

N° d'ordre

## **Thèse de doctorat**

Sous le sceau de :

### **L'Université Européenne de Bretagne**

Pour obtenir le grade de :

Docteur de l'Université Rennes 2

Discipline STAPS

Par :

**Hala YOUSSEF**

Equipe d'accueil : Laboratoire Mouvement Sport Santé-EA1274

Ecole Doctorale : Vie Agro Santé (co-accréditée avec l'Université Rennes 1)

### **L'obésité de l'adolescent Libanais : étude épidémiologique et effets d'un exercice aigu et chronique sur le stress oxydant d'adolescentes en surpoids.**

Date de soutenance : 1 décembre 2008

#### **Jury de thèse :**

|               |                   |               |
|---------------|-------------------|---------------|
| Mme : Edith   | Filaire           | Rapporteur    |
| Mr : Joël     | Pincemail         | Rapporteur    |
| Mme : Josiane | Cillard           | Examinatrice  |
| Mr : François | Guerrerro         | Examineur     |
| Mme : Arlette | Gratas-Delamarche | Co-directrice |
| Mme : Carole  | Groussard         | Co-directrice |



## **REMERCIEMENTS**

### **A Madame la Professeur A. Gratas-Delamarche**

Lors de ce long parcours, vous m'avez toujours apporté les bons conseils. Vous avez une large vision scientifique et vous m'avez appris à voir plus loin de ce que nous disposons. Je vous remercie de votre encadrement et de vos encouragements.

### **A Madame la Docteur C. Groussard**

Les mots ne suffiront pas et n'exprimeront pas tout ce que j'aimerais te dire. Je ne te remercierais jamais assez pour tout ce que tu as pu faire pour moi. Ton humanité m'a touchée. Tu m'as aidé à traverser les moments les plus difficiles, tu t'es battue avec moi pour que j'arrive là où je suis maintenant. Je te remercie de ton amitié, de ta disponibilité pendant toutes ces longues années et de tes connaissances que tu as généreusement partagées avec moi. J'espère qu'on travaillera encore longtemps ensemble. Ca me fera vraiment plaisir.

### **A Monsieur le Professeur Paul Delamarche**

Je vous remercie de m'avoir acceptée au sein de votre équipe. Je vous remercie de votre aide et de votre écoute dans les moments difficiles. Vous êtes une personne sur laquelle on peut toujours compter.

### **A Madame la Professeur Edith Filaire**

Je vous remercie d'être rapporteur de ma thèse. Merci de l'avoir lu si attentivement et de m'avoir donné les idées nécessaires pour la complémentarité du manuscrit. J'espère que les modifications que j'ai faites sont suffisantes et j'attends le jour de la soutenance pour vous rencontrer.

### **A Monsieur le Professeur J. Pincemail**

Votre rapport de thèse a été un grand encouragement pour moi. Je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Je vous remercie également de votre collaboration dans le projet cèdre.

### **A Madame la Professeur Josiane Cillard**

Vos connaissances dans le domaine du stress oxydant m'ont toujours étonnée, j'espère pouvoir arriver un jour à en acquérir une petite partie. Je vous remercie pour la lecture de mon article et d'avoir mobilisé votre équipe pour mes dosages d'isoprostanes. Ca me fait un plaisir immense que vous soyez dans mon jury de thèse.

### **A Monsieur le Docteur. François Guerrero**

Je vous suis profondément reconnaissante d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse.

### **Au comité du projet « Cèdre »**

Je remercie le comité du projet cèdre de m'avoir donné l'opportunité d'effectuer ce projet qui me tenait à cœur. Je le remercie du soutien financier qui a aidé à la réalisation des dosages et à mes transports entre la France et le Liban.

### **Aux équipes libanaises de l'université de Balamand**

Je remercie mon Université d'origine, l'Université de Balamand et les responsables spécialement Dr. Geoges Nahas et Mr. Fawzi Ferry de m'avoir donné la possibilité dans le cadre de la coopération franco-libanaise de venir en France pour poursuivre mes études.

Je remercie également l'équipe du département d'éducation physique et sportive d'avoir mis à ma disposition leur laboratoire sous la direction de Dr. Elie Moussa. Je remercie Dr. Christophe Jacob et Abdallah Fazaa d'avoir effectué les tests au laboratoire et encadré les

entraînements. Je remercie spécialement Margueritte Zind pour son aide en biochimie et surtout pour son amitié.

Je remercie également, les responsables des départements de médecine et de biologie ainsi que les techniciens qui m'ont facilité l'accès aux laboratoires même le dimanche.

### **Aux filles qui ont participé au protocole de recherche**

Je remercie du fond du cœur toutes les filles qui ont participé au protocole de recherche, et leurs parents pour leur confiance. Je vous remercie toutes d'avoir toujours été présentes et motivées pour finir le projet malgré la guerre au Liban et les conditions parfois difficiles. Sans vous, rien ne sera fait.

### **Au laboratoire M2S et à mes amis en France**

Tant de souvenirs, et tant d'instant de joie difficiles à oublier. Je sais que j'ai hâte de repartir chez moi, mais sachez que je crains aussi cet instant. J'ai vécu 7 ans parmi vous, et je ne me suis jamais sentie étrangère. Vous étiez tous d'une amitié exemplaire.

Je tiens à remercier Sophie L/M pour les dosages d'isoprostanes, pour sa sympathie et pour la relecture de quelques parties de la thèse à la dernière minute.

Je remercie la Pr. Françoise Rannou-Bekono, le Dr. Hassane Zouhal et le Dr. Sophie Vincent pour leurs avis sur différents points dans l'écriture des articles et pour leur amitié.

Même si vous me dites toujours, que je suis quelqu'un qui ne dit pas suffisamment merci. Aujourd'hui je vous dis un grand MERCI.

Je remercie, tous mes amis, tout spécialement tout le monde !!

Nico Vignais, Muzo, Anthony, mon petit poussin (roi des forêts), Armel, Benoit, Steven, Solène, Georges, Sami, Luz, Danielle et tous les autres pour votre amitié, l'ambiance agréable et les instants de fou rire surtout le vendredi après-midi. Je tiens à remercier sincèrement, Elsa, Monia, Richard, Laurent, et Nico Fusco pour leur écoute et pour leur disponibilité.

Anne-Hélène, je ne sais de quoi je dois te remercier. Il y a tant de choses. Tu es une sœur et quelqu'un qui compte énormément pour moi. Tu ne m'as jamais laissé tomber. Tu t'es souciée de tous mes problèmes. Tu es une vraie amie qui a tant à donner. Je suis très contente d'avoir fait ta connaissance ainsi que celle de Simon et de tes adorables parents, Jojo et Marie. Je suis triste de ne pas pouvoir assister à ta thèse, mais je suis sûre que ça va être un succès et que ton futur sera aussi brillant que tu le mérites. J'espère qu'on gardera contact et que tu viendras me rendre visite au Liban.

Elisabeth, tu crois qu'il y a quelqu'un d'autre qui a les pensées aussi tordues que nous ? ... Moi non plus! Je te remercie de tous les instants que tu as partagés avec moi, que ce soit pour les choses sérieuses ou rigolotes. J'espère qu'on gardera contact. Tu vas me manquer.

Je remercie mes co-locatrices Anne-claire, Nolwen, et Asia pour leur amitié et les moments agréables qu'on a pu passer ensemble.

Je remercie Abdallah de son aide pendant cette dernière année de thèse. Je suis enchantée d'avoir fait ta connaissance.

### **A mes amis libanais**

Tous d'abord, je tiens à remercier mon amie, Nisrine Zammar pour son amitié et son grand cœur. Je te remercie de m'avoir logée ces derniers mois dans ton petit studio, d'avoir encadré mon régime draconien et supporté mes râlements toute la journée.

Je remercie Roger Fakhoury pour son amitié et pour sa disponibilité durant toutes ces années en France.

Je remercie ma meilleure amie, Ania Naghi pour son soutien, son encouragement et son attention. Je te remercie de m'avoir poussée à venir en France et d'avoir cru fortement en moi.

Je remercie également, mon adorable amie, Sandra Mouawad pour sa disponibilité, son écoute et son grand cœur. Je remercie Ramona pour son soutien et son encouragement. Je remercie tout spécialement Rayane Rima pour son soutien moral durant ces dernières années de thèse.

Je remercie également mes amis d'enfance du village, surtout Rana et Taghrid pour leur amitié et leur soutien permanent.

Enfin, je remercie tout le reste des gens en France et au Liban qui m'ont soutenue durant ces années de galère.

## **A mes parents**

Papa, je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée. Comme tu m'as demandé le jour de mon départ pour la France, « Je te verrai toujours dans le miroir quand je me regarderais ». Je te remercie d'être toujours près à me donner sans compter et sans limite. J'espère pouvoir te rendre une petite partie de ton amour et de ta générosité.

Maman, je te remercie pour m'avoir soutenue, d'avoir cru en moi et pour m'avoir encouragée pendant toutes les années universitaires. Tu m'as donné tant d'amour qui suffit pour nourrir la terre entière.

J'espère que j'ai pu vous rendre fiers de moi. Je vous remercie du fond du cœur et je m'excuse pour la douleur que j'ai pu vous causer par mon absence si longue. Sans vous, rien de tout cela ne se serait réalisé. Vous êtes les personnes les plus chères de mon monde.

## **A ma grande sœur Rola**

Ta présence pendant toutes ces années m'a beaucoup aidé. Tu ne m'as jamais lâché, toujours derrière moi. Tes blagues, les fous rires et ton grand cœur étaient mon support permanent pendant ces années. Tu un don, tu sais comment rendre les choses plus faciles. Je t'aime pour tout ce que tu es. Tu as même appris à tes enfants (Zeina, wafa, Nour, Alia et Marie) à m'apporter de l'amour et à rendre mes journées moins difficiles. Je vous aime très fort.

## **A ma sœur Tania**

Je te remercie d'être près de moi et de ton grand cœur. Tu t'es toujours souciée de mes problèmes dont tu as toujours essayé d'apporter une solution. J'espère qu'on sera toujours aussi proche. Je vous aime énormément toi et tes adorables enfants (Dimitri, Maria et Nicolay).

## **A mon petit frère adorable Rami**

Il y a plein choses que tu as pu m'apprendre sans te rendre compte. Tu m'as aidé à m'exprimer et à extérioriser mes sentiments et mes pensées. Malgré tes difficultés à



t'exprimer, je sais que tu seras toujours là pour moi. Je te remercie du fond du cœur pour ton soutien. Je t'aime plus que tout au monde et j'espère que Dieu te réservera un futur merveilleux.

### **A ma famille**

Enfin, je remercie toute ma famille, mes cousins, mes cousines, mes tantes, mes oncles pour leur soutien moral et pour leur amour. Je remercie mes tantes Mona et Kafa pour m'avoir logée chez elles mes premières années de fac et de leur amour, et ma tante Souad pour son amitié et sa disponibilité. Je remercie spécialement mon oncle Ghassan avec qui j'adore partager sa philosophie. Je vous aime beaucoup.



*A tous ceux qui ont cru en moi*

*A mes parents...*



## LISTES DES ABREVIATIONS ET SYMBOLES

|  |   |
|--|---|
| °NO : monoxyde d'azote                               | MDA : MalonDiAldéhyde   |
| °OH : radical hydroxyle                              | MPO : MyéloPerOxydase   |
| 8-Oxo-dG : 8-Oxo-deoxyguanosine                      | NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide                                  |
| 8-Oxo-G : 8-Oxo-guanosine                            | Hydrogène   |
| ACC : Acetyl-coenzyme A Carboxylase                  | NCEP ATP : National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel |
| ADN : Acide DésoxyriboNucléique                      | NFκB : Nuclear Kactor-kappa B   |
| AGE : Advanced Glycation Endproducts                 | NOS : NOSynthase  |
| AGL: Acides Gras Libres                              | O <sub>2</sub> : oxygène  |
| AGPI : Acides gras PolyInsaturés                     | O <sub>2</sub> <sup>•-</sup> : anion superoxyde                           |
| Akt: kinases sérine/théorine                         | OMS: Organisation Mondiale de la Santé                                    |
| AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique              | PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor                                   |
| AMPk : AMP-activated protein kinase                  | PG F <sub>2</sub> α : ProstaGlandine F <sub>2</sub> α                     |
| AP-1: Activating Protein 1                           | PG : ProstaGlandines  |
| ARNm : Acide RiboNucléique messenger                 | PGFS : ProstaGlandine F Synthase  |
| ATP : Adénosine TriPhosphate                         | PKB: Protéine Kinase B  |
| CAT : CATalase                                       | PKC : Proteine Kinase C   |
| CDC: Centers of Disease Control and prevention       | PON-1 : Paraoxonase-1   |
| CPT-1 : Carnitine Palmitoyltransférase-1             | QUICKI : Quantitative Insulin sensitivity Check Index                     |
| CRP: C-Réactive Protéine                             | R° : radical lipidique  |
| CSP : Catégories SocioProfessionnelles               | RAGE : Receptor of Advanced Glycation Endproducts                         |
| DEXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry               | RE-α : Récepteurs α aux œstrogènes  |
| EPS : Education Physique et Sportive                 | RL : Radicaux Libres  |
| ERO : Espèces Réactives Dérivées d'Oxygène           | RO° : radical alcoxyle  |
| ERN : Espèces Réactives Dérivées d'azote (N)         | ROO° : radical peroxyde   |
| FC : fréquence cardiaque                             | ROOH : hydroperoxyde lipidique  |
| GH : Growth Hormone                                  | RPE : résonance paramagnétique électronique                               |
| GLUT-4 : Glucose Transporter                         | RTH: Rapport circonférence Taille sur Hanche                              |
| GPx : glutathion peroxydase                          | SM : Syndrome Métabolique   |
| GSH : Glutathion réduit                              | SO: Stress Oxydant  |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> : peroxyde d'hydrogène | SOCS : Suppressor Of Cytokine Signalling                                  |
| HDL: High Density Lipoprotein                        | TBA : Acide Thio-Barbiturique   |
| HOMA : Homeostasis Model Assesment                   | TG: TriGlycérides   |
| HPLC : High-performance liquid chromatography        | TNF-α : Tumor Necrosis Factor alpha                                       |
| HTS : Axe HypoThalamo-Surrénalien                    | UCP1 : Protéine découplante-1   |
| ICAM-1 : IntraCellular Adhesion Molecule-1           | VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule                                    |
| IGF-1 : Insulin Like Growth Factor                   | VLDL: Very Low Density Lipoprotein  |
| IL-6: InterLeukine-6                                 | ṠO <sub>2max</sub> : Consommation maximal d'oxygène                       |
| IMC : Indice de Masse Corporel                       | XDH : Xanthine Déshydrogénase   |
| IP: PhosphadylInositol                               | XO : Xanthine Oxydase   |
| IP3K: Phosphatidyl-Inositol 3-Kinase                 |   |
| IR: Insulino-Résistance                              |   |
| IRS: Insulin Receptor Substrat                       |   |
| IsoP / F2-IsoP: IsoProstanés                         |   |
| JNK : Jun N-terminal Kinase                          |   |
| LDL: Low Density Lipoprotein                         |   |
| LDLox : LDLoxydés                                    |   |
| LPL : LipoProtéine Lipase                            |   |
| MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase               |   |



