise LDL cholesterol, especially as linoleic acid intake is low.

However, the substitution of sardine oil by margarine increased TG levels; this was explained by the alteration of the adipose tissue in obesity observed in the dynamic change between the secretion and the use of FA and automatically an increase in storage of lipids as TG. Major SFAs present in margarine were myristic, palmitic and stearic acids, but the most important dairy SFA present in margarine is palmitic acid, which regulates negatively LDL receptor formation. Consequently, LDL uptake maybe reduced, leading to high TC concentrations. Our results are in agreement with the study of Ohlsson (2010), who showed that palmitic acid increased LDL-C. SFAs raise LDL as much as trans FA, but they lower HDL (Mozaffarian *et al.*, 2004). Myristic acid is the most hypercholesterolemic SFA. The effect of different long-chain SFAs is heterogeneous (German and Dillard, 2004). Myristic and palmitic acids have very similar effects on cholesterol, while stearic acid is less hypercholesterolemic, or is not when dietary cholesterol intake is simultaneously low (Ohlsson, 2010). The replacement of SFA or trans FA with PUFA decreased plasma cholesterol, especially LDL-C, and was associated with a reduced risk of CVD (Ohlsson, 2010).

Sardine oil and margarine and their substitutions act similar on glycemia (<10 mmol. L^{-1}). Nevertheless, the two substitutions improved it compared with the basal values of mutton fat consumption (>12 mmol. L^{-1}). Insulin regulates glucose homeostasis at several levels and decreased the hydrolysis of TG, which decreased the secretion of free FA from adipose tissue, so accumulation of visceral adipose tissue accelerates the flow of free FA, which contributes to secretion of very low-density lipoprotein particles that are responsible for hypertriglyceridemia (Estadella *et al.*, 2013). Replacing margarine by sardine oil did not influence glycemia but reduced insulinemia and HbA1c percentage compared to margarine and mutton fat controls, suggesting an improvement in the glycemetic balance. With sardine oil, MUFAs were fivefold lower than in the control mutton fat, suggesting that MUFAs appear to improve insulin sensitivity in contrast to SFA (Smaoui *et al.*, 2006). The reduction of blood glucose and HbA1c percentage, reference change value markers, demonstrates the sardine functional properties (Affane *et al.*, 2016) and sardine fillet (Boukhari Ahmed Daij *et al.*, 2013).

In contrast, changing sardine oil with margarine increased HbA1c percentage compared to sardine oil (this parameter is greater during diabetes mellitus, which represents a risk factor for heart attacks and fatal strokes (Benaicheta *et al.*, 2015). This surprising result suggests the unfavorable effect of margarine, although it mitigates this percentage when compared to mutton fat. So, hyperglycemic conditions and oxidative stress accelerate the generation of advanced glycation end products, a complex group of compounds that derives from reactions between reducing sugars and amino residues present in proteins, lipids and nucleic acids, mediating the complications of obesity (Piperi *et al.*, 2012). Studies of Yilmaz *et al.* (2007) and Charradi *et al.* (2013) confirmed that obesity is strongly associated with systemic oxidative stress in humans and animals (Fernández-Sánchez *et al.*, 2011).

The hypotriglyceridemia and the amelioration of cholesterolemia noted with the consumption of sardine oil, margarine and their substitutions compared with control mutton fat may contribute to the improvement in the oxidant–antioxidant balance. Mutton fat caused a significant increase in lipid peroxidation by a decrease in enzymatic defense. Nevertheless, some authors showed in rats that high-fat diet affected GSH-Px and SOD activities, without affecting CAT (Charradi *et al.*, 2013).

Substitution of margarine by sardine oil compared to margarine and control mutton fat acts positively by decreasing the liperoxidation, suggesting that this reduction was due to the bioavailability of free FA; so, sardine oil rich in bioactive compounds, especially EPA and DHA (Table II), can limit the production of ROS by stimulating enzymatic antioxidant defense.