## TABLE DES MATIERES

|   |    |
|---|----|
| INTRODUCTION.....   | 19 |
| REVUE BIBLIOGRAPHIQUE .....   | 23 |
| 1- L'obésité.....   | 23 |
| 1.1. Définition et différents types d'obésité .....   | 23 |
| 1.2. Diagnostic de l'obésité dans différentes populations .....   | 25 |
| 1.2.1. Diagnostic chez l'adulte .....   | 25 |
| 1.2.2. Diagnostic chez l'enfant et l'adolescent.....  | 27 |
| 1.3. Etudes épidémiologiques.....   | 29 |
| 1.3.1. Epidémiologie de l'obésité dans le monde et dans les pays industrialisés.....  | 30 |
| 1.3.2. Epidémiologie dans les pays en voie de développement et au Liban .....   | 31 |
| 1.4. Les causes de l'obésité à l'adolescence.....   | 33 |
| 1.4.1. Facteurs génétiques, les parents et la petite enfance .....  | 33 |
| 1.4.2. Les facteurs socio-économiques.....  | 36 |
| 1.4.3. Déséquilibre entre l'apport et la dépense énergétique .....  | 37 |
| 1.4.4. Facteurs psychologiques .....  | 40 |
| 1.4.5. Imprégnation hormonale et puberté : masse grasse et stéroïdes sexuels.....   | 41 |
| 1.5. Conséquence métaboliques et hormonales de l'obésité chez les adolescents...  | 45 |
| 1.5.1. Excès de masse grasse.....   | 45 |
| 1.5.2. Détérioration du profil lipidique .....  | 48 |
| 1.5.3. Inflammation .....   | 48 |
| 1.5.4. Insulino-résistance.....   | 51 |
| 1.5.5. Conséquences à long terme : Intolérance au glucose et diabète de type 2.....   | 65 |
| 1.5.6. Evaluation de l'IR .....   | 65 |
| 1.5.7. L'insulino-résistance à la puberté .....   | 66 |
| 1.5.8. Le syndrome métabolique ou "syndrome d'obésité centrale", ou "syndrome de résistance à l'insuline" ou "syndrome X" . ..... | 67 |
| 1.6. Traitements de l'obésité chez les adolescents .....  | 69 |
| 1.6.1. Interventions diététiques .....  | 69 |

|        |  |     |
|--------|--|-----|
| 1.6.2. | Interventions psychologiques pour changer le comportement vis-à-vis de la prise alimentaire .....  | 70  |
| 1.6.3. | Augmentation de l'activité physique .....  | 72  |
| 1.6.4. | Procédures chirurgicales .....   | 76  |
| 1.6.5. | Pharmacothérapie .....   | 76  |
| 2-     | Stress oxydant chez le sujet sain et obèse .....   | 80  |
| 2.1.   | Généralités sur le SO .....  | 80  |
| 2.1.1. | Définition du stress oxydant et des radicaux libres .....  | 80  |
| 2.1.2. | Mécanismes de production des EROs et ERNs .....  | 81  |
| 2.1.3. | Effets et détection des radicaux libres .....  | 84  |
| 2.1.4. | Les systèmes antioxydants .....  | 93  |
| 2.2.   | Stress oxydant et obésité au repos .....   | 96  |
| 2.2.1. | Mise en évidence .....   | 96  |
| 2.2.2. | Mécanismes expliquant le SO élevé chez les obèses .....  | 97  |
| 2.3.   | Stress oxydant et exercice chez le sujet sain et obèse .....   | 118 |
| 2.3.1. | Stress oxydant et exercice chez le sujet sain .....  | 118 |
| 2.3.2. | Stress oxydant et exercice chez les sujets obèses .....  | 126 |
| 2.4.   | Effet d'un entraînement aérobie et anaérobie sur le stress oxydant au repos et en réponse à un exercice aigu chez le sujet sain et obèse ..... | 134 |
| 2.4.1. | Effet de l'entraînement chez le sujet sain .....   | 134 |
| 2.4.2. | Effet de l'entraînement chez le sujet obèse .....  | 138 |
|        | BUTS ET ORIENTATION DU TRAVAIL .....   | 147 |
|        | Etude N°1 : .....  | 153 |
|        | Etude n°2 .....  | 180 |
|        | Etude n°3 .....  | 213 |
|        | SYNTHESE DES ETUDES - DISCUSSION .....   | 237 |
|        | CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....   | 257 |
|        | REFERENCES .....   | 263 |
|        | ANNEXES .....  | 295 |



# INTRODUCTION





## **INTRODUCTION**

Longtemps considérée comme un simple problème esthétique lié au péché de gourmandise, l'obésité est aujourd'hui reconnue comme une réelle pathologie à tel point que l'OMS la déclare « première épidémie non-infectieuse de l'histoire et problème majeur du siècle ». Son évolution est très préoccupante pour deux raisons majeures.

1) Le nombre d'adultes obèses ne cesse d'augmenter dans les pays développés mais il augmente également de façon alarmante dans les pays en voie de développement comme le Liban (Molarius et coll. 1999, James et coll. 2004, Haslam et Jammes 2005, Ezzati et coll., 2002, Sibai et coll. 2003).

2) L'obésité frappe de plus en plus les jeunes. L'obésité infantile et juvénile, autrefois marginale est monnaie courante dans les pays les plus industrialisés comme les Etats-Unis et son incidence dans les pays en voie de développement ne cesse de progresser. D'après l'OMS, environ 10 % des enfants et des adolescents de 5 à 17 ans sont touchés par l'obésité dans le monde. Or, l'obésité apparue durant l'enfance et l'adolescence entraîne une surmortalité à l'âge adulte estimée entre 50 et 80 % en raison des complications associées (dyslipidémie, insulino-résistance, état inflammatoire chronique ... [Moran et coll. 1999, Biro et coll. 2006, Stevens et coll. 2007; Kopp et coll. 2003, Herder et coll. 2006]. Il importe donc de mieux comprendre les causes et les mécanismes de ces complications afin de mieux prévenir cette pathologie et d'établir des traitements appropriés pour cette population.

Les causes de l'obésité chez le jeune sont relativement bien identifiées notamment dans les pays développés, mais le sont beaucoup moins dans les pays en voie de développement. Les mécanismes à l'origine des complications sont complexes, multifactoriels et intriqués. Les travaux récents s'accordent pour considérer que le stress oxydant (SO) occupe ici une place importante.

La prévention et le traitement doivent impérativement associer une activité physique régulière et une éducation nutritionnelle adaptées. L'activité physique permet d'améliorer la composition corporelle, maintenir la perte de poids sur long terme et diminuer les désordres métaboliques associés à l'obésité. Des travaux récents suggèrent que l'entraînement régulier chez le sujet sain stimule les capacités de défenses antioxydantes. Il est très probable que ce

mécanisme contribue aussi à expliquer ses effets protecteurs dans l'obésité (Vincent et coll. 2006b). Mais les données de la littérature restent surtout limitées à l'adulte.

L'objectif de notre travail est triple :

- Etablir un état des lieux de l'obésité des adolescents au Liban et identifier les paramètres à la base de l'augmentation de la prévalence de l'obésité chez les adolescents libanais.
- Examiner l'effet d'un exercice isolé exhaustif sur les marqueurs du SO chez des adolescentes en surpoids et obèses. Sachant que l'insulino-résistance (IR) et l'inflammation sont deux phénomènes particulièrement prononcés chez les filles à cette période, connus pour entraîner un SO, nous identifierons leur part dans la survenue du SO post-exercice.
- Tester l'effet de trois mois d'un entraînement aérobic multivarié sur l'augmentation de la résistance de l'organisme au SO induit par l'exercice.

## REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

---



## REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

### 1- L'obésité

#### 1.1. Définition et différents types d'obésité

L'obésité se définit médicalement par une accumulation excessive et anormale de masse grasse ayant des conséquences somatiques, psychologiques et sociales, retentissant sur la qualité de vie. En 1997, devant l'ampleur du développement épidémique mondial de l'obésité et de ses conséquences, l'OMS a décidé de la classer parmi les maladies chroniques.

Il n'existe pas une obésité mais des obésités. Dès 1956, Vague et coll. ont divisé l'obésité en deux types, selon la localisation de la graisse :

- L'obésité androïde (abdomino-mésentérique), caractérisée par une accumulation de graisse au niveau de l'abdomen touche surtout les hommes.
- L'obésité gynoïde (fessio-crurale) caractérisée par une accumulation de graisse au niveau de la région glutéo-femorale affecte plus particulièrement les femmes.

Ces distinctions ne sont pas sans importance d'un point de vue médical car selon ces auteurs, l'obésité androïde est associée à un risque plus important de maladies métaboliques (diabète), cardiovasculaires (athérosclérose) ou hépatique que l'obésité gynoïde.

Toutefois, ce n'est pas tant la localisation de la graisse dans le corps (haut du corps *vs* bas du corps) qui détermine sa « dangerosité » mais plutôt la profondeur de cette graisse. Ainsi, trente ans plus tard, Tarui et coll. (1988) ont reclassifié l'obésité en fonction du type de graisse : sous-cutanée (ou périphérique) et viscérale (ou profonde). Les techniques nouvelles d'imagerie [scanner ou tomographie CT-scan<sup>1</sup> (computed tomography)] permettent désormais de localiser la distribution de la graisse viscérale et sous-cutanée avec précision grâce à une image de la coupe transversale de la région ombilicale. Quand le rapport de la graisse viscérale sur la graisse sous-cutanée dépasse 0.4, l'obésité est classifiée comme viscérale.

---

<sup>1</sup> La tomographie CT-scan autrement appelée scanner, est une technique d'imagerie médicale qui soumet le patient à un balayage d'un faisceau de rayons X et permettant la reconstruction 3D des tissus.

Cette obésité est associée à des niveaux élevés de glucose, de triglycérides et de cholestérol total plasmatiques (Kanai et coll. 1990) et augmente considérablement le risque de maladies cardiovasculaires. Selon la distribution de la graisse sous-cutanée ou viscérale, on distingue :

- Le tissu adipeux sous-cutané ou périphérique : dépôt de graisse, formant une silhouette en forme de poire, localisé principalement au niveau des cuisses, des hanches et de l'abdomen (figure 1a). Cette forme de dépôt de graisse est souvent trouvée dans l'obésité gynoïde de la femme.
- Le tissu adipeux viscéral ou tissu adipeux profond : il entoure les organes internes et donne à la silhouette une forme de pomme (figure 1b). Cette accumulation de graisse surtout dans la partie supérieure du corps est typique de l'obésité androïde des hommes. Toutefois, le modèle viscéral peut être présent chez les femmes, particulièrement après la ménopause.

Figure 1a



Figure 1b



Figure 1 : Profil de distribution des dépôts adipeux périphériques (a) et viscéraux (b).



En conclusion, l'obésité, première épidémie mondiale non infectieuse selon l'OMS, se caractérise par une accumulation excessive de masse grasse entraînant des conséquences néfastes pour la santé. L'adiposité viscérale (présente plus particulièrement dans l'obésité abdominale) est responsable d'une surmortalité essentiellement d'origine cardiovasculaire.



## 1.2. Diagnostic de l'obésité dans différentes populations

### 1.2.1. Diagnostic chez l'adulte

L'obésité étant définie comme un excès de masse grasse, le diagnostic de l'obésité repose donc sur sa mesure ainsi que sur l'établissement de seuils correspondant aux différents degrés d'obésité. La masse grasse peut être mesurée grâce à différentes techniques très précises comme la pesée hydrostatique<sup>2</sup>, les mesures de dilution isotopique<sup>3</sup> l'absorption bi-photonique à rayons X<sup>4</sup> (Dual energy X-ray absorptiometry ou DEXA), les techniques d'imagerie<sup>5</sup>, ou estimée indirectement par la bioimpédancemétrie<sup>6</sup> ou par la méthode des plis cutanés<sup>7</sup>.

Néanmoins, ces techniques étant difficilement applicables en routine clinique et de manière courante, l'obésité est essentiellement diagnostiquée à partir d'indicateurs anthropométriques. Ainsi, pour diagnostiquer l'obésité chez l'adulte, l'OMS dans les années 90, s'est basée sur l'indice de Quetelet ou indice de masse corporelle (IMC)<sup>8</sup>. Depuis, cet indice sert de mesure universelle dans l'évaluation du surpoids et de l'obésité. Des seuils ont été établis pour classer la charge pondérale des patients comme insuffisante, normale, en surpoids, ou excédentaire (avec association d'un risque d'apparition de morbidité) (tableau 1).

---

<sup>2</sup> Basée sur le principe d'Archimède, elle mesure la densité corporelle en assignant une densité fixe au tissu adipeux (0,900) et à la masse maigre (1,100). La masse grasse est ensuite calculée par l'équation de Siri, 1961.

<sup>3</sup> Des isotopes (D<sup>2</sup>O, H<sup>2</sup>18O) ou des substances non isotopiques (urée, bromure) servent pour estimer la masse grasse corporelle dans un modèle du corps à deux compartiments.

<sup>4</sup> Il s'agit de mesurer l'atténuation de deux faisceaux de rayon X d'énergie différente à travers les tissus (mous et durs). L'atténuation du faisceau est fonction de la nature et de la densité du tissu analysé.

<sup>5</sup> Scanner, Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).

<sup>6</sup> Elle mesure la résistance du corps à un courant électrique de faible intensité, le tissu adipeux n'étant pas conducteur d'électricité.

<sup>7</sup> L'estimation de la graisse corporelle est calculée à partir de l'équation de Siri (1961) utilisant la densité corporelle. Cette dernière est évaluée à partir des équations de Durnin et Womersley (1974) qui utilisent le logarithme décimal de la somme des plis cutanés comme variable prédictive de cette densité.

<sup>8</sup> IMC : Indice de Masse Corporelle (Masse (kg) / Taille<sup>2</sup> (m)), créé par Adolphe Quetelet en 1869. Il a été universellement accepté pour définir l'obésité chez l'adulte car il est bien corrélé avec la masse grasse (r = 0,7 - 0,8) (Guillaume, 1999).

| <b>Classification</b> | <b>Catégorie de l'IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>Risque de développer des problèmes de santé</b> |
|-----------------------|--|--|
| Poids insuffisant     | < 18.5                                       | Accru  |
| Poids normal          | 18.5 – 24.9                                  | Moindre  |
| Surpoids              | 25.0 – 29.9                                  | Accru  |
| <b>Obésité</b>        |  |  |
| Classe I              | 30.0 – 34.9                                  | Élevé  |
| Classe II             | 35.0 – 39.9                                  | Très élevé   |
| Classe III            | ≥ 40.0                                       | Extrêmement élevé                                  |

Tableau 1 : Risques de morbidité associée à l'IMC chez l'adulte. (D'après l'OMS (2000))

Cette classification est fondée sur une relation statistique épidémiologique. Cependant, malgré son intérêt en terme de santé publique pour dépister les populations à risque, elle connaît des limites puisque sa valeur prédictive individuelle est faible. En effet, pour un même IMC, la composition corporelle peut être différente d'un individu à un autre en fonction de la masse musculaire et du sexe.

D'autres mesures anthropométriques comme le rapport de la circonférence de la taille sur celle des hanches (RTH), servent d'outils complémentaires pour affiner le diagnostic d'obésité et permettent de dépister l'obésité viscérale ou abdominale (tableau 2). En effet, comme nous l'avons vu précédemment, plus que l'excès de poids et de masse grasse, c'est la répartition du tissu adipeux et notamment la graisse viscérale qui est la plus fortement corrélée aux facteurs de risques cardiovasculaires (Orzano et Scott, 2004). Néanmoins, il apparaît que la simple mesure du tour de taille est l'indice anthropométrique qui reflète le mieux les dépôts adipeux viscéraux et qui est le mieux corrélé au risque cardiovasculaire (Pouliot et coll., 1994).

|                | Femmes | Hommes |
|----------------|--------|--------|
| RTH            | > 0.85 | > 1    |
| Tour de taille | ≥ 88   | ≥ 102  |

Tableau 2 : Valeurs du rapport de la circonférence de la taille sur celle des hanches (RTH) et tour de taille (cm) associées à un risque métabolique accru. (D'après l'OMS (2000))

### 1.2.2. Diagnostic chez l'enfant et l'adolescent

Chez l'enfant, la définition de l'obésité n'est pas semblable à celle de l'adulte puisqu'il n'y a pas suffisamment de données épidémiologiques prospectives pour situer les conséquences à moyen et long terme de l'excès de poids dans l'enfance. Contrairement à l'adulte, il est impossible de se référer à une seule valeur seuil d'IMC en raison des variations physiologiques de l'adiposité au cours de la croissance. Ainsi, à la naissance, la médiane de l'IMC est de 13 kg/m<sup>2</sup>. Elle augmente jusqu'à 17 kg/m<sup>2</sup> à un an puis diminue à 15.5 kg/m<sup>2</sup> à l'âge de 6 ans. Ensuite, elle présente une nouvelle augmentation<sup>9</sup> à 21 kg/m<sup>2</sup> à l'âge de 20 ans (Rolland Cachera et coll. 1991, Cole et coll. 1995). A ces variations physiologiques s'ajoutent les variations interindividuelles de survenue de la puberté. En effet, il est bien connu que la distribution de graisse dans l'organisme s'établit à la puberté (De Ridder et coll., 1992) et comme pour la masse grasse totale, elle est notamment sous l'influence de facteurs génétiques (Rice et coll. 1996, Rice et coll. 1997).

Actuellement, l'obésité de l'enfant est définie en termes de distribution statistique dans une population : les percentiles<sup>10</sup>. Le comité d'experts de l'OMS recommande l'utilisation des courbes d'IMC en fonction de l'âge et du sexe chez l'enfant et en particulier chez l'adolescent. Les seuils caractérisant le surpoids et l'obésité correspondent alors respectivement au 95<sup>ème</sup> et 97<sup>ème</sup> percentile. Cependant les percentiles sont basés sur des critères nationaux ce qui rend cette mesure différente selon les pays et donc arbitraire. Ainsi, aux Etats-Unis, les 85<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles de l'IMC, représentent les seuils identifiant respectivement le surpoids et l'obésité, ce qui est inférieur aux normes françaises. C'est pourquoi, Cole et coll. (2000) ont réalisé une étude basée sur un très grand nombre de sujets de 6 pays différents, âgés entre 2 et 18 ans dans laquelle ils ont pu établir, pour les deux sexes, des valeurs seuil d'IMC (de 2 à 18 ans) au-delà desquelles le sujet présentera à l'âge adulte, un risque de surpoids voire d'obésité (tableau 3). Dans nos études, ces seuils seront utilisés pour définir le surpoids et l'obésité chez les enfants et les adolescents.

<sup>9</sup> Cette remontée de la courbe est appelée rebond d'adiposité (Rolland-Cachera et coll., 1984). L'âge du rebond d'adiposité prédit l'adiposité à l'âge adulte : plus il est avancé, plus le risque de devenir obèse est élevé (Rolland-Cachera et coll., 1984)

<sup>10</sup> Une valeur de centile définit le pourcentage de sujets ayant un IMC inférieur à cette valeur. Par exemple, 3% de la population présente des valeurs d'IMC inférieures au 3<sup>ème</sup> centile

| Age (ans) | <i>IMC = 25 kg/m<sup>2</sup></i><br><i>Seuil du surpoids</i> |        | <i>IMC = 30 kg/m<sup>2</sup></i><br><i>Seuil de l'obésité</i> |        |
|-----------|--|--------|---|--------|
|           | Garçons  | Filles | Garçons   | Filles |
| 2         | 18.41  | 18.02  | 20.09   | 19.81  |
| 3         | 17.89  | 17.56  | 19.57   | 19.36  |
| 4         | 17.55  | 17.28  | 19.29   | 19.15  |
| 5         | 17.42  | 17.15  | 19.30   | 19.17  |
| 6         | 17.55  | 17.34  | 19.78   | 19.65  |
| 7         | 17.92  | 17.75  | 20.63   | 20.51  |
| 8         | 18.44  | 18.35  | 21.60   | 21.57  |
| 9         | 19.10  | 19.07  | 22.77   | 22.81  |
| 10        | 19.84  | 19.86  | 24.00   | 24.11  |
| 11        | 20.55  | 20.74  | 25.10   | 25.42  |
| 12        | 21.22  | 21.68  | 26.02   | 26.67  |
| 13        | 21.91  | 22.58  | 26.84   | 27.76  |
| 14        | 22.62  | 23.34  | 27.63   | 28.57  |
| 15        | 23.29  | 23.94  | 28.30   | 29.11  |
| 16        | 23.90  | 24.37  | 28.88   | 29.43  |
| 17        | 24.46  | 24.70  | 29.41   | 29.69  |
| 18        | 25   | 25     | 30  | 30     |

Tableau 3 : Les seuils internationaux de surpoids et d'obésité entre 2 et 18 ans, obtenus en faisant la moyenne des résultats au Brésil, Grande-Bretagne, Hong Kong, Pays Bas, Singapour et aux Etats-Unis. (D'après Cole et coll. 2000)

Contrairement à l'adulte, la mesure du tour de taille ou du RTH présente un faible intérêt chez les enfants car ce facteur est mieux corrélé à la masse grasse totale qu'à l'adiposité viscérale (Brambilla et coll., 1994). De plus, les mesures anthropométriques conventionnelles comme les plis cutanés et les circonférences des membres sont insuffisamment sensibles pour estimer la graisse viscérale (Brambilla et coll., 1994). Seules les méthodes radiologiques comme la DEXA ou scanner de l'abdomen fournissent une mesure exacte de la graisse viscérale.



En conclusion, même si l'IMC n'est pas le paramètre parfait pour diagnostiquer l'obésité, il reste le moyen privilégié pour déterminer la prévalence<sup>11</sup> du surpoids et d'obésité dans différentes populations et pays. Contrairement à l'adulte, les normes d'IMC chez les

<sup>11</sup> Nombre de personnes atteintes d'une certaine maladie à un moment donné dans une population donnée.

enfants et les adolescents ne sont pas fixes. Des courbes de centiles ou des seuils suivant l'âge et le sexe sont ainsi utilisés pour diagnostiquer le surpoids et l'obésité dans cette population.

### 1.3. Etudes épidémiologiques

L'obésité est l'un des problèmes de santé publique le plus visible mais aussi le plus négligé, qui menace de submerger à la fois les pays les plus et les moins développés. La figure 2, montre un bilan de la prévalence de l'obésité, selon l'âge et le sexe, dans les différentes régions du monde (Ezzati et coll., 2002)

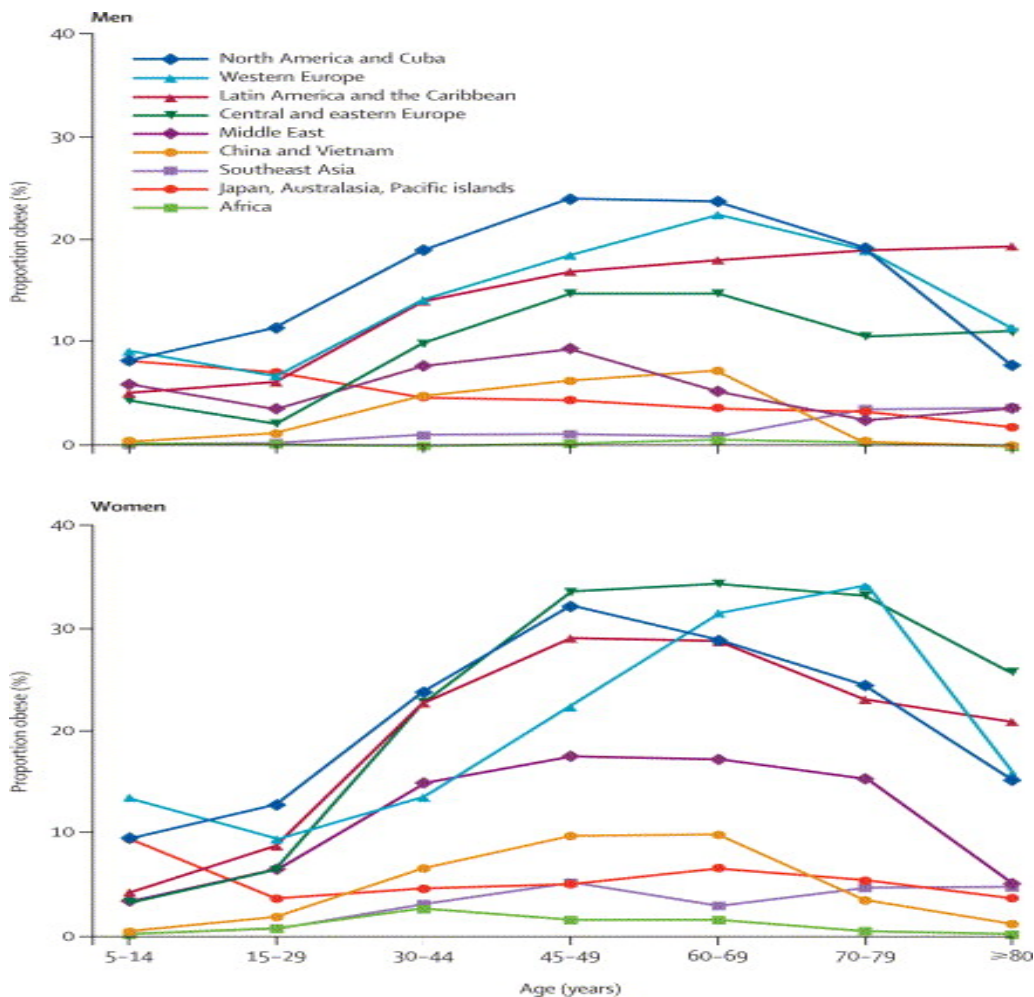


Figure 2. Prévalence de l'obésité dans différentes régions du monde en fonction de l'âge et du sexe (D'après Ezzati et coll., 2002).

### 1.3.1. Epidémiologie de l'obésité dans le monde et dans les pays industrialisés.

Au niveau mondial, l'International Obesity Task Force (IOTF) estime qu'à l'heure actuelle, au moins 1.1 milliard d'adultes sont en surcharge pondérale, dont 312 millions sont obèses (Haslam et Jammes 2005). L'OMS prévoit que d'ici 2015, plus de 2.3 milliards de personnes seront en surpoids et que plus de 700 millions souffriront d'obésité. Aux Etats Unis, la prévalence du surpoids et de l'obésité est de l'ordre de 24.3 % et 20 % chez les femmes et de 41.4 % et 19.6 % chez les hommes. En France, l'étude OBEPI (2006) montre que 35.6 % et 11.8 % des hommes sont respectivement en surpoids et obèses contre 23.3 % et 13 % des femmes.

Les données disponibles les plus complètes concernant la fréquence mondiale de l'obésité, sont celles de l'OMS recueillies grâce au projet MONICA 2000 (MONItoring des tendances et des déterminants dans l'étude de maladies Cardiovasculaires) (WHO<sup>12</sup> MONICA Project, Risk factors) (OMS 2000) (Molarius et coll. 2000). Les conclusions issues de ces différentes études ayant suivi le même protocole dans différents pays montrent que :

- À tous les âges et dans le monde entier, les femmes, pour des raisons biologiques entre autres, ont un IMC moyen et une prévalence d'obésité plus élevée que les hommes. En revanche, les hommes sont plus touchés par le surpoids (James et coll., 2004).
- La prévalence de l'obésité atteint des valeurs importantes chez les enfants. En utilisant la référence de Cole et coll. (2000), 33.6 % et 17.1 %, des enfants et adolescents de 2 à 19 ans, sont en surpoids et obèses aux Etats-Unis contre, 18.1 % et 3.8 % en France (Rolland-Cachera et coll. 2002).
- Le risque d'avoir des maladies associées à l'obésité (diabète, hypertension, dyslipidémie, maladies cardiovasculaires...) augmente à partir d'un IMC de l'ordre de 21 kg/m<sup>2</sup>, ce qui réduit l'espérance de vie et augmente les dépenses pour les soins médicaux (James et coll. 2004).
- L'excès de masse corporelle est désormais le sixième facteur de risque contribuant à la charge globale de la morbidité dans le monde (Ezzati et coll. 2002).

---

<sup>12</sup> World Health Organisation : Organisation Mondiale de la Santé

### 1.3.2. Epidémiologie dans les pays en voie de développement et au Liban

La prévalence de l'obésité varie entre 11 à 20 % dans les pays les plus développés (Molarius et coll. 1999). Dans les pays en voie de développement, les études sont moins nombreuses et confirment l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité des pays plus développés. Paradoxalement, dans ces pays où beaucoup de personnes souffrent de dénutrition, on note 115 millions d'obèses. Pour exemple, le Mexique se situe juste derrière les USA en termes de prévalence de surpoids et d'obésité (40 % et 30 % de la population respectivement) chez l'adulte. La Chine a connu une très forte progression ces dernières années puisque seulement 8.8 % étaient en surpoids ou obèses en 1989 alors qu'un quart de la population est en surpoids ou obèses en 2008. Les études concernant les pays du bassin méditerranéen sont assez rares. Notre travail expérimental ayant été réalisé au Liban, nous nous intéressons tout particulièrement à ce pays du Moyen Orient caractérisé par un taux élevé d'urbanisation (81 %) et d'alphabétisation (75 %).

La première étude épidémiologique réalisée au Liban a été conduite en 2003, par l'équipe de Sibai et collaborateurs. Ces auteurs ont noté une augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité avec l'âge. Ainsi, entre 10 et 19 ans (n= 257), la prévalence du surpoids et de l'obésité est supérieure chez les garçons par rapport aux filles (22.5 % vs 16.1 % et 7.5 % vs 3.2 % respectivement). Par la suite, à l'âge adulte, la prévalence du surpoids reste toujours plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes (57.7 % vs 49.4 %) mais la prévalence d'obésité s'inverse et devient plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes dans toutes les catégories d'âge (14.3 % vs 18.8 %). Cette inversion suggère que la transition de l'adolescence à l'âge adulte chez les filles, est une période clé dans le développement de l'obésité à l'âge adulte.

Par la suite Chakar et Salameh (2006) ont pris un échantillon plus large d'adolescents Libanais (n= 12299) permettant d'avoir un nombre important d'adolescents pour chaque tranche d'âge spécifique à cette période. Comme le montre le tableau 4, pour toutes les catégories d'âge (10-12, 12.5-15, 15.5-18 ans) les garçons sont plus obèses que les filles. En moyenne sur cette période, elle est 2.5 fois supérieure chez eux. De plus, chez les filles, contrairement aux garçons, la prévalence du surpoids et d'obésité diminue avec l'âge. Ceci confirme l'existence d'une période charnière (située entre la fin de la puberté et le début de l'âge adulte) chez les filles dans le développement de l'obésité.

Ces données sont presque comparables à celle de la population américaine (centers of disease control and prevention, CDC, 2004). Néanmoins, ces résultats sont moins alarmants que ceux notés en Espagne, en Italie, (Serra Majem et coll. 2003, Celi et coll. 2003) mais plus élevés que ceux obtenus au Japon, à Singapour, à Taiwan, en Allemagne et aux Pays-Bas (Bellizi et coll. 2001). Si on compare les adolescentes libanaises à celles de pays arabes proches (Égypte et Koweït) en utilisant les seuils établis par Cole et Coll. (2000), on remarque qu'elles présentent les prévalences de surpoids et d'obésité les moins élevées (18.8 % et 2.1 % respectivement au Liban contre 35.9 % et 11.2 en Egypte et 33.1 % et 12.2 % en Koweït) (Jackson 2007).

| Age classes            | 10–12 years<br>n = 2131(%) | 12.5–15 years<br>n = 6205(%) | 15.5–18 years<br>n = 2892(%) | Chi-square<br>P-value | Total <sup>a</sup><br>n = 12 128(%) |
|------------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| Girls                  |                            |                              |                              | <10 <sup>-4</sup>     |                                     |
| Non-obese <sup>b</sup> | 889 (68.0%)                | 2083 (77.6%)                 | 1204 (83.3%)                 |                       | 4176 (76.8%)                        |
| At risk <sup>b</sup>   | 337 (25.8%)                | 503 (18.7%)                  | 193 (13.3%)                  |                       | 1033 (19.0%)                        |
| Obese <sup>b</sup>     | 82 (6.3%)                  | 99 (3.7%)                    | 49 (3.4%)                    |                       | 230 (4.2%)                          |
| Boys                   |                            |                              |                              | 0.59                  |                                     |
| Non-obese <sup>b</sup> | 1046 (60.7%)               | 2139 (60.8%)                 | 902 (62.4%)                  |                       | 4087 (61.1%)                        |
| At risk <sup>b</sup>   | 506 (29.4%)                | 1027 (29.2%)                 | 391 (27.0%)                  |                       | 1924 (28.8%)                        |
| Obese <sup>b</sup>     | 171 (9.9%)                 | 354 (10.1%)                  | 153 (10.6%)                  |                       | 678 (10.1%)                         |
| Total                  |                            |                              |                              | <10 <sup>-4</sup>     |                                     |
| Non-obese <sup>b</sup> | 1935 (63.8%)               | 4222 (68.0%)                 | 2106 (72.8%)                 |                       | 8263 (68.1%)                        |
| At risk <sup>b</sup>   | 843 (27.8%)                | 1530 (24.7%)                 | 584 (20.2%)                  |                       | 2957 (24.4%)                        |
| Obese <sup>b</sup>     | 253 (8.3%)                 | 453 (7.3%)                   | 202 (7.0%)                   |                       | 908 (7.5%)                          |

a: Differences in obesity distribution between boys and girls is statistically significant ( $P < 10^{-4}$ )

b: Obesity and at risk of obesity were defined according to cut-off values taken from International Obesity Taskforce for BMI of children aged 2–18 years, where centile curves were drawn, which at age 18 years passed through the widely used cut-off points of 30 and 25 kg/m<sup>2</sup> for adult obesity and overweight<sup>19</sup>

Tableau 4 : Distribution de l'obésité entre les groupes d'âge des filles et des garçons (D'après Chakar et Salameh 2006).



En conclusion, dans les pays industrialisés, la prévalence du surpoids et de l'obésité augmente de façon alarmante chez l'adulte mais également chez l'enfant. Dans les pays en voie de développement, on constate la même évolution avec une augmentation très préoccupante de la prévalence de l'obésité infantile. Le Liban n'est pas épargné par cette épidémie mondiale. En effet, en s'appuyant sur les données de Sibai et coll. (2003) et Chakar et Salameh (2006),



l'adolescence constitue une période décisive dans le développement de l'obésité à l'âge adulte et plus particulièrement chez les filles.

#### 1.4. Les causes de l'obésité à l'adolescence

L'adolescence est une phase de transition entre l'enfance et l'âge adulte qui se situe en moyenne entre 14 et 19 ans. Cette phase de la vie est caractérisée par la puberté, période de profonds bouleversements physiologiques (croissance et développement corporel, différenciation et maturation sexuelle) et psychologiques (centration sur l'image du corps et l'estime de soi) propices au développement de l'obésité, notamment chez la jeune fille.

Dans de rares cas (5 %), l'obésité infantile et juvénile peut être due à un dysfonctionnement des gènes (déficiency en leptine ou déficiency en hormone de croissance) ou à des causes médicales comme l'hyperthyroïdisme (Link et coll. 2004). On parle alors d'obésité « syndromique ou secondaire ». Mais dans 95 % des cas, l'obésité qui s'installe à cette période est une obésité dite « commune ou primaire ». Elle ne provient ni d'une maladie génétique ni d'une pathologie endocrinienne ou neurologique, ni d'un traitement particulier (immobilisation, corticothérapie, traitement neuroleptique...).