However, an increase of TBARS was observed after two months of sardine oil consumption, and this result is in accordance with the study of Boukhari Ahmed Daij *et al.* (2013) that demonstrated an increase in TBARS concentrations with sardine oil. In fact, PUFAs are targets of lipid peroxidation; a variety of lipid by-products are produced as a consequence of lipid peroxidation, some of which can exert adverse and/or beneficial biological effects. In fact, nutritionally important PUFAs mediate some of their bioactivities through the formation of oxygenated metabolites catalyzed by non-enzymatic lipid peroxidation reactions (Catalá, 2013). Wijesundera *et al.* (2012) have studied the positional distribution of FA in TG of several fish oils. They have shown that most PUFAs are linked to the sn-2 position of the glycerol backbone in TG of several fish oils and conferred them a higher stability against the oxidation.

On the other hand, replacing sardine oil by margarine compared to control sardine oil decreased TBARS; we can suggest that MUFAs of margarine are associated with lower CV risk, regardless of the level of total fat intake. Nevertheless, serum and urine IsoPs remained higher with margarine. IsoPs result from direct attack of ROS on AA from PLs, followed by release by a phospholipase. IsoP, currently the best marker of oxidative stress and plasma concentration, has even been evoked as a potential marker of CV risk, and quantifying the IsoPs in plasma or urine is an accurate and reliable index.

Replacing sardine oil by margarine compared to control sardine oil decreased specifically some antioxidant enzymes, suggesting an increase of oxidative stress. These results were in accordance with those of Dhibi *et al.* (2011), who reported an increase of liperoxidation in rats fed with trans FA. The adverse effects of industrial trans FA generated by hydrogenation in margarine have been clearly shown to be associated with the increased risk of CV disease (Iqbal, 2014). So, changes in FA profile in membrane PL can modify membrane fluidity of cells, which can affect the three-dimensional structure of membrane proteins and thereby affect their functions (Siener *et al.*, 2010).

Conclusion

Our results demonstrate that in rats, the substitution of margarine by sardine oil should correct dyslipidemia and attenuates the radical attack by enhancing enzymatic antioxidant defense. However, when sardine oil was replaced by margarine, cholesterolemia and triglyceridemia do not change but enhance HbA1c percentage and could become a risk marker of diabetes. This suggests the negative impact that a fat produced technologically may have.

Thus, it seems that it is best to reduce margarine consumption or it would be better to improve the quality of margarine by reducing its content of SFA and trans FA, as recommended by many health organizations.