L'obésité commune qui s'installe pendant l'enfance et l'adolescence résulte de l'interaction de plusieurs facteurs : génétiques, environnementaux, comportementaux, psychologiques, et hormonaux.

##### 1.4.1. Facteurs génétiques, les parents et la petite enfance

###### **1.4.1.1. Les facteurs génétiques**

Le risque accru d'obésité chez le jeune, dont l'un ou les deux parents sont obèses, peut s'expliquer à la fois par des facteurs génétiques mais également par l'environnement familial.

La part de chacun de ces facteurs (hérédité vs environnement familial) est estimée par des études d'héritabilité portant sur des jumeaux monozygotes élevés séparément (Allison et coll., 1996), sur des enfants adoptés (Stunkard et coll., 1986) ou sur des familles nucléaires<sup>13</sup> (Rice et coll., 1997 ; Rice et coll., 1996 ; Whitaker et coll., 1997).

Selon les types d'études, la part héréditaire de l'obésité varie entre 20 % et 80 % soulignant leur imprécision méthodologique. Cependant, après une étude plus minutieuse de la littérature (études réalisées sur des jumeaux monozygotes) portant sur plus de 10000 individus, Maes et coll. (1997), suggèrent que les influences génétiques expliqueraient 50 à 90 % des variations phénotypiques de l'IMC (Maes et coll. 1997).

#### **1.4.1.2. Les parents**

L'obésité parentale constitue un facteur de risque très important d'obésité juvénile puisque ce risque est multiplié par 3 si un des deux parents est obèse et par 5 si les 2 parents le sont (tableau 5). Cependant, l'obésité à l'adolescence dépend plus du statut pondéral pendant l'enfance que du statut pondéral des parents (Whitaker et coll. 1997)

| Age         | Si obésité à cet âge<br>(contre poids normal) | Si 1 parent obèse<br>(contre aucun) | Si 2 parents obèses |
|-------------|---|-------------------------------------|---------------------|
| 1 à 2 ans   | 1.3   | 3.2                                 | 13.6                |
| 3 à 5 ans   | 4.7   | 3                                   | 15.3                |
| 6 à 9 ans   | 8.8   | 2.6                                 | 5                   |
| 10 à 14 ans | 22.3  | 2.2                                 | 2                   |
| 15 à 17 ans | 17.5  | 2.2                                 | 5.6                 |

Tableau 5 : Risque relatif d'obésité à l'âge adulte (D'après Picoche-Gothié 2005).

L'environnement métabolique et la morphologie maternelle, avant et pendant la grossesse peuvent être aussi des facteurs influençant la composition corporelle du nouveau-né (Gale et coll. 2007). Ainsi, les femmes qui sont en surpoids ou obèses avant la conception présentent généralement une diminution de la sensibilité à l'insuline pendant la grossesse (Catalano and Ehrenberg 2006). Il en résulte une plus grande disponibilité en lipides et en glucose pour le fœtus, entraînant une augmentation des concentrations d'insuline (Godfrey et

<sup>13</sup> Une famille nucléaire est une forme de structure familiale correspondant à un ménage regroupant les deux parents mariés ou non mariés et leurs enfants, à l'opposé de la famille élargie qui peut compter plusieurs générations

coll. 1996 ; Soltani et coll. 1999) et de la leptine (Cripps et coll. 2005; McMillen et coll. 2006) fœtale. Par conséquent, ces enfants ont tendance à avoir une plus grande masse grasse à la naissance (Javaid et coll. 2005, Tsai et coll. 2004).

De plus, l'alimentation de la mère pendant la grossesse joue un rôle important dans le statut pondéral de son enfant. En effet, la consommation excessive d'acide linoléique ( $\omega 6$ ) pendant la grossesse, l'allaitement et la petite enfance, périodes où le tissu adipeux est dans une phase dynamique de son développement, constitue un facteur déterminant de l'obésité infantile (Massiera et coll. 2003).

### **1.4.1.3. La petite enfance**

Le poids de naissance constitue également un facteur déterminant de survenue d'obésité à l'âge adulte car il est positivement corrélé à l'IMC à l'âge adulte (Sorensen et coll. 1997). Par contre, quand on y associe le mode de vie, cette relation devient faible (Guo et coll. 2000). En effet, Frisanko (2000) ont montré que les nouveaux nés les plus lourds, deviennent les adolescents les plus lourds, seulement quand leurs parents présentent aussi une surcharge pondérale. Le risque d'obésité à l'âge adulte s'accroît encore plus lorsque les enfants sont obèses après 6 ans et plus particulièrement à l'adolescence.

Le rang de naissance influence également le risque de surpoids et d'obésité à l'âge adulte, les aînés ou les fils uniques étant les plus exposés (Celi et coll. 2003).

Le mode d'alimentation du nourrisson constitue également un élément décisif pour sa future morphologie. En effet, plusieurs études concluent que l'allaitement excédant 4 mois protège les enfants du risque de surpoids ou d'obésité à l'âge adulte par rapport à ceux nourris au lait maternisé (Von Kries et coll. 1999, Celi et col. 2003, Woo et coll. 2008). Toutefois, des études récentes s'intéressant spécifiquement à ce paramètre, trouvent que l'allaitement d'une période excédant 6 mois était associé à une morphologie plus mince à l'enfance (5 ans) mais cette association ne persiste pas à l'adolescence ou à l'âge adulte (Michels et coll. 2007, Cope and Allison 2008). En effet, ces études reportent que comparativement aux enfants non allaités, les enfants qui étaient exclusivement allaités de plus de 6 mois avaient un risque de devenir obèses à l'âge adulte (Michels et coll. 2007). De plus, la revue critique de l'OMS (Cope and Allison 2008) conclut que, de nos jours, l'effet de l'allaitement sur la diminution du risque de surpoids ou d'obésité à l'âge adulte n'est pas garanti.

De plus, la forte teneur en  $\omega 6$  du lait maternisé (50 % supérieure) comparé au lait maternel favorise l'obésité chez les enfants (Stunkard et coll. 1999, Guesnet et coll. 1999).

#### 1.4.2. Les facteurs socio-économiques

« *L'obésité, dans les pays riches, est un problème de pauvres, dans les pays pauvres, c'est un problème de riches* ». Robert Beaglehole (2004), OMS.

##### **1.4.2.1. Facteurs socio-économiques dans les pays développés**

Chez l'adulte, il est bien admis que l'appartenance sociale des individus influence de façon importante le risque de surpoids et d'obésité (Shrewsbury et Wardle 2008). Ainsi, l'obésité est plus fréquente dans les familles à catégories socioprofessionnelles (CSP) basses (rapport Inserm 2000). Cette relation entre CSP et obésité existe toujours chez les enfants mais semble moins claire. Même si cette relation est moins forte que chez l'adulte, Rolland-Cachera et Belliste (1986) relèvent 4 fois plus d'obèses chez les enfants d'ouvriers que chez les enfants de cadres (enfants français âgés de 7 à 12 ans). De plus, on retrouve plus d'enfants obèses en zone d'éducation prioritaire, lieu où les difficultés financières des familles sont plus présentes (Leclerc et coll. 1979).

##### **1.4.2.2. Facteurs socio-économiques dans les pays en développement**

En revanche, dans les pays en développement, la prévalence de l'obésité est d'autant plus importante que la CSP est élevée, quels que soient le sexe et l'âge (Shrewsbury et Wardle 2008).

Au Liban, très peu d'études se sont intéressées à la relation entre le statut socio-économique et l'obésité des jeunes. Chakar et Salameh (2006) rapportent plus d'enfants en surcharge pondérale dans les familles ayant un statut socio-économique élevé. En effet, au sein de ces familles plus aisées, les enfants adoptent plus facilement des habitudes alimentaires malsaines (fast-food, snacks énergétiques, sucreries, etc.) et diminuent leur consommation de nourriture traditionnelle méditerranéenne (céréales, légumes et fruits).

### 1.4.3. Déséquilibre entre l'apport et la dépense énergétique

Quelle que soit la susceptibilité génétique, le surpoids et l'obésité ne s'installent que s'il existe un déséquilibre du bilan énergétique, c'est-à-dire lorsque les apports alimentaires sont supérieurs aux dépenses.

Concernant les apports alimentaires, contrairement à ce que l'on pourrait croire, les études épidémiologiques montrent que l'augmentation de la prévalence de l'obésité, observée ces dernières années, n'est pas liée à une augmentation de l'apport énergétique total (figure 3) ou de l'apport en matière grasse, que ce soit chez les adultes (Pentice et Jebb 1995), chez les enfants ou les adolescents (Agras et Mascola 2005, Rennie et coll. 2005). L'obésité serait plutôt causée par des mauvaises habitudes ou comportements alimentaires. En effet, La déstructuration des repas (saut du petit déjeuner et apport calorique important le soir) ainsi que le fait de manger à l'extérieur du foyer dans des restaurants de type « fast-foods » favorisent la prise de poids. Les repas pris en dehors du foyer se caractérisent par une alimentation grasse, des boissons sucrées et des portions importantes, constituant un facteur prépondérant dans l'élévation de la prise de poids. Il est important de souligner qu'un apport en sucre élevé est associé à une moindre satiété, ce qui ne favorise pas la réduction des doses ingérées. Malheureusement, cette remarque s'applique d'autant plus aux adolescents que cette population s'avère moins sensible aux indices biologiques de la satiété entre autres en raison de leur insulino-résistance (paragraphe 1.5.7.) et de leur apport excessif en glucides à index glycémique élevé (Agras et Mascola 2005, Rennie et coll. 2005). Ces derniers sont connus pour diminuer le sentiment de satiété (Harrington 2008)

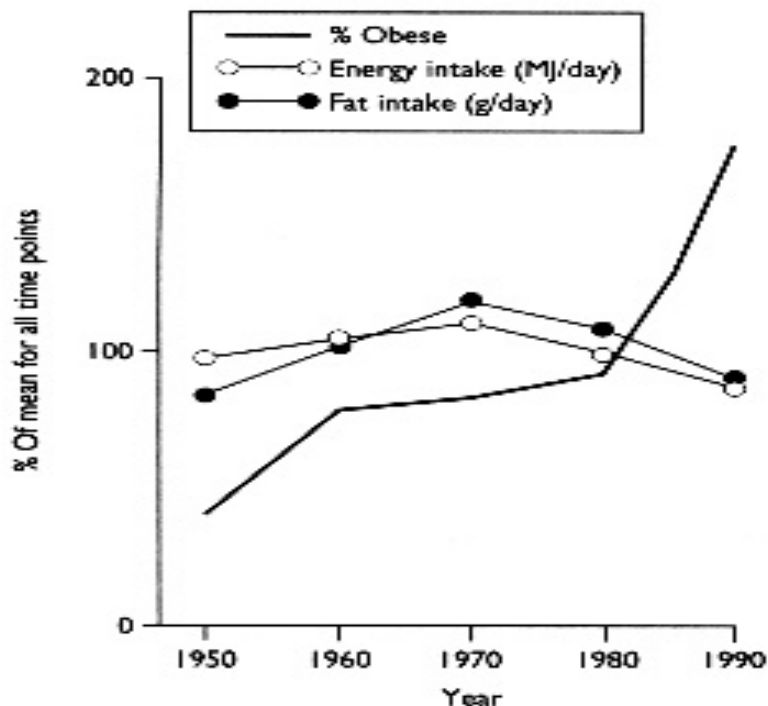


Figure 3 : Tendence séculaire concernant l'alimentation et l'obésité en Grande-Bretagne (D'après Pentice et Jebb, 1995).

Au Liban, les études concernant le comportement alimentaire des jeunes et des adultes montrent une augmentation des apports en graisse (24 % en 1963 à 34.3 % en 1998), en lait et en protéines animales ainsi qu'une diminution des apports en glucides (64.8 % en 1963 à 52.9 % en 1998) en particulier le pain et les céréales (Nasreddine 2006).

Comme nous l'avons vu précédemment, la prévalence de l'obésité s'accroît un peu partout dans le monde alors même que les apports énergétiques et la part en lipide diminuent. Il convient donc d'étudier de façon plus approfondie l'évolution de la dépense énergétique. Malgré la difficulté de quantifier l'activité physique précisément, plusieurs études menées chez les adolescents démontrent que le niveau d'activité physique diminue de 9 à 18 ans, surtout chez les filles (Sallis et coll. 1993, Kimm et coll. 2002). Cette diminution se situe aux alentours de 50 % à l'adolescence (figure 4), et peut conduire à un arrêt de toute activité physique. Toutefois, la différence entre filles et garçons disparaît quand on prend en compte leur âge biologique (Thompson et coll. 2003) (figure 5).

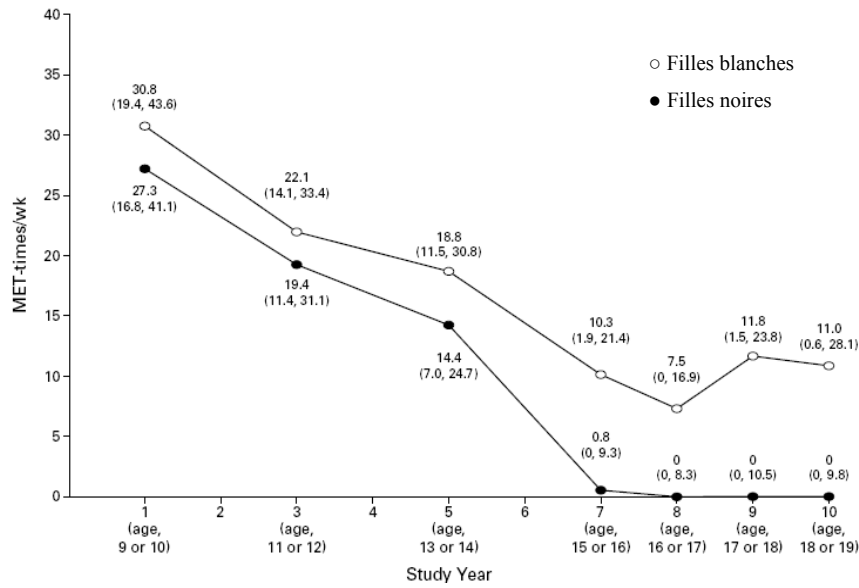


Figure 4: Scores des questionnaires d'activité physique en accord avec l'année et la race (exprimés par des MET-time par semaine) (D'après Kimm et coll. (2002)).

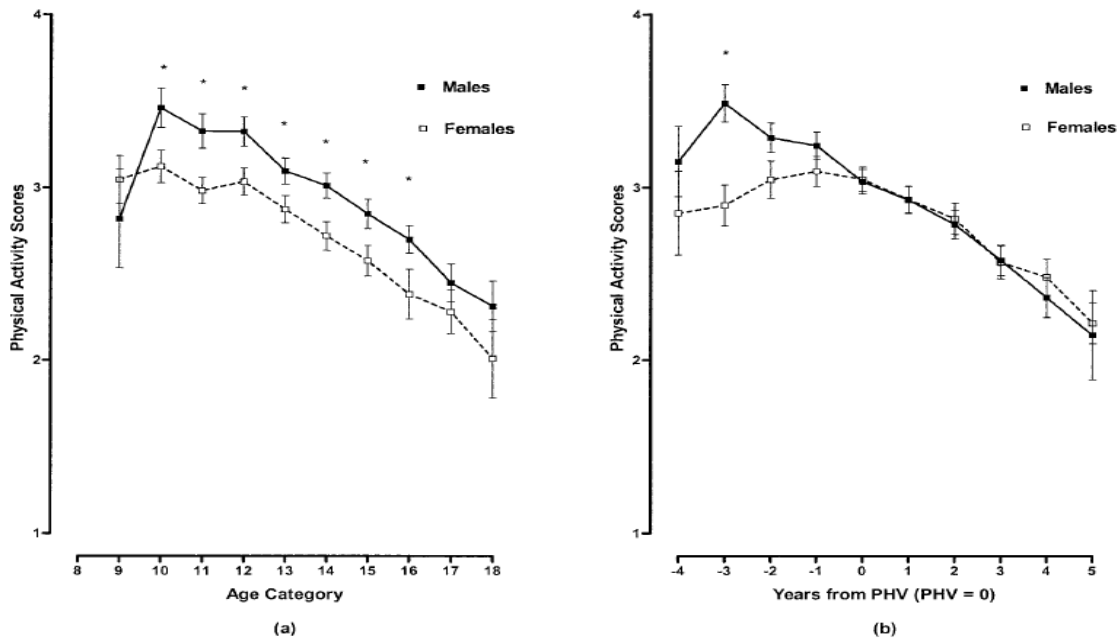


Figure 5 : Pratique de l'activité physique (1 = faible, 5 = élevée) des filles et des garçons par âge chronologique (a) et biologique (b) (PHV = peak height velocity : l'âge du pic de taille) (d'après Thompson et coll. (2003))

Pourtant il est indispensable de maintenir une activité physique régulière afin de réguler la composition corporelle pendant l'enfance. En effet, l'étude réalisée par Deheeger et coll. (1997) montre, chez des enfants ayant des apports énergétiques élevés, une relation inverse entre leur niveau d'activité physique et leur pourcentage de masse grasse. Dans cette étude, le

pourcentage de masse grasse serait en relation avec l'inactivité comme les heures passées devant la télévision.

Les modes de vie sédentaires chez les enfants et les adolescents favorisent l'obésité (Rennie et coll. 2005). Ainsi, l'utilisation accrue des technologies d'information et de communication (télévision, jeux numériques et ordinateurs) sont des facteurs de sédentarité affectant la prévalence de l'obésité (Kautiainen et coll. 2005, Ekelund et coll. 2006, Stettler et coll. 2004, Chaput et coll. 2006). De plus ces comportements inactifs favorisent la prise alimentaire. En effet, les adolescents, en regardant la télévision, consomment des aliments industriels très caloriques (pizza, sandwiches, soda...) (Taras et coll. 1989, Matheson et coll. 2004).

Les causes de la diminution de la pratique physique à l'adolescence sont multifactorielles. Elles peuvent être d'origine psychologique (dépression), comportementale (cigarette, alcool), sociale (situation parentale) (Sallis et coll. 2000, Kimm et coll. 2002) ou encore biologique, surtout chez les filles où leur aptitude physique diminue durant cette période (Malina et coll. 2004). En effet, à l'adolescence la  $\dot{V}O_{2max}$  en valeur absolue (L/min) atteint son plateau. Parallèlement, le pourcentage de masse grasse augmente (Lovejoy 1998) diminuant ainsi leur  $\dot{V}O_{2max}$  relative (mL/min/kg) et donc leur performance surtout dans les sports où leur poids est porté (Malina et coll. 2004). Ceci renforce d'autant plus leur comportement sédentaire.

Au Liban, peu d'études se sont intéressées à l'estimation de l'activité physique chez les enfants ou les adolescents. L'étude d'Hwalla et coll. (2005) confirme que la prévalence de l'obésité est plus importante parmi les adolescents qui ne font pas d'activité physique. Selon ces auteurs, le Liban ne serait pas un pays où l'activité physique est encouragée et facile d'accès pour les jeunes. En effet, peu d'écoles publiques incluent l'Education Physique et Sportive (EPS) dans le cursus des élèves et les infrastructures sportives (parcs publics, pistes de marche ou de vélo) sont rares et limitées à la population riche.

#### 1.4.4. Facteurs psychologiques

Les problèmes de poids ayant une origine multifactorielle, il n'est pas surprenant que les facteurs psychologiques jouent un rôle crucial dans le développement de certaines obésités



associées à des troubles du comportement alimentaire. L'anxiété et/ou la dépression peuvent entraîner les sujets dans un cercle vicieux, où le stress induit par multiples origines, peut être à la base de la prise de poids. Cette prise de poids entraîne alors à son tour à une détérioration de la qualité de vie des sujets et une mauvaise estime de soi, induisant une nouvelle prise de poids (Torres et Nowson 2007, Wardle et Cooke 2005).

Une des premières études menée sur ce sujet par Kaplan et Kaplan (1957), a montré que le gain de poids et le développement de l'obésité chez l'homme peuvent être attribués aux facteurs de qualité de vie, en particulier le stress.

Les études réalisées chez les rats montrent qu'une situation stressante aiguë entraîne un arrêt de leur alimentation. A l'inverse, si le stress se prolonge, il entraîne une hyperphagie et attire les animaux vers une nourriture plus sucrée induisant ainsi une prise de poids (Rowland et Antelman 1976, Levine et Morley 1981, Michel et coll. 2003).

Ces résultats sont retrouvés chez l'Homme. Dans une étude longitudinale réalisée sur 12110 sujets par Ng et Jeffery (2003), il est montré que le stress incite la prise alimentaire avec une grande préférence pour les aliments denses et particulièrement riches en sucre et en graisse. En effet, l'excès de nourriture diminuerait l'angoisse devant des situations agressives. Ce symptôme de stress lié à l'alimentation, apparaît de façon plus importante chez les femmes que les hommes (Laitinen et coll. 2002) et n'épargne ni les enfants ni les adolescents (Mellbin et Vuille 1989). Dans cette dernière population, les facteurs psychologiques que sont l'anxiété et l'estime de soi constituent un facteur de risque majeur dans la survenue de l'obésité.

Le mécanisme physiologique à la base de l'augmentation de l'apport alimentaire est l'hyperactivation de l'axe hypothalamo-surrénalien (HTS). En effet, si un stress de courte durée active le système médullo-surrénalien sympathique diminuant l'apport alimentaire (Cohen 2000, Halford 2001), à l'inverse, un stress chronique induit une activation de l'axe HTS libérant le cortisol. Ce dernier active la sécrétion du neuropeptide Y et bloque l'action de la leptine (Takeda et coll. 2004) augmentant ainsi l'apport alimentaire (Bjorntorp 2001).

#### 1.4.5. Imprégnation hormonale et puberté : masse grasse et stéroïdes sexuels

La distribution de la graisse dans le corps est en partie contrôlée par les hormones sexuelles. C'est pour cette raison que les différences de composition corporelle entre hommes et femmes apparaissent à la puberté. Les stéroïdes sexuels féminins, notamment les

œstrogènes, jouent un rôle non négligeable dans la prise de masse grasse chez l'adolescente (Lovejoy 1998). De plus, il est désormais bien connu que le tissu adipeux possède des récepteurs spécifiques aux stéroïdes sexuels suggérant fortement leur implication dans la prise de masse grasse (Mayes et Watson 2004).

Le premier effet des stéroïdes sexuels dans la prise de masse grasse à l'adolescence est d'ordre génomique<sup>14</sup> et fait intervenir la régulation des protéines clés dans le tissu adipeux par des moyens de transcription (figure 6). La lipoprotéine lipase<sup>15</sup> (LPL) et la leptine sont les deux protéines clés régulées par les hormones sexuelles par un mécanisme génomique classique. Les études mettant en relation l'imprégnation hormonale à la puberté et la prise de masse grasse sont assez rares. Il semblerait que les œstrogènes, la progestérone et les androgènes modulent la production de la LPL dans le tissu adipeux (Anderson 2002). Des études réalisées chez le rat (ovariectomie et traitement oestrogénique) ont permis de mettre en évidence que les œstrogènes seuls, diminuent la production de la LPL dans le tissu adipeux, entraînant une perte de masse grasse. Toutefois, les résultats chez les femmes sont discordants en raison de la co-imprégnation œstrogènes et progestérone. En effet, chez les femmes post-ménopausées, un traitement oestro-progestatif augmente l'activité des LPL dans les adipocytes fémoraux sous-cutanés (Rebuffé-Scrive et coll. 1983, Rebuffé-Scrive et coll. 1987) expliquant ainsi le dépôt de graisse chez elles.

A la puberté il existe indiscutablement une corrélation positive entre surcharge pondérale et maturation sexuelle précoce. Cependant, la difficulté à déterminer le sens de la relation entre surcharge adipeuse et maturation sexuelle suggère qu'il s'agit d'une relation bidirectionnelle dans laquelle l'accumulation de graisse au moment de la puberté pourrait dépendre des hormones sexuelles mais la quantité de graisse accumulée pourrait elle-même précipiter la maturation sexuelle. A cette période, les concentrations élevées d'insuline (Travers et coll. 1995) et de cortisol s'ajoutent à l'action des stéroïdes sexuels en stimulant également l'activité de la LPL (Charmandari et coll. 2004).

Concernant la leptine, deuxième protéine régulée par les stéroïdes sexuels, sa concentration est positivement corrélée aux niveaux d'œstrogènes plasmatiques (Hardie et coll. 1997) mais est négativement corrélée à la testostéronémie. Ainsi, chez les filles, la leptinémie augmente continuellement avec les stades pubertaires et donc avec l'oestradiolémie et est corrélée à

<sup>14</sup> Le complexe hormone-récepteur agit directement sur le gène en activant la synthèse de protéine (LPL, leptine)

<sup>15</sup> Enzyme clé synthétisée et sécrétée par les adipocytes. Elle est transportée par les capillaires endothéliaux pour l'hydrolyse des triglycérides circulants en acide gras libres et en glycérol. Elle joue un rôle dans le stockage des lipides dans le tissu adipeux, les réserves du muscle et donc la régulation du muscle maigre et l'obésité.

l'IMC, au pourcentage de masse grasse (Carlson et coll. 1997, Blum et coll. 1997). Les mécanismes à l'origine de la relation œstradiolémie – leptimémie ne sont pas complètement élucidés. Toutefois certaines études réalisées chez l'animal ou *in vitro* montrent l'implication des stéroïdes sexuels dans l'augmentation de la sécrétion de leptine par le tissu adipeux. En effet, Machinal-Quelin et coll. (2002) montrent *in vitro* chez la femme que l'injection d'œstradiol augmente la sécrétion de la leptine dans le tissu adipeux sous-cutané.

De plus chez l'animal, l'ovariectomie diminue l'expression du gène de la leptine. Ce phénomène est réversible dès lors que l'on injecte des œstrogènes (Shimizu et coll. 1997, Brann et coll. 1999). Les stéroïdes sexuels vont stimuler directement la synthèse de leptine via leur fixation sur les éléments de réponse présents au niveau du gène de leptine (Shimizu et coll. 1997)

Concernant la relation leptine-masse grasse (détaillée dans le paragraphe 1.5.4.1.) rajoutons qu'à la puberté, l'augmentation de la leptinémie développe « une résistance physiologique à la leptine » conduisant à une prise de masse grasse (Carlson et coll. 1997). La physiologie de la leptine dans ce contexte est complexe, puisqu'elle induit une augmentation de masse grasse mais en même temps génère un signal de déclenchement putatif de la puberté chez les filles.

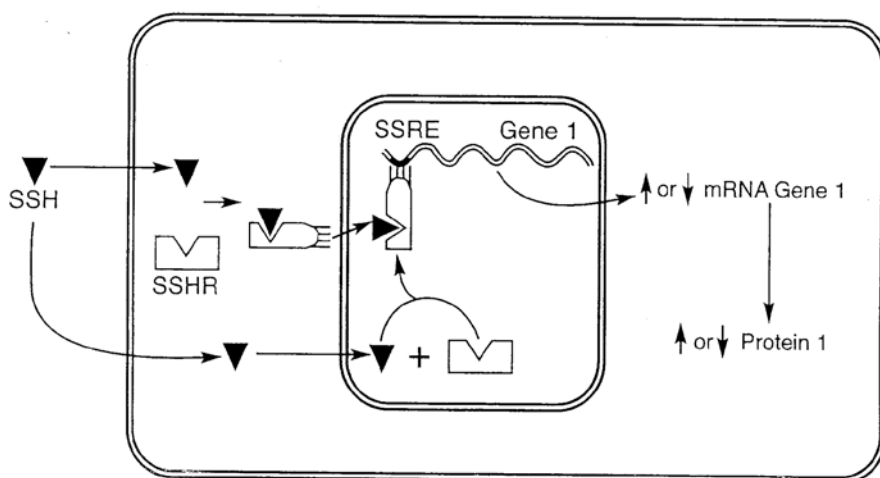


Figure 6: Mécanisme d'action génomique des stéroïdes sexuels. SSH: sex steroid hormone, SSHR: sex steroid hormone receptor, SSRE: sex steroid response element (D'après Mayes et Watson 2004).

Le deuxième mécanisme possible des stéroïdes sexuels sur la prise de masse grasse fait intervenir des mécanismes non génomiques complexes, impliquant des seconds messagers (Adénosine monophosphate cyclique [AMPcyclique] et des phosphatidylinositol [IP]) (figure 7).

L'œstradiol, en activant les récepteurs aux œstrogènes  $\alpha$  (RE- $\alpha$ ), augmente l'expression des récepteurs anti-lipolytique  $\alpha$ -2-adrénergiques dans les adipocytes humains. Cette augmentation des récepteurs  $\alpha$ -2 adrénergiques freine la lipolyse induite par l'adrénaline. Comme l'œstradiol n'augmente que le contenu des récepteurs  $\alpha$ -2-adrénergiques des adipocytes sous-cutanés, et non celui du tissu adipeux viscéral, ceci expliquerait très probablement le schéma typique de la distribution de graisse sous-cutanée chez la femme (Pedersen et coll. 2004).

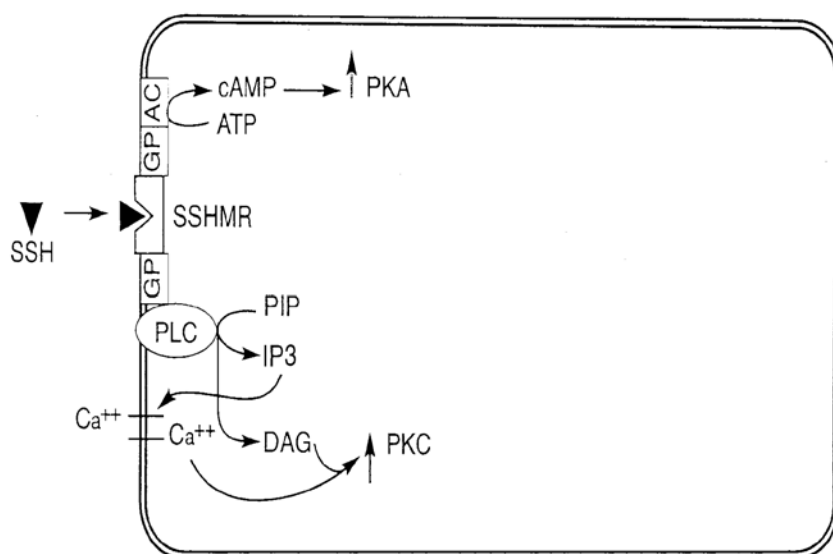


Figure 7 : Mécanisme d'action non-génomique des stéroïdes sexuels sur les tissus adipeux. SSH: sex steroid hormone, SSHMR : sex steroid hormone membrane receptor, GP : G-protein, AC : adénylate cyclase, PKA : protéin kinase-A, PLC : phospholipase-C, PIP : phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate, IP3 : inositol 1,4,5-trisphosphate, DAG : diacylglycerol, PKC : protéin kinase C. (D'après Mayes et Watson 2004).



En conclusion, l'adolescence est une période critique caractérisée par la puberté, période de bouleversements hormonaux, comportementaux et psychologiques. Ces différents facteurs peuvent être à la base d'une prise de poids notamment chez les filles. Cette prise de poids est favorisée par des facteurs génétiques, familiaux mais aussi par des facteurs socio-économiques dont l'impact diffère entre les pays en voie de développement et industrialisés. Malgré l'influence de ces différents paramètres, le déséquilibre entre l'apport et la dépense énergétique reste la cause primordiale de l'obésité à l'adolescence. En effet, la déstructuration du comportement alimentaire associée à la diminution de la pratique physique sont des comportements particulièrement fréquents à cet âge.

### 1.5. Conséquence métaboliques et hormonales de l'obésité chez les adolescents.

L'obésité n'est pas qu'un problème esthétique, c'est même le moindre de ses maux. L'obésité entraîne de nombreuses complications médicales (complications générales, complications cardiovasculaires, complications pulmonaires, complications endocriniennes et métaboliques, complications ostéo-articulaires...) qui conduisent à une réduction de l'espérance de vie.

Plus l'obésité apparaît tôt, plus les conséquences à l'âge adulte sont dramatiques. En effet, même si l'obésité apparue durant l'enfance et l'adolescence n'entraîne généralement pas de complications durant cette période (à l'exception des obésités sévères), elle persiste le plus souvent à l'âge adulte<sup>16</sup> entraînant une surmortalité estimée entre 50 et 80 %.

Chez les adolescents les troubles les plus fréquents sont les troubles métaboliques (dyslipidémie, insulino-résistance) et endocriniens (puberté précoce, aménorrhée). Les autres complications (cardio-vasculaires, pulmonaires...) sont heureusement plus rares ou ne s'observent que dans les obésités morbides. C'est pourquoi, nous ne détaillerons que ces conséquences dans la suite de cette thèse.

#### 1.5.1. Excès de masse grasse

Contrairement à l'adulte, l'augmentation de masse grasse à l'adolescence est plutôt d'origine sous-cutanée que viscérale (Rice et coll. 1996 ; Brambilla et coll. 1994). Néanmoins, chez les adolescents obèses, le tissu adipeux viscéral est 2 à 3 fois supérieur par rapport à celui des adolescentes non obèses (Caprio et coll. 1996).