References

- Aebi, H. (1974), "Catalase", in Berg Meyer, H. (Ed.), *Methods of Enzymatic Analysis*, Verlag Chemie, Weinheim, pp. 673-684.
- Affane, F., Boukhari Benahmed Daidj, N., Louala, S., Munezero, A.N. and Lamri-Senhadj, M.Y. (2016), "Effets d'un régime obésogène enrichi en coproduits de sardine sur les facteurs de risque pro-athérogènes, chez le rat Wistar", *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, Vol. 65 No. 3, pp. 214-218.
- Ailhaud, G. (2008), "Apports lipidiques et prise de poids: aspects qualitatifs", *Oilseeds and Fats, Crops and Lipids*, Vol. 15 No. 1, pp. 37-40.
- Basedevant, A. (2006), "L'obésité: origine et conséquences d'une épidémie", *Comptes Rendus Biologies*, Vol. 329 No. 8, pp. 562-569.
- Benaicheta, N., Labbaci, F.Z., Bouchenak, M. and Boukourt, F.O. (2015), "Effect of sardine proteins on hyperglycaemia, hyperlipidaemia and lecithin: cholesterol acyltransferase activity, in high-fat diet-induced type 2 diabetic rats", *British Journal of Nutrition*, Vol. 115 No. 1, pp. 6-13.
- Benyahia-Mostefaoui, A., Louala, S. and Lamri-Senhadj, M. (2013), "Milk fat decreases inflammation biomarkers and ameliorates oxidative status in hypercholesterolemic rats", *Nutrition and Food Science*, Vol. 43 No. 5, pp. 475-482.
- Berard, A.M., Dabadie, H., Palos-Pinto, A., Dumon, M.F. and Darmon, M. (2004), "Reduction of dietary saturated fatty acids correlates with increased plasma lecithin cholesterol acyltransferase activity in humans", *European Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 58 No. 6, pp. 881-887.
- Bergouignan, A., Blanc, S. and Simon, C. (2010), "Calories and obesity: quantity or quality?", *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, Vol. 45 No. 4, pp. 180-189.
- Boukhari Ahmed Daij, N., Taleb-Senouci, D., Chabane, F.Z., Besbes, M. and Lamri-Senhadj, M.Y. (2013), "L'huile des co-produits de poisson corrige la dyslipidémie, améliore le transport inverse du cholestérol et stimule l'activité de la paraoxonase-1 chez le rat obèse", *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, Vol. 62 No. 3, pp. 149-154.
- Catalá, A. (2013), "Five decades with polyunsaturated fatty acids: chemical synthesis, enzymatic formation, lipid peroxidation and its biological effects", *Journal of Lipids*.
- Charradi, K., Elkahoui, S., Limam, F. and Aouani, E. (2013), "High-fat diet induced an oxidative stress in white adipose tissue and disturbed plasma transition metals in rat: prevention by grape seed and skin extract", *Journal of Physiology Science*, Vol. 63 No. 6, pp. 445-455.
- Council of European Communities (1987), "Council instructions about the protection of living animals used in scientific investigations", *Official Journal European Communities (JO 86/609/CEE)*, Vol. L358, pp. 1-28, *Corrigendum Official Journal*, Vol. L117, 5 May.
- Dhibi, M., Brahmi, F., Mnari, A., Houas, Z., Chargui, I., Bchir, L., Gazzah, N., Alsaif, M.A. and Hammami, M. (2011), "The intake of high fat diet with different trans fatty acid levels differentially induces oxidative stress and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats", *Nutrition and Metabolism*, Vol. 8 No. 1, p. 65.
- Dorfman, S.E., Laurent, D., Gounarides, J.S., Li, X., Mullarkey, T.L., Rocheford, E.C., Sari-Sarraf, F., Hirsch, E.A., Hughes, T.E. and Commerford, S.R. (2009), "Metabolic implications of dietary trans-fatty acids", *Obesity (Silver Spring)*, Vol. 17 No. 6, pp. 1200-1207.
- Duncan, D.B. (1955), "Multiple range and multiple F-tests", *Biometrics*, Vol. 11 No. 1, pp. 1-42.
- Estadella, D., Da Penha Oller do Nascimento, C.M., Oyama, L.M., Ribeiro, E.B., Dâmaso, A.R. and De Piano, A. (2013), "Lipotoxicity: effects of dietary saturated and transfatty acids", *Mediators of Inflammation*.
- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, Á., Esquivel-Chirino, C., Durante-Montiel, I., Sánchez-Rivera, G., Valadez-Vega, C. and Morales-González, J.A. (2011), "Inflammation, oxidative stress, and obesity", *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 12 No. 5, pp. 3117-3132.