Le tissu adipeux a été pendant longtemps considéré comme un simple réservoir de graisse. Au-delà de son rôle énergétique inerte, il est devenu un organe endocrinien immuno-

---

<sup>16</sup> Comparé à un enfant non obèse, un enfant obèse présente 2 à 6 fois plus de risque d'être obèse à l'âge adulte et la probabilité qu'il reste obèse à l'âge adulte varie de 20-50 % avant la puberté à 50-70 % après la puberté. Le risque d'obésité à l'âge adulte est d'autant plus grand que l'obésité infantile est grave, précoce, qu'elle persiste à l'adolescence et que les parents sont obèses. Cette obésité parentale est prépondérante chez le jeune enfant, alors que chez l'enfant plus âgé, c'est son propre degré d'obésité qui s'avère déterminant (Whitaker et coll., 1997).

métabolique. Il sécrète diverses substances hormonales, telles que les éléments du système rénine-angiotensine, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) et des cytokines, regroupées sous le terme d'adipocytokines ou adipokines. Parmi ces molécules on retrouve la leptine, l'adiponectine, la résistine et des protéines inflammatoires comme l'interleukine -6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$  : Tumor necrosis factor alpha) (figure 8). Ces adipokines sont capables d'induire de nombreux dysfonctionnements comme une détérioration du profil lipidique (dyslipidémie), un état inflammatoire chronique une résistance à l'insuline ...

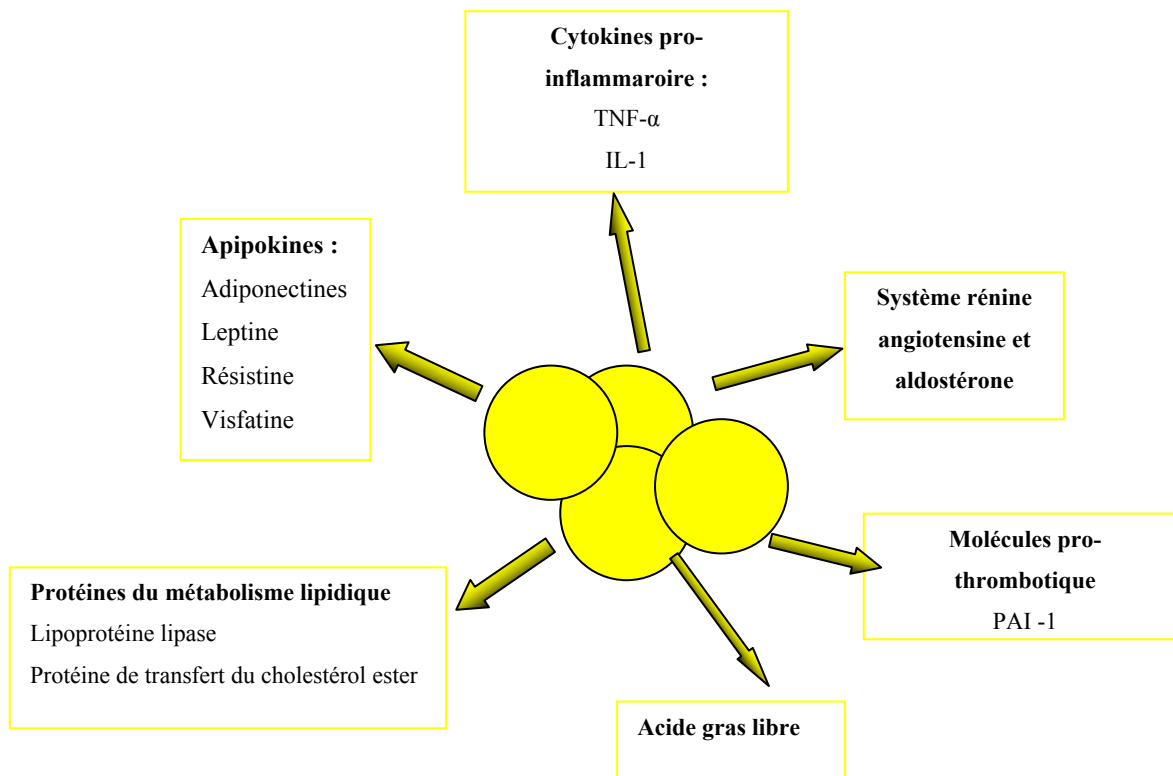


Figure 8 : Principales sécrétions adipocytaires. IL: Interleukine ; TNF- $\alpha$  : Tumor necrosis factor alpha (facteur de nécrose tumorale); PAI-1: plasminogen-activator inhibitor-1 (l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1).

Les adipocytes eux-mêmes, mais également d'autres cellules contenues dans le tissu adipeux<sup>17</sup> participent à cette fonction de sécrétion. En effet, les macrophages infiltrés dans ce tissu représentent une source importante de cytokines (figure 9). Ces dernières agissent localement (de manière autocrine ou paracrine), et à distance (effet endocrine) sur de

<sup>17</sup> Le tissu adipeux n'est composé que de 50% d'adipocytes matures, le reste correspondant à des fibroblastes, cellules épithéliales, préadipocytes et macrophages.

nombreux tissus cibles comme les muscles, le foie et l'hypothalamus. Leurs effets sur le métabolisme sont bien connus, certaines participant favorablement à l'homéostasie énergétique (adiponectine, leptine...), d'autres ayant des effets délétères (TNF $\alpha$ , IL-6), comme l'installation d'un état inflammatoire chronique de faible intensité à l'origine d'une insulino-résistance et du diabète de type 2.

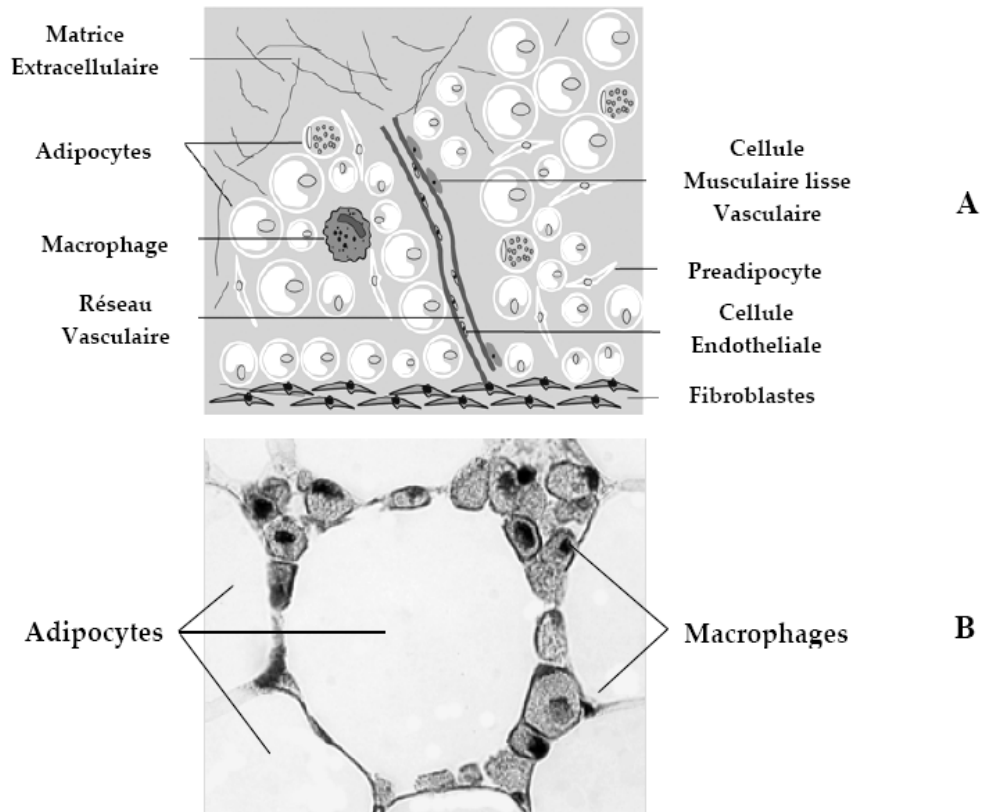


Figure 9 : Différents types cellulaires du tissu adipeux. A : schéma explicatif des types cellulaires composants le tissu adipeux. B : Image microscopique du tissu d'obèse (femme, IMC = 50 kg/m<sup>2</sup>) infiltré par les macrophages (microscopie lumière, 100x, en bas) (D'après Poitou et Clément, rapport Inserm, Nutriomique U755).

Contrairement au tissu adipeux de la partie inférieure du corps (fesses, membres inférieurs) essentiellement sous cutané et très peu actif métaboliquement, le tissu adipeux de la partie supérieure, qu'il soit sous cutané ou viscéral est, quant à lui, très actif métaboliquement. En effet, après avoir stocké les lipides après les repas, il libère des acides gras dans la circulation à distance des repas pour fournir de l'énergie aux muscles et au foie. Le tissu adipeux sous cutané de la partie supérieure du corps libère des acides gras qui iront prioritairement aux

muscles tandis que le tissu adipeux viscéral de la partie supérieure du corps libère des acides gras qui iront prioritairement au foie. Ce sont ces acides gras qui participeront à la synthèse accrue des VLDL<sup>18</sup> hépatiques et donc à l'augmentation des triglycérides circulants pouvant conduire à une dyslipidémie.

### 1.5.2. Détérioration du profil lipidique

Contrairement à l'adulte, l'excès de masse grasse à l'adolescence se traduit par une dyslipidémie modérée. Cette dyslipidémie est caractérisée par des concentrations élevées en cholestérol total, en triglycérides (TG), en lipoprotéines de basse densité (LDL, low density lipoprotein et VLDL, very low density lipoprotein), et en apolipoprotéine<sup>19</sup> B, ainsi que par des concentrations basses en lipoprotéines de haute densité (HDL; high density lipoprotein) et en apolipoprotéine A (Caprio et coll. 1996 ; Teixeira et coll. 2001 ; Freedman et coll.1999 a). Ces altérations du profil lipidique entraînent un risque accru de développement d'athérosclérose qui peut débuter dès l'enfance et continuer à l'âge adulte (Freedman et coll.1999 b).

### 1.5.3. Inflammation

#### 1.5.3.1. Marqueurs de l'inflammation et obésité

L'obésité est considérée depuis peu de temps, comme un état inflammatoire chronique de faible intensité<sup>20</sup> (ou évoluant à bas bruit) contrairement à de nombreuses pathologies qui lui sont fréquemment associées comme l'athérosclérose, le diabète de type 2... Cette réponse inflammatoire chronique de faible intensité est provoquée par l'activation de voies de

---

<sup>18</sup> Very Low Density Lipoprotein (Lipoprotéine de très faible densité).

<sup>19</sup> Protéines constitutives des lipoprotéines, chargées de transporter des molécules hydrophobes (triglycérides, cholestérol) dans le sang. Selon les lipoprotéines, les apolipoprotéines ne sont pas les mêmes. On distingue entre autres: l'apo A présente à la surface des chylomicrons et des HDL, l'apo B-48 à la surface des chylomicrons, l'apo B-100 à la surface des VLDL, des IDL et des LDL.

<sup>20</sup> Low grade inflammation en anglais



signalisation pro-inflammatoires et une production anormale d'adipokines. Ceci se traduit par une élévation de l'expression et de la libération par le tissu adipeux de certains marqueurs de l'inflammation comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-6, l'IL-8, l'IL-1... dans la circulation sanguine (Das 2002, Engstrom et coll. 2003, Bastard et coll. 2002, Samad et coll. 1997). L'IL-6 stimulant la production hépatique de CRP (Protéine Réactive C) (Ford et coll. 2003, Castell et coll. 1988), on retrouve également des niveaux plasmatiques élevés en CRP chez les obèses. De plus, même chez les individus sains, la corpulence évaluée par l'IMC est fortement corrélée aux concentrations plasmatiques en CRP (Festa et coll. 2001, Kern et coll. 2001). Parallèlement, l'action anti-inflammatoire de l'adiponectine décline à ce stade, exacerbant l'état « inflammatoire » de l'obèse.

La prise de masse grasse est responsable d'une inflammation chronique de faible intensité, en revanche la réduction pondérale entraîne une amélioration de l'état inflammatoire de l'obésité (Van Dielen et coll. 2004, Cottam et coll. 2004, Ryan et Nicklas 2004) et des co-morbidités, ainsi qu'une chute de l'expression des gènes de l'inflammation (Clement et coll. 2004).

### **1.5.3.2. Mécanismes induisant une inflammation chez les obèses**

Classiquement les organes lymphoïdes et le foie sont les principaux sites à l'origine de l'inflammation aiguë. Cependant, l'inflammation chronique de bas niveau observée chez les sujets obèses n'a pas pour origine principale ces organes. Même s'il ne faisait aucun doute que le tissu adipeux puisse jouer un rôle important dans les altérations métaboliques liées à l'obésité, à l'inverse, il semblerait très improbable que ce dernier puisse jouer un rôle dans le phénomène inflammatoire. Pourtant des arguments vont dans ce sens. Ainsi, l'équipe américaine de Gokan Hotamisligil en 1993 a été la première à suggérer que le tissu adipeux pouvait exprimer et sécréter des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 et être à l'origine de l'inflammation chronique de bas niveau observée chez les obèses. Il possède également la capacité de phagocytose en réponse à divers stimuli (Cousin et coll. 1999, Charriere et coll. 2003). Des caractéristiques sont donc communes entre adipocytes et macrophages et laissent supposer que les adipocytes peuvent être responsables, au moins en partie, de l'inflammation chronique de faible niveau observée chez les sujets obèses.

L'adipocyte ne constitue pas la principale source d'inflammation. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, le tissu adipeux chez l'obèse est particulièrement riche en macrophages résidants pouvant être également à l'origine de l'état d'inflammation chronique associé à l'obésité (Wellen et coll. 2003 et 2005). Ainsi, les macrophages infiltrés dans le tissu adipeux seraient responsables de l'expression d'une partie du TNF- $\alpha$  présent dans ce tissu, ainsi que d'une partie significative de celle de l'IL-6 (Weisberg et coll. 2003).

Les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de l'infiltration des macrophages dans le tissu adipeux sont probablement multiples mais restent peu connus (figure 10). Les signaux paracrines, autocrines et endocrines ainsi que les modifications mécaniques (hypertrophie et hyperplasie adipocytaire) semblent jouer un rôle dans ce phénomène. Ces macrophages proviendraient très majoritairement de cellules dérivées de la moëlle osseuse (Weisberg et coll. 2003) et leur diapédèse serait favorisée par la leptine (Curat et coll. 2004). Par contre l'adiponectine semble inhiber ce processus (Curat et coll. 2004). Les adipocytes des sujets obèses sécrètent également de grande quantité de Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) (Christiansen et coll. 2005) entraînant une adhésion et une migration importante des monocytes sanguins humains (Curat et coll. 2004, Avogaro et de Kreutzenberg 2005). L'hypoxie, contribue probablement aussi à l'attraction des macrophages dans le tissu adipeux. A l'heure actuelle, les mécanismes ne sont pas toujours élucidés.

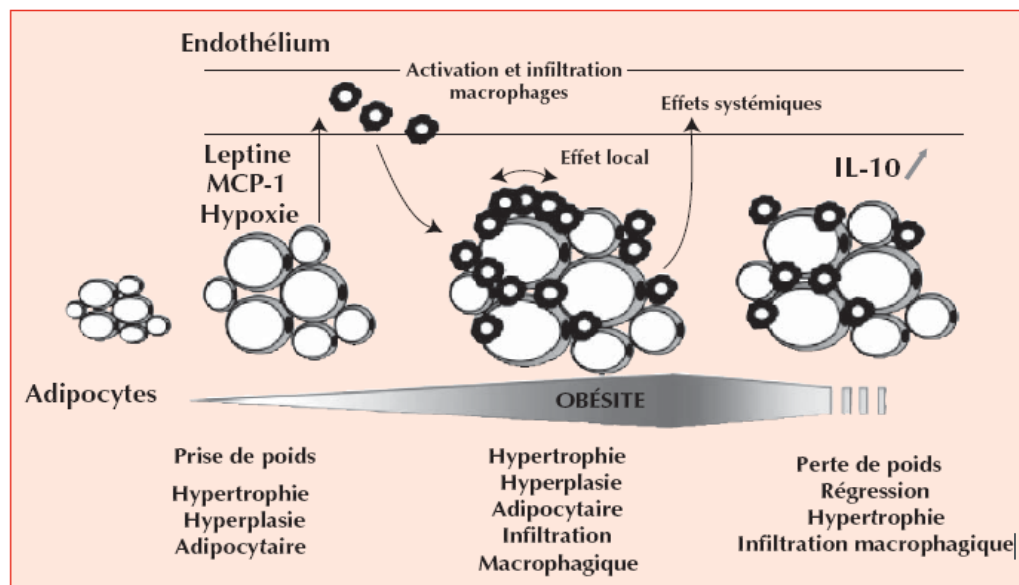


Figure 10 : Facteurs induisant l'infiltration et l'activation macrophagique au sein du tissu adipeux.

De plus, ces phénomènes inflammatoires ne sont pas isolés et sont soupçonnés de contribuer fortement dans les comorbidités liées à l'obésité comme l'IR, le diabète de type 2...

#### 1.5.4. Insulino-résistance

L'insuline est une hormone protéique sécrétée par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Ses fonctions s'exercent sur de nombreuses cellules de l'organisme à l'exception des cellules nerveuses et ses cibles principales sont le muscle (squelettique et cardiaque), les adipocytes et le foie. Elle assure principalement le transport transmembranaire (par l'intermédiaire des GLUT-4) et la dégradation du glucose dans les cellules (muscle squelettique et cardiaque, adipocyte...). Plus spécifiquement au niveau du tissu adipeux, elle stimule la lipogenèse et inhibe la lipolyse.