- German, J.B. and Dillard, C.J. (2004), "Saturated fats: what dietary intake?", *The American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 80 No. 3, pp. 550-559.
- Grundy, S.M. (2004), "Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 89 No. 6, pp. 2595-2600.
- Guillaume, J., Kaushik, S., Bergot, P. and Metailler, R. (1999), "Fabrication des farines de poisson et contrôle de qualité: principales matières premières d'origine animale", in INRA (Ed.), *Nutrition et Alimentation des Poissons et Crustacés*, pp. 346-351.
- Haimeur, A., Ulmann, L., Mimouni, V., Guéno, F., Pineau-Vincent, F. and Meskini Tremblin, G. (2012), "The role of *Odontella aurita*, a marine diatom rich in EPA, as a dietary supplement in dyslipidemia, platelet function and oxidative stress in high-fat fed rats", *Lipids Health Disease*, Vol. 11, p. 147.
- Hegsted, D.M., McGrancy, R.B., Myers, M.L. and Stare, F.M. (1965), "Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man", *The American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 17 No. 5, pp. 281-295.
- Iqbal, M.P. (2014), "Trans fatty acids – A risk factor for cardiovascular disease", *Pakistan Journal of Medical Sciences*, Vol. 30 No. 1, pp. 194-197.
- Lee, J.H. (2013), "Polyunsaturated fatty acids in children", *Pediatric Gastroenterology Hepatology & Nutrition*, Vol. 16 No. 3, pp. 153-161.
- Lefils, J., Géloën, A., Vidal, H., Lagarde, M. and Bernoud-Hubac, N. (2010), "Dietary DHA: time course of tissue uptake and effects on cytokine secretion in mice", *The British Journal of Nutrition*, Vol. 104 No. 9, pp. 1304-1312.
- Louala, S., Benyahia-Mostefaoui, A. and Lamri-Senhadj, M.Y. (2013), "La restriction énergétique réduit le stress oxydant de l'aorte et du cœur et corrige le risque athérogène chez le rat rendu obèse", *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, Vol. 62 No. 3, pp. 155-160.
- Morrison, M.C., Mulder, P., Stavro, P.M., Suárez, M., Arola-Arnal, A., Van Duyvenvoorde, W., Kooistra, T., Wielinga, P.Y. and Kleemann, R. (2015), "Replacement of dietary saturated fat by PUFA-Rich pumpkin seed oil attenuates non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis development, with additional health effects of virgin over refined oil", *PLoS One*, Vol. 10 No. 9.
- Mozaffarian, D., Pischon, T., Hankinson, S.E., Rifai, N., Joshipura, K., Willett, W.C. and Rimm, E.B. (2004), "Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women", *The American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 79 No. 4, pp. 606-612.
- Odegaard, A.O. and Pereira, M.A. (2006), "Trans fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes", *Nutrition Reviews*, Vol. 64 No. 8, pp. 364-372.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979), "Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction", *Analytical Biochemistry*, Vol. 95 No. 2, pp. 351-358.
- Ohlsson, L. (2010), "Dairy products and plasma cholesterol levels", *Food and Nutrition Research*, Vol. 54, p. 5124.
- Piperi, C., Adamopoulos, C., Dalagiorgou, G., Diamanti Kandarakis, E. and Papavassiliou, A.G. (2012), "Crosstalk between advanced glycation and endoplasmic reticulum stress: emerging therapeutic targeting for metabolic diseases", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 97 No. 7, pp. 2231-2242.
- Reichman, T.W., Therapondos, G., Serrano, M.S., Seal, J., Evers-Meltzer, R., Bohorquez, H., Cohen, A., Carmody, I., Ahmed, E., Bruce, D. and Loss, G.E. (2015), "Weighing the risk: obesity and outcomes following liver transplantation", *World Journal of Hepatology*, Vol. 7 No. 11, pp. 1484-1493.
- Savini, I., Catani, M. V., Evangelista, D., Gasperi, V. and Avigliano, L. (2013), "Obesity associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state", *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 14 No. 5, pp. 10497-10538.

-
- Scrinis, G. (2014), "Hydrogenation margarine, butter, and the trans-fats fiasco", *World Nutrition*, Vol. 5 No. 1, pp. 33-63.
- Segura, J. and Ruilope, L.M. (2007), "Obesity, essential hypertension and renin-angiotensin system", *Public Health Nutrition*, Vol. 10 No. 10, pp. 1151-1155.
- Siener, R., Alteheld, B., Terjung, B., Junghans, B., Bitterlich, N., Stehle, P. and Metzner, C. (2010), "Change in the fatty acid pattern of erythrocyte membrane phospholipids after oral supplementation of specific fatty acids in patients with gastrointestinal diseases", *European Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 64 No. 4, pp. 410-418.
- Smaoui, M., Hammani, S., Attia, N., Chaaba, R., Abid, N., Kilani, N., Kchaou, H., Mahjoub, S., Abid, M. and Hammami, M. (2006), "Modulation of plasma cholesteryl ester transfer protein activity by unsaturated fatty acids in Tunisian type 2 diabetic women", *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, Vol. 16 No. 1, pp. 44-53.
- Souci, S.W., Fachmann, W. and Kraut, H. (2000), *La Composition des Aliments – Tableaux des Valeurs Nutritives*, 6th ed., Medpharm Scientific Publishers.
- Todorovic, M. and Hodson, L. (2016), "The effect of marine derived n-3 fatty acids on adipose tissue metabolism and function", *Journal of Clinical Medicine*, Vol. 5 No. 1, p. 3.
- Upadhyay, R.K. (2015), "Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders", *Journal of Lipids*.
- Wijesundera, C., Ceccato, C., Watkins, P., Fagan, P., Fraser, B., Thienthong, N. and Perlmutter, P. (2012), "Docosahexaenoic acid is more stable to oxidation when located at the sn-2 position of triacylglycerol compared to sn-1(3)", *Journal of the American Oil Chemists' Society*, Vol. 85 No. 6, pp. 543-548.
- Yilmaz, F.M., Yilmaz, G., Erdeve, S.S., Dallar, Y., Topkaya, B.C. and Yucel, D. (2007), "Serum sialic acid, hs-CRP and oxidative stress in obese children", *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, Vol. 20 No. 2, pp. 205-210.
- Zock, P.L. and Katan, M.B. (1997), "Butter, margarine and serum lipoproteins", *Atherosclerosis*, Vol. 131 No. 1, pp. 7-16.

Further reading

- Tschop, M. and Heiman, M.L. (2001), "Rodent obesity models: an overview", *Experimental and Clinical Endocrinology Diabetes*, Vol. 109 No. 6, pp. 307-319.

Corresponding author

Sherazed Hamza-Reguig can be contacted at: hamzareguig.sherazed@edu.univ-oran1.dz

For instructions on how to order reprints of this article, please visit our website:

www.emeraldgrouppublishing.com/licensing/reprints.htm

Or contact us for further details: permissions@emeraldinsight.com

Abstract

The aim of this work is to explore in obese rat, the potential effects of replacing margarine (industrial product) by sardine oil (extracted by baking) and *vice versa* on the body weight (BW), energy balance markers and on cardio-metabolic and oxidative disorders associated with obesity, and to see which of these substitutions would best potentiate these metabolic disorders. The individual effects of each fat on the risk markers associated with obesity are also investigated in parallel.

Obesity is induced by a high fat diet (HFD), in male rats, aged 5 weeks and weighing 120 ± 10 g. The responder rats ($n = 36$) are then divided into 6 homogeneous groups: Four groups consume 20% of sardine oil or margarine for 1 month (SO d30 and Mg d30) or 2 months (SO d60 and Mg d60); the 5th and 6th group are subject to a replacement phase : the SO-Mg group consumes sardine oil the first month then margarine the 2nd month, while the Mg-SO group consumes margarine the 1st month then sardine oil the 2nd month. A normoponderal group consumes a normolipidic diet for 2 months and serves as a control. After 1 month (day 30) or 2 months (day 60) of nutritional experimentation, the animals were sacrificed.