L'insulino-résistance (IR) se caractérise par une diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline en présence d'une concentration normale d'insuline ou comme une réponse normale à une hyperinsulinémie. Tant que la sécrétion d'insuline est suffisante pour contrer la résistance à l'insuline, la glycémie reste normale ou modérément altérée. Après cette période d'hyperinsulinisme, le pancréas s'épuise et une insulino-déficience s'installe. Dans les cas les plus graves, l'IR liée à l'obésité conduit au diabète de type 2. Les mécanismes à l'origine de cette perte progressive de la sensibilité à l'insuline se situent aux différents étages du métabolisme insulinique, au niveau du récepteur à l'insuline et en aval de celui-ci. L'interaction hormone-récepteur entraîne une cascade de phosphorylations sur des résidus tyrosine, qui commence par l'autophosphorylation du récepteur et l'association avec son substrat majeur (IRS<sup>21</sup>). Il s'ensuit une succession de phosphorylations sur différents substrats, dont la phosphatidyl-inositol 3-kinase (IP3K) et la protéine kinase B (PKB), qui va médier les effets de l'insuline (Kellerer et coll. 1999).

Même si les différentes étapes menant à l'IR ne sont pas encore clairement identifiées, on sait qu'un excès de graisse, qu'elle soit localisée dans le tissu adipeux (et plus

---

<sup>21</sup> Insulin Receptor Substrate

particulièrement dans le tissu adipeux viscéral) ou ectopique, est le principal facteur responsable. En effet, les acides gras libres (AGL) et les adipokines libérés en grande quantité par les adipocytes hypertrophiés du tissu adipeux viscéral constituent un élément crucial conduisant à l'IR (McGarry 2002, Boden et Shulman 2002).

#### **1.5.4.1. Insulino-résistance dans différents tissus**

Cette IR affecte de nombreux tissus (adipocytes, foie) mais le principal concerné est le muscle.

Au niveau du tissu adipeux, l'insuline inhibe la lipolyse et favorise le transfert des AGL des lipoprotéines circulantes aux tissus. Lors d'une IR, les AGL augmentent dans la circulation en raison de l'incapacité de l'insuline à inhiber la lipolyse et par la diminution de l'élimination périphérique des AGL (Kissebah et Peiris 1989). Cette augmentation des taux d'AGL augmente la concentration des TG circulants (Golay et coll. 1987) induisant des conséquences dramatiques dans différents tissus. Le tissu adipeux est un tissu particulier car il est à la fois victime et coupable de l'IR.

La distribution de la graisse (viscérale ou sous-cutanée) a des conséquences différentes sur l'IR, la graisse viscérale étant la principale responsable de l'IR. En effet, l'accumulation de graisse viscérale augmente la libération d'AGL dans la veine porte et diminue la production d'adiponectine induisant une diminution de la sensibilité à l'insuline (Boden 1996). A l'inverse, la graisse sous-cutanée est métaboliquement moins active (lipolyse moins prononcée) que la graisse viscérale en raison de sa plus faible densité en récepteurs  $\beta$ -adrénergiques et sa plus forte densité en récepteurs  $\alpha$ -adrénergique<sup>22</sup> (Carlson et coll. 1969).

Au niveau du foie, (qui est responsable de 75 à 85 % de la production de glucose en phase post-absorptive) (Stumvoll et coll. 1997) l'IR se manifeste par une oxydation accrue des AGL qui stimulent la néoglucogénèse, la synthèse des triglycérides et la production glucosée

---

<sup>22</sup> La noradrénaline et l'adrénaline sont des neurotransmetteurs activant la lipolyse chez l'homme. La stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques entraîne une augmentation de la lipolyse, alors qu'à l'inverse, les récepteurs alpha2 induisent une inhibition de la lipolyse.

hépatique. Tout ceci entraîne une surproduction de glucose qui contribue à détériorer la tolérance au glucose et favoriser l'hyperglycémie à jeun. (Gastaldelli et coll. 2000).

Dans les tissus périphériques, autres que le foie, les AGL entrent en compétition avec le glucose freinant son assimilation et son utilisation oxydative augmentant ainsi le niveau du glucose circulant (Ferrannini et coll. 1983, Groop et coll. 1991). Le muscle est un tissu à part car c'est à ce niveau que l'insuline exerce son action prépondérante. Par conséquent il joue un rôle clé dans la pathogénèse de l'IR. En effet, depuis Randle<sup>23</sup> on sait comment une entrée excessive d'acides gras dans le muscle entraîne une résistance à l'insuline. Les AGL en excès diminuent l'utilisation du glucose en inhibant son oxydation (cycle « glucose-acides gras ») (figure 11), contribuant ainsi au développement du diabète de type 2. Cependant, cette hypothèse n'explique que partiellement les effets des AGL et a été remise en cause (Girard 2004).

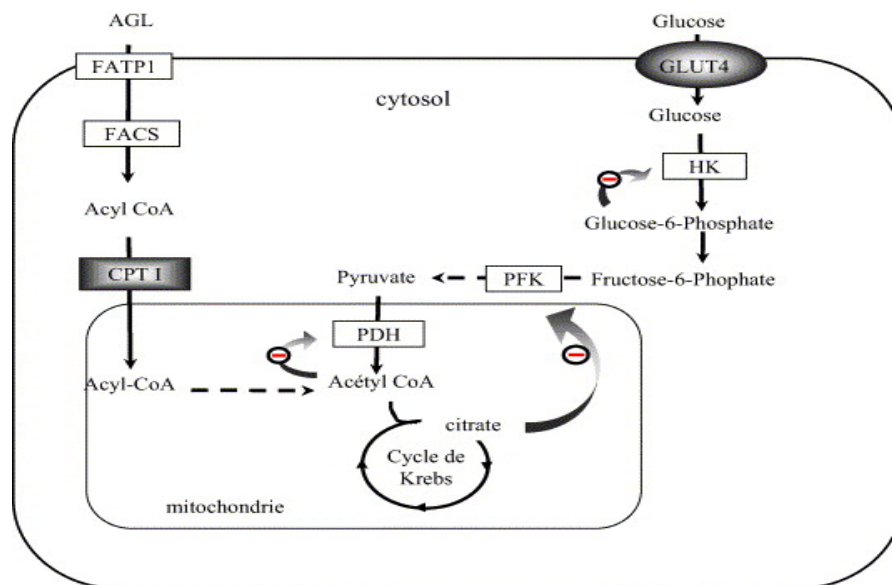


Figure 11 : Le cycle glucose-acides gras: l'oxydation des acides gras induit la formation d'acétyl Co-A (inhibiteur de la PDH), et de citrate (inhibiteur de la PFK). Une accumulation de G6P se produit et cela provoque l'inhibition de l'activité HK et finalement le blocage de l'entrée du glucose dans la cellule. HK : hexokinase, PFK : phosphofructokinase, PDH : pyruvate déshydrogénase, FATP1 : fatty acid transport protein 1, FACS : fatty acyl-CoA synthase, CPT1 : carnitine palmitoyl transferase 1, GLUT4 : glucose transporter 4. (D'après Magnan 2006).

<sup>23</sup> Randle et ses collaborateurs ont montré, grâce à des expérimentations réalisées sur un cœur de rat isolé et perfusé, l'existence du cycle «glucose-acides gras». Ainsi, une élévation des AGL dans le milieu de perfusion entraîne une diminution du captage et de l'utilisation du glucose par le cœur. Ces observations ont été ensuite généralisées au muscle squelettique *in vivo*.

Plus récemment, on a découvert que les AGL pouvaient également affecter le transport intracellulaire du glucose en interférant avec la signalisation insulinique. L'élévation de la concentration musculaire de certains métabolites des acides gras comme le diacylglycérol et l'acyl-coA stimulerait la phosphorylation des récepteurs à l'insuline ou des substrats des récepteurs à l'insuline (IRS1) via la protéine kinase C inhibant ainsi les mécanismes de la signalisation insulinique (figure 12). Les conséquences sont une réduction du transport du glucose et une hyperglycémie (Griffinet coll. 1999, Shulman et coll. 2000, Ruderman et coll. 1999, Yu et coll. 2002). Cette hypothèse a été vérifiée récemment chez des souris dépourvues de tissu adipeux mais insulino-résistantes. Cette IR proviendrait d'une perturbation de la signalisation insulinique dans les muscles et dans le foie liée à une accumulation de triglycérides dans ces tissus (Kim et coll. 2000).

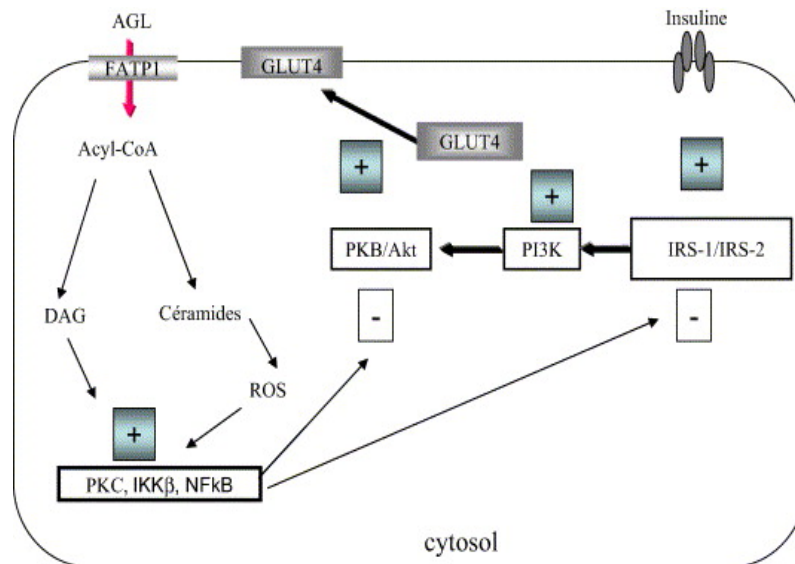


Figure 12 : Acides gras et voie de signalisation de l'insuline. L'insuline en se liant à son récepteur induit la phosphorylation des IRS sur des résidus tyrosine. Cela entraîne l'activation de PIK3 et de PKB/Akt qui finalement provoque la translocation du transporteur GLUT4 depuis des réserves cytoplasmiques vers la membrane plasmique. L'excès en métabolites des acides gras (céramides, acyl-CoA, diacylglycérol) active des sérine/thréonine kinase (PKC, NFκB, IKKβ), qui phosphorylent les IRS et la PKB/Akt inhibant ainsi la voie de signalisation de l'insuline. PIK : phosphoinositol 3 kinase, IRS : insulinerécepteur substrat, GLUT4 : glucose transporteur 4, PKB/Akt : protéine kinase B/Akt, PKC : protéine kinase C, FATP1 : fatty acid transport protein 1. ROS : reactive oxygen species (D'après Magnan 2006)

Une autre théorie évoquée par l'équipe de Unger (2003) met en relation la lipotoxicité et l'IR pancréatique mais peut être étendue au muscle et au foie. Pour ces chercheurs, seul le tissu adipeux est prévu pour accumuler des TG (enzymes et récepteurs spécifiques pour ce stockage). Si d'autres tissus en accumulent (graisse ectopique), leur fonction serait altérée. Dans le cas du muscle, une accumulation intramyocytaire de TG peut altérer la sensibilité

musculaire à l'insuline lorsqu'elle survient dans un contexte d'IR ou de diabète (Shulman 2000). Le muscle serait moins flexible d'un point de vue métabolique et ne serait plus en mesure d'oxyder préférentiellement les lipides loin des repas et d'oxyder et de stocker préférentiellement les glucides à distance de ces derniers. Chez les sujets résistants, l'incapacité d'augmenter l'oxydation des lipides conduirait à l'accumulation de triglycérides dans la cellule musculaire contribuant à l'IR (Kelley et Mandarino 2000). Ainsi la mauvaise répartition des graisses entre le tissu adipeux, le muscle et le foie jouerait un rôle majeur dans le développement de l'IR.

En utilisant la résonance magnétique nucléaire<sup>24</sup>, pour différencier la graisse extra et intramyocytaire d'adolescents. Sinha et coll. (2002) ont montré que les adolescents obèses ont plus de graisse extra et intramyocytaire que des adolescents sains et que cette graisse est directement reliée à la graisse viscérale et au degré d'IR. De plus les lipides intramyocytaires sont mieux corrélés à l'IR que les paramètres classiques comme l'IMC, le RTH, et le pourcentage de graisse totale.

Comme nous l'avons vu précédemment, le tissu adipeux par son activité endocrinienne communique avec de nombreux tissus métaboliquement actifs comme le muscle, non seulement par les AGL et leurs métabolites mais également par les adipokines qu'il libère. Le muscle est particulièrement sensible aux signaux transmis par le tissu adipeux et l'excès de masse grasse provoque également à son niveau une IR (figure 13).

---

<sup>24</sup> La résonance magnétique nucléaire est une technique de spectroscopie appliquée aux particules ou ensembles de particules atomiques qui ont un spin nucléaire non nul

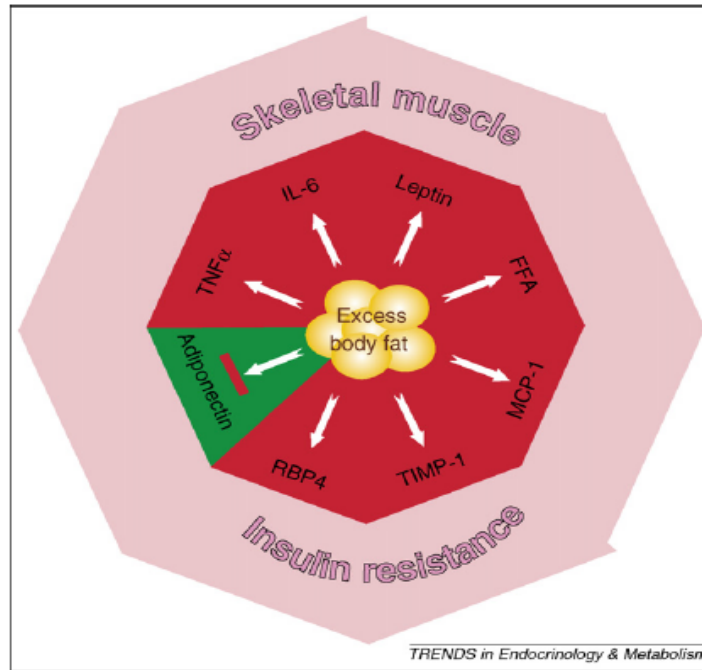


Figure 13 : Médiateurs endocrines et métaboliques dérivés du tissu adipeux et impliqués dans l'insulino-résistance du muscle squelettique. Le tissu adipeux communique avec le muscle squelettique à travers des médiateurs métaboliques comprenant les AGL (FFA) et les adipokines (TNF- $\alpha$ , IL-6, leptine, MCP-1, TIMP-1 et RBP-4). L'adiponectine est la seule adipokine dont le taux plasmatique s'abaisse avec l'obésité.

#### - *Axe myocyte-adipocyte*

La communication myocyte-adipocyte a été mise en évidence pour la première fois grâce à des co-cultures. Le partage du même milieu de culture par les adipocytes et les myocytes entraîne une IR des cellules musculaires en raison d'une diminution d'IRS-1 et de la phosphorylation des kinases sérine/théorine (Akt). La conséquence est une diminution de la translocation des GLUT-4 et donc de l'assimilation de glucose (Dietze et coll. 2002; Dietze et coll. 2005). L'ajout de TNF- $\alpha$  dans le milieu de culture de myocytes seuls s'accompagnant des mêmes effets, les auteurs en concluent que la libération d'adipokines par la cellule adipeuse est responsable, pour une part, de l'IR musculaire (Dietze et coll. 2002).

Pour conclure, il est désormais bien établi que l'IR liée à l'obésité aurait comme origine une répartition anormale des AGL entre tissu adipeux, foie et muscle. Tout stockage de graisse



ectopique entraîne une surproduction localisée d'AGL et de ses métabolites qui interfèrent avec la voie de signalisation de l'insuline conduisant à des perturbations du métabolisme glucidique. Parallèlement à cela, une dérégulation de la production ou des effets des adipocytokines peut aggraver l'IR liée à l'obésité. Ainsi, la leptinorésistance et la diminution de l'adiponectinémie, deux adipokines insulino-sensibilisatrices, peuvent jouer un rôle majeur dans la physiopathogénie de l'IR, de concert avec l'élévation d'autres facteurs adipocytaires pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6, résistine,...).