The results show that after 2 months of consumption of sardine oil and margarine and their substitutions have no effect on BW and food consumption when the four obese groups (SO d60, Mg d60, SO-Mg and Mg-SO) are compared between them. In contrast, compared to the control, their BW was enhanced (+18%) and this increase was concomitant with that of adipose tissue in Mg d60 (+74%), SO d60 (+48%), SO-Mg (+76%) and Mg-SO (+71%). The levels of ghrelin and resistin were increased respectively, in Mg d60 (+ 50%, + 24%), SO d60 (+ 26%, + 34%), SO-Mg (56%, + 38%). and Mg-SO (+ 32%, + 22%) groups compared to control values, while adiponectin was reduced similarly in the four groups (-58%). The study of the oils individual effect shows that after 2 months of consumption, margarine increased cholesterolemia (+34%) in obese rats compared to control, while it was similar with sardine oil. When the replacements were compared to their respective controls, the cholesterolemia was similar in SO-Mg vs SO d30 and SO d60, whereas in the Mg-SO group, this value was reduced compared to Mg d30 (-34%) and Mg d60 (-36%). On the other hand, no significant difference was found when the both substitutions were compared with control group. Triglyceridemia was lower in Mg d60 (-25%) and HS d60 (-41%) compared to that of the control, this reduction is concomitant with the reduction of triacyl glycerol (TAG) of low density lipoproteins (VLDL, LDL-HDL₁) and high density lipoproteins (HDL₂) ($P < 0.05$). No difference was found between SO-Mg and the control, whereas hypotriglyceridemia was noted in Mg-SO (-40%). The evaluation of glycemic balance shows that glycemia was similarly elevated in all obese groups (+23%) as well as glycated hemoglobin (HbA1c), insulinemia and the HOMA-IR index in Mg d60 (+75%, +83%, +83%), SO d60 (+61%, +64%, +66%), SO-Mg (+71%, +60%, +61%) and Mg-SO (+60%, +51%, +52%) compared to the control. An increase in pro-oxidant markers, thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), serum and tissue hydroperoxides (LPO), lipoproteins TBARS (VLDL, LDL-HDL₁, HDL₂), serum and urinary IsoPs as well as the tissue carbonyls (muscle, heart, brain and aorta) in groups SO d60 and Mg d60 compared to the control ($P < 0.05$) was observed. When replacements are considered, substitution of margarine by sardine oil significantly reduced oxidative stress by reducing lipid peroxidation and protein oxidation markers ($P < 0.05$), including serum and tissue TBARS, LPO (heart, brain and aorta), carbonyls (serum and muscle) and serum and urinary IsoPs. On the other hand, when margarine replaces sardine oil, it induced an increase LPO, TBARS (serum, lipoprotein and tissues) and IsoPs as well as tissue carbonyls (muscle, heart, brain and aorta) compared with control ($P < 0.05$). This high lipoperoxidation with margarine is concomitant with the decrease in antioxidant enzymatic defense. In fact, a reduction in the activity of glutathione peroxidase (GSH-Px) in erythrocyte and tissues, glutathione reductase (GSSH-Red) in some tissues (liver, adipose tissue, muscle, brain and aorta), catalase (CAT) (muscle and heart), and lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) and paraoxonase (PON)1 serum and PON1-HDL₂ and PON1-HDL₃ activities were concomitant with serum antioxidant capacity reduction. Conversely, with sardine oil, enzymatic antioxidant defense system seems to act more efficiently since, the activities of some antioxidant enzymes (erythrocytes and tissues) were increased ($P < 0.05$), compared with the control group (SOD (adipose tissue, muscle, brain and aorta), GSSH-Red and GSH-Px (in all tissues) and CAT (muscle, heart, brain)). This lipoperoxidation reduction could be the result of a significant modification of the cellular redox status in favor of the endogenous antioxidants (albumin, uric acid and iron).

In conclusion, in obese rat, margarine after 2 months, induced hypercholesterolemia but when it replaces sardine oil, attenuated it and induced a triglyceridemia comparable to that of the control; however, it does not improve glucidic and oxidative disorders. On the other hand, sardine oil compared to margarine or when replaces it, seems to have better effects on the cardio-metabolic risk by reducing adiposity with better regulation of the energy balance, by reducing atherogenic dyslipidemia, glucidic disorders and oxidative stress, effectively stimulating the antioxidant defense system.

Key words: Rat, obesity, margarine, sardine oil, energy balance, Dyslipidemia, glycemic balance, oxidative stress.

Résumé

L'objectif de ce travail est d'explorer chez le rat obèse, les effets potentiels du remplacement de la margarine (produit industriel) par l'huile de sardine (extraite par cuisson) et *vice-versa* sur le poids corporel (PC), les marqueurs de la balance énergétique et les désordres cardio-métaboliques et oxydatifs associés à l'obésité, et de voir laquelle de ces substitutions potentialiserait au mieux ces désordres métaboliques. Les effets propres de chaque graisse sur les marqueurs de risque associés à l'obésité sont aussi investigués parallèlement.

L'obésité est induite par un régime hyperlipidique (HL), chez des rats mâles, âgés de 5 semaines et pesant 120 ± 10 g. Les rats répondeurs ($n=36$) sont ensuite divisés en 6 groupes homogènes : 4 groupes consomment chacun 20% d'huile de sardine ou de margarine pendant 1 mois (HS j30 et Mg j30) ou 2 mois (HS j60 et Mg j60) ; le 5^{ème} et 6^{ème} groupe sont soumis à une phase de remplacement : le groupe HS-Mg consomme l'huile de sardine le 1^{er} mois puis la margarine le 2^{ème} mois, alors que le groupe Mg-HS consomme la margarine le 1^{er} mois puis l'huile de sardine le 2^{ème} mois. Un groupe normopondéral consomme un régime normolipidique durant 2 mois et sert de témoin. Après 1 mois (j30) ou 2 mois (j60) d'expérimentation nutritionnelle, les animaux sont sacrifiés.

Les résultats montrent que l'huile de sardine et la margarine après 2 mois de consommation et leurs substitutions n'ont aucun effet sur le PC et la nourriture ingérée lorsque les 4 groupes obèses (HS j60, Mg j60, HS-Mg et Mg-HS) sont comparés entre eux. En revanche, par rapport au témoin, leurs PC est élevé (+18%) et cette augmentation est concomitante avec celle du tissu adipeux chez Mg j60 (+74%), HS j60 (+48%), HS-Mg (+76%) et Mg-HS (+71%). Les teneurs de la ghréline et la résistine sont augmentées respectivement, chez les groupes Mg j60 (+50%, +24%), HS j60 (+26%, +34%), HS-Mg (56%, +38%) et Mg-HS (+32%, +22%) comparées aux valeurs des témoins, alors que l'adiponectine est réduite de façon similaire chez les 4 groupes (-58%). L'étude de l'effet individuel des huiles montre qu'après 2 mois de consommation, la margarine augmente la cholestérolémie (+34%) chez les obèses comparés aux témoins, alors qu'elle est similaire avec l'huile de sardine. Lorsque les remplacements sont comparés à leurs contrôles respectifs, la cholestérolémie est identique chez HS-Mg vs HS j30 et HS j60, alors que chez le groupe Mg-HS, cette valeur est réduite par rapport à Mg j30 (-34%) et Mg j60 (-36%). En revanche, aucune différence significative n'est trouvée lorsque les 2 substitutions sont comparées au témoin. La triglycéridémie est plus faible chez Mg j60 (-25%) et HS j60 (-41%) comparée à celle du témoin, cette diminution est concomitante avec la réduction des triglycérides (TG) des lipoprotéines de basse densité (VLDL, LDL-HDL₁) et de haute densité (HDL₂) ($P < 0,05$). Aucune différence n'est retrouvée entre HS-Mg et le témoin, alors qu'une hypotriglycéridémie est notée chez Mg-HS (-40%). L'évaluation de l'homéostasie glucidique montre que la glycémie est élevée similairement chez tous les groupes obèses (+23%) ainsi que l'hémoglobine glyquée (HbA1c), l'insulinémie et l'indice de HOMA-IR chez Mg j60 (+75%, +83%, +83%), HS j60 (+61%, +64%, +66%), HS-Mg (+71%, +60%, +61%) et Mg-HS (+60%, +51%, +52%) comparés au témoin. Une augmentation des marqueurs pro-oxydants, à savoir les substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS), les hydroperoxydes (LPO) sériques et tissulaires, les TBARS des lipoprotéines (VLDL, LDL-HDL₁, HDL₂), les IsoPs sériques et urinaires ainsi que les carbonyles tissulaires (muscle, cœur, cerveau et aorte) chez les groupes HS j60 et Mg j60 par rapport au témoin ($P < 0,05$) est observée. Lorsque les remplacements sont considérés, la substitution de la margarine par l'huile de sardine, atténue significativement le stress oxydant en réduisant, les marqueurs de la peroxydation lipidique et l'oxydation protéique ($P < 0,05$), notamment les TBARS sériques et tissulaires, les LPO du cœur, cerveau et aorte, les carbonyles sériques et musculaires et les IsoPs sériques et urinaires. En revanche, lorsque la margarine remplace l'huile de sardine, elle induit une augmentation des LPO, TBARS et IsoPs sériques et des LPO et TBARS tissulaires et des lipoprotéines ainsi que des carbonyles tissulaires (muscle, cœur, cerveau et aorte) par rapport au témoin ($P < 0,05$). Cette lipoperoxydation élevée avec la margarine est concomitante avec la diminution de la défense enzymatique antioxydante. En effet, une réduction de l'activité de la glutathion peroxydase (GSH-Px) érythrocytaire et tissulaire, de la glutathion réductase (GSSH-Red) au niveau de certains tissus (foie, tissu adipeux, muscle, cerveau et aorte), de la catalase (CAT) (muscle et cœur), et des activités de la lécithine : cholestérol acyltransférase (LCAT) et de la paraoxonase (PON)1 sériques et PON1-HDL₂ et PON1-HDL₃ sont trouvées concomitamment avec une capacité antioxydante sérique abaissée. À l'inverse, avec l'huile de sardine, le système de défense antioxydant enzymatique mis en place semble agir plus efficacement puisque les activités de certaines enzymes antioxydantes (au niveau des érythrocytes et des tissus) sont élevées ($P < 0,05$) par rapport au témoin (à savoir, SOD (tissu adipeux, muscle, cerveau et aorte), GSSH-Red et GSH-Px (dans tous les tissus) et CAT (muscle, cœur, cerveau)). Cette diminution de la lipoperoxydation pourrait être le résultat d'une modification importante du statut redox cellulaire en faveur des antioxydants endogènes (albumine, acide urique et fer).

En conclusion, chez le rat obèse, la margarine après 2 mois, induit une hypercholestérolémie mais lorsqu'elle remplace l'huile de sardine, elle l'atténue et induit une triglycéridémie comparable à celle du témoin ; toutefois, elle n'améliore pas les désordres glucidiques et oxydatifs. En revanche, l'huile de sardine comparée à la margarine ou lorsqu'elle la remplace semble avoir de meilleurs effets sur le risque cardio-métabolique en atténuant l'adiposité par une meilleure régulation de la balance énergétique, en réduisant la dyslipidémie athérogène, les désordres glucidiques et le stress oxydatif, en stimulant efficacement le système de défense antioxydant.

Mots clés: Rat, obésité, margarine, huile de sardine, balance énergétique, dyslipidémie, équilibre glycémique, stress oxydatif.

Résumé

L'objectif de ce travail est d'explorer chez le rat obèse, les effets potentiels du remplacement de la margarine (produit industriel) par l'huile de sardine (extraite par cuisson) et *vice-versa* sur le poids corporel (PC), les marqueurs de la balance énergétique et les désordres cardio-métaboliques et oxydatifs associés à l'obésité, et de voir laquelle de ces substitutions potentialiserait au mieux ces désordres métaboliques. Les effets propres de chaque graisse sur les marqueurs de risque associés à l'obésité sont aussi investigués parallèlement. L'obésité est induite par un régime hyperlipidique (HL), chez des rats mâles, âgés de 5 semaines et pesant 120 ± 10 g. Les rats répondeurs ($n=36$) sont ensuite divisés en 6 groupes homogènes : 4 groupes consomment chacun 20% d'huile de sardine ou de margarine pendant 1 mois (HS j30 et Mg j30) ou 2 mois (HS j60 et Mg j60) ; le 5^{ème} et 6^{ème} groupe sont soumis à une phase de remplacement : le groupe HS-Mg consomme l'huile de sardine le 1^{er} mois puis la margarine le 2^{ème} mois, alors que le groupe Mg-HS consomme la margarine le 1^{er} mois puis l'huile de sardine le 2^{ème} mois. Un groupe normopondéral consomme un régime normolipidique durant 2 mois et sert de témoin. Après 1 mois (j30) ou 2 mois (j60) d'expérimentation nutritionnelle, les animaux sont sacrifiés. *Chez le rat obèse, la margarine après 2 mois, induit une hypercholestérolémie mais lorsqu'elle remplace l'huile de sardine, elle l'atténue et induit une triglycéridémie comparable à celle du témoin ; toutefois, elle n'améliore pas les désordres glucidiques et oxydatifs. En revanche, l'huile de sardine comparée à la margarine ou lorsqu'elle la remplace semble avoir de meilleurs effets sur le risque cardio-métabolique en atténuant l'adiposité par une meilleure régulation de la balance énergétique, en réduisant la dyslipidémie athérogène, les désordres glucidiques et le stress oxydatif, en stimulant efficacement le système de défense antioxydant.*

Mots clés:

Rat; Obésité; Margarine; Huile de sardine; Balance énergétique; Dyslipidémie; Equilibre glycémique; Peroxydation lipidique; Oxydation protéique; Enzymes antioxydantes.