#### **1.5.4.2. Places des adipokines dans la physiopathologie de l'IR**

L'IR associée à l'obésité peut avoir pour origine un dysfonctionnement de la voie de signalisation de l'insuline comme nous l'avons vu précédemment, mais peut provenir également d'une modification d'expression de certaines adipokines (augmentation de la synthèse des adipokines pro-inflammatoires et diminution des adipokines anti-inflammatoires). Ces adipokines produites directement par les adipocytes ou par les macrophages infiltrés dans le tissu adipeux, induisent un état inflammatoire chronique de faible intensité pouvant être à l'origine de l'insulino-résistance.

##### **- *La leptine***

La leptine<sup>25</sup>, produite par le gène *ob*, est une adipokine qui intervient dans le contrôle de la masse grasse en modulant la prise alimentaire et la dépense d'énergie. Elle est presque (Zhang et coll. 1994) exclusivement exprimée et produite par les adipocytes différenciés du tissu adipeux blanc (Ahima et Flier 2000). Sa concentration plasmatique (Considine et coll. 1996) et son expression dans le tissu adipeux (Vidal et coll. 1996) est étroitement corrélée à l'adiposité, ce qui fait d'elle un très bon indicateur de la masse adipeuse totale. Chez les adolescents obèses, la leptinémie est associée à l'IMC, à l'adiposité et au profil lipidique (Wu et coll. 2001 ; Salbe et coll.2002 ; Nichina et coll.2003). Son expression varie également en

---

<sup>25</sup> du grec *leptos* qui signifie mince

selon la localisation du tissu adipeux, la leptine étant plus exprimée chez l'homme, dans le tissu adipeux sous-cutané par rapport au tissu adipeux viscéral (Lefebvre et coll. 1998). La mutation du gène *ob*, responsable d'une déficience en leptine, entraîne une obésité extrême. Cependant une minorité de sujets obèses présentent une déficience en leptine et, à l'inverse, la plupart présentent des concentrations élevées (Considine et coll. 1996), indiquant une résistance à la leptine<sup>26</sup> chez les obèses. Cette résistance proviendrait d'une altération des voies de signalisation de la leptine au niveau central (hypothalamique) mais également au niveau périphérique. Toutefois, les mécanismes impliqués ne sont toujours pas complètement établis (Rajala et coll. 2004).

A l'adolescence, la leptinémie est supérieure chez les filles comparées aux garçons. De nombreuses études ont mis en évidence le rôle de la leptine dans le déclenchement de la puberté et le maintien du cycle menstruel. Elle informe l'organisme que celui-ci possède une quantité de graisse suffisante compatible avec la fonction de reproduction (Hassink et coll. 1996, Sivan et coll. 1997). Comme les enfants obèses ont une masse grasse plus élevée, leur puberté est souvent plus précoce en l'absence de la résistance à la leptine.

Son action principale est l'inhibition de la prise alimentaire (Friedman 2002) grâce à sa fixation sur l'hypothalamus (via le neuropeptide Y). Elle augmente également la dépense énergétique en majorant la thermogénèse. Au niveau métabolique, elle stimule la  $\beta$ -oxydation, le captage du glucose et empêche l'accumulation des lipides dans les tissus non adipeux (Fantuzzi 2005), minimisant ainsi la lipotoxicité. Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, la lipotoxicité est une des causes de l'IR (via une inhibition de l'action de l'insuline), c'est pourquoi la leptino-résistance chez les obèses serait une des causes de l'IR. Les voies de signalisation mises en jeu par la leptine restent encore mal définies et font vraisemblablement intervenir l'AMPk<sup>27</sup>. L'AMPk phosphorylerait et inhiberait l'acetyl-coenzyme A carboxylase<sup>28</sup> (ACC) diminuant ainsi le malonylCoA intracellulaire. Or ce dernier est un inhibiteur de la Carnitine palmitoyltransférase-1 (CPT-1), enzyme contrôlant l'entrée des acides gras dans la mitochondrie. C'est pourquoi, toute réduction de l'activité de l'ACC entraînant une baisse malonyl-CoA, lève l'inhibition de la CPT-1 permettant ainsi une

<sup>26</sup> La valeur seuil qui détermine la résistance à leptine est entre 25 et 30 ng/mL (Caro et coll.1996).

<sup>27</sup> Enzyme clé dans la régulation du métabolisme des glucides et des lipides

<sup>28</sup> Enzyme intervenant dans la dégradation du malonyl CoA

augmentation de la quantité d'acides gras à être oxydés (Ceddia 2005, Minokoshi et Kahn 2003, Wasan et Looije 2005, Janovska et coll. 2008) (figure 14)

Ainsi, un excès de lipides au niveau du foie et du muscle squelettique produit une inhibition de l'action de l'insuline, par l'intermédiaire de la leptine qui inactive l'ACC. Si l'activation de l'AMPK est bloquée, on inhibe la phosphorylation de l'ACC stimulée par la leptine. Ces données permettent de comprendre le lien entre obésité et IR.

Finalement, la leptine possède des propriétés pro-inflammatoires (car elle induit la production de cytokines telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-6 et l'IL-12 par les macrophages (Gainsford et coll. 1996) pouvant être également à l'origine de l'IR associée à obésité.

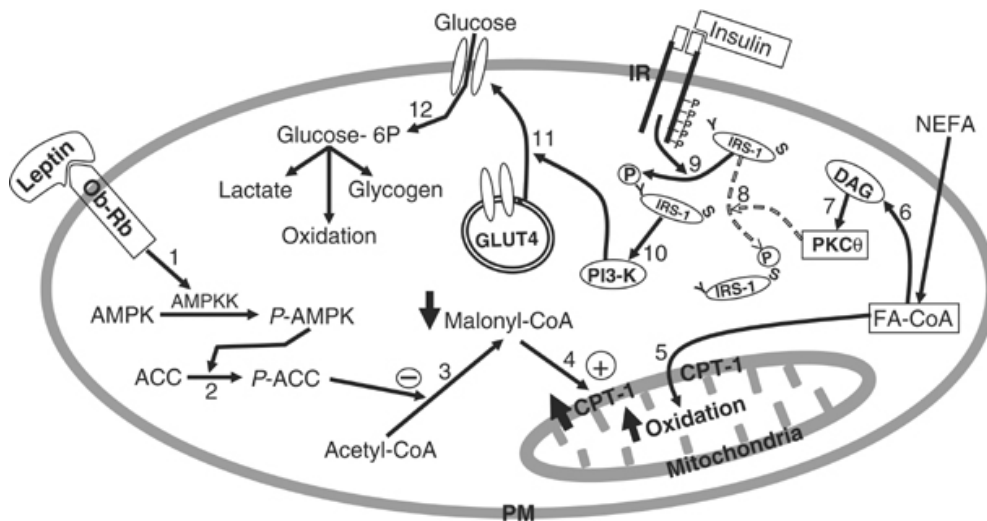


Figure 14: Modèle schématique des effets directs de la leptine sur le métabolisme des acides gras et du glucose dans le muscle squelettique. La liaison de la leptine avec son récepteur (Ob-Rb) phosphoryle et active l'AMPK (1), entraînant une phosphorylation et une inactivation de l'ACC (2). Ceci conduit à une diminution de la formation de malonyl-CoA (3), à une désinhibition de la carnitine palmitoyltransferase (CPT1) (4) augmentant l'oxydation des acides gras (5). L'augmentation de l'oxydation des acides gras réduit la formation du pool diacylglycerol (DAG) à partir des longues chaînes d'acide acyl-CoA (FA-CoA) (6) et prévient les effets toxiques des intermédiaires lipidiques. Lors d'une déficience ou d'une résistance à la leptine, l'acide gras libre non estérifié (NEFA) s'accumule dans la cellule entraînant la formation du DAG (6) perturbant ainsi la cascade du signal d'insuline. Le DAG active la serine kinase, probablement la protéine kinase C (PKC) (7). La PKC phosphoryle les substrats du récepteur à l'insuline (IRS)-1 sur un résidu serine (8) et interfère avec l'action phosphorylante de l'insuline (via ses récepteurs IR) (9), recrute et active la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) (10). L'effet global est la perte du stimuli de la translocation des GLUT4 assurée par les PI3-K (11) ainsi qu'un dysfonctionnement du captage en glucose via l'insuline (12) (D'après Ceddia et coll. 2005).

- *L'adiponectine*

L'adiponectine est une adipocytokine, impliquée, entre autres, dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose. L'adiponectine est une protéine fortement exprimée et produite par le tissu adipeux. A l'inverse des autres protéines sécrétées par les adipocytes, l'expression du gène de l'adiponectine est diminuée chez les souris génétiquement obèses (ob/ob) et le niveau d'adiponectine circulant est négativement corrélé au degré de l'obésité (plus particulièrement la graisse viscérale). Néanmoins, Le degré d'obésité n'est pas le paramètre déterminant de l'adiponectinémie, celle-ci étant plus reliée à l'hyperinsulinémie et à la résistance à l'insuline (Weyer et coll. 2001). La réduction pondérale augmente l'adiponectinémie ainsi que l'expression du gène chez l'homme (Viguerie et coll. 2004, Viguerie et coll. 2005) et l'animal (Bauche et coll. 2007). En effet, la perte de masse grasse augmenterait la sensibilité à l'insuline des adipocytes, permettant ainsi une plus grande sécrétion d'adiponectine (Trujillo et Scherer 2005, Pajvani et Scherer 2003). Un autre mécanisme impliqué dans la diminution de l'adiponectine chez les obèses fait intervenir l'hypoxie. En effet, cette dernière induit un stress au niveau du réticulum endoplasmique dans les adipocytes humains affaiblissant l'expression des ARNm d'adiponectine (Hosogai et coll. 2007).

Comme pour la leptine, des différences intersexes existent, le niveau de l'adiponectine étant plus bas chez les hommes que les femmes (Arita et coll. 1999) en raison d'un effet inhibiteur des androgènes sur l'adiponectine (Whitehead et coll. 2006). Par contre, il ne varie pas entre les filles et les garçons prépubères (Asayama et coll. 2003) suggérant que l'adolescence est une période critique dans le dimorphisme sexuel de l'adiponectine. En effet, le niveau de l'adiponectine diminue chez les garçons avec la puberté mais demeure constant chez les filles (Böttner et coll. 2004, Woo et coll. 2005).

De nombreux travaux suggèrent que l'adiponectine est un important régulateur de l'insulinosensibilité. En effet, elle améliore la sensibilité à l'insuline au niveau hépatique et musculaire. Au niveau du foie, elle diminue la production de glucose et le contenu en triglycérides augmentant ainsi la sensibilité à l'insuline. Au niveau musculaire, l'adiponectine favorise l'entrée du glucose et augmente l'oxydation des acides gras, ce qui contribue également à améliorer l'insulinosensibilité en empêchant le développement de la lipotoxicité.

Ces effets sont médiés par des voies de signalisation qui restent encore à approfondir. Néanmoins, des travaux ont permis de faire un lien avec l'AMPk. Comme nous l'avons vu pour la leptine, L'AMPk en phosphorylant l'ACC inactive cette enzyme, augmentant ainsi l'oxydation des acides gras<sup>29</sup> (Gil-Campos et coll. 2004). L'adiponectine stimule également la translocation des GLUT-4 facilitant ainsi le captage en glucose par les tissus (figure 15). Finalement l'adiponectine possède également des propriétés anti-inflammatoires via ses effets inhibiteurs sur d'autres cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  ou la CRP. En effet, des études réalisées *in vitro* ont montré qu'en présence d'adiponectine, les macrophages diminuent leur production de TNF- $\alpha$  (Ouchi et coll. 2000).

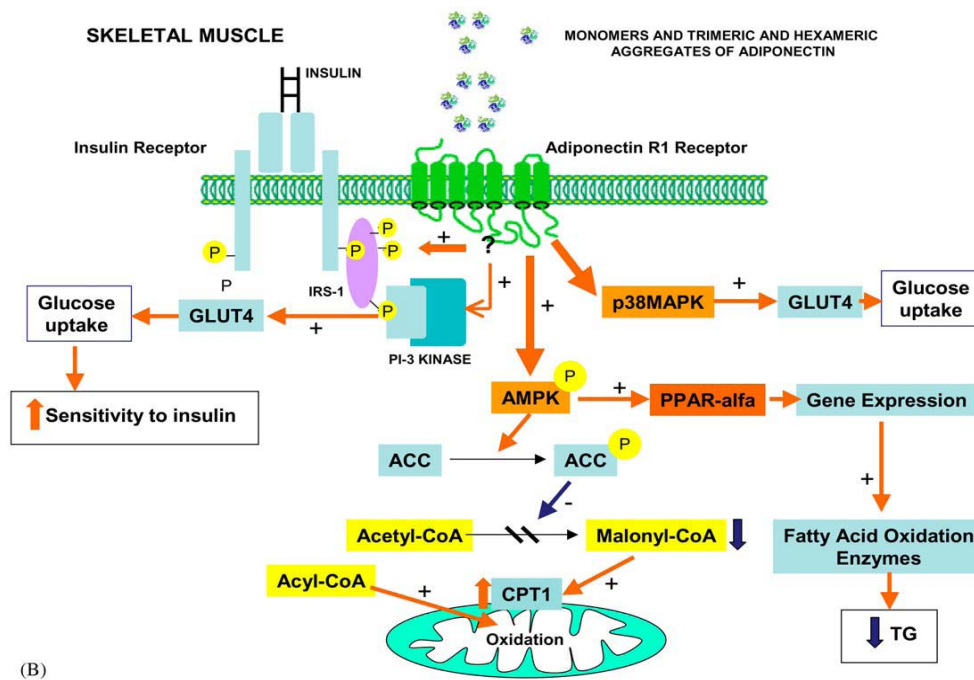


Figure 15 : L'adiponectine augmente la sensibilité à l'insuline en augmentant l'oxydation des acides gras via l'activation de la AMPK et des PPAR dans le muscle. L'expression des récepteurs à l'adiponectine (adipoR1) dans le muscle est associée à une augmentation de la phosphorylation de la protéine kinase AMP (AMPK), de l'acetyl CoA carboxylase (ACC) et du p38 MAPK (mitogen activated kinase). L'expression des récepteurs à l'adiponectine (adipoR1) dans le foie est associée à une augmentation de la phosphorylation de l'AMPK et de l'ACC seulement. Cette activation réduit la néoglucogenèse hépatique et augmente l'assimilation du glucose musculaire conduisant à réduire le niveau de glucose *in vivo* et à augmenter l'oxydation des acides gras dans les 2 tissus. (d'après Gil-Campos et coll. 2004) ACC: Acetyl CoA carboxylase; AMPK: AMP kinase dépendante; CPT1: Carnitine palmitoyl transférase 1; Glucose-6-Pase: Glucose-6- phosphatase; GLUT4: Glucose transporter 4; IRS-1: Insulin receptor substrate; PI-3 Kinase: Phosphatidyl inositol-3 kinase; p38MAPK: p38 Mitogen activated protein kinase; PEPCK: Phosphoenol pyruvate caboxykinase; PPAR: Peroxisome proliferator activated receptor; TG: Triglycérides.

<sup>29</sup> Lorsque l'activité de l'ACC est inhibée, les concentrations de malonyl-CoA s'abaissent, la CPT-1 n'est plus inhibée et une quantité plus grande d'acides gras peut être oxydée.

- ***Cytokines pro-inflammatoires***

Les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 secrétées par le tissu adipeux peuvent être à la base de l'inflammation chronique de bas niveau observée chez les sujets obèses (Gokan Hotamisligil et coll.1993). Ces auteurs ont émis l'hypothèse que cette inflammation pouvait être l'une des causes de l'IR. En effet, la neutralisation du TNF- $\alpha$  par son récepteur TNF- $\alpha$  soluble, améliore la sensibilité à l'insuline chez ces animaux. Ces données soulignent l'existence d'un lien entre une cytokine pro-inflammatoire produite par le tissu adipeux et l'IR.

**Le TNF- $\alpha$**

Le TNF- $\alpha$  est une cytokine pro-inflammatoire produite principalement par les macrophages et les lymphocytes. Comme nous l'avons vu précédemment, le tissu adipeux produit également du TNF- $\alpha$ . *In vitro* (sur culture d'adipocytes) (Ishizuka et coll. 2007) et chez le rongeur, le TNF- $\alpha$  produit par le tissu adipeux, est suspecté d'être une des causes possible de l'IR associée à l'obésité. Ainsi, Gokan Hotamisligil et coll. (1993), ont montré que le tissu adipeux de rongeurs produit du TNF- $\alpha$  et que cette production est significativement plus élevée chez les animaux obèses. Son action passerait par une phosphorylation inhibitrice sur des résidus sérine thréonine des IRS-1, empêchant ainsi son interaction avec le récepteur de l'insuline. Le TNF- $\alpha$  induit également l'expression de SOCS3 (Suppressor Of Cytokine Signalling), participant ainsi à l'inhibition de la voie de signalisation de l'insuline (Ishizuka et coll. 2007). L'ensemble de ces différents phénomènes entraîne une diminution de la sensibilité à l'insuline en présence de TNF- $\alpha$  (figure 16).

Suite à ces résultats, les chercheurs ont émis l'hypothèse que le TNF- $\alpha$  produit par le tissu adipeux pourrait être incriminé dans l'IR associé à l'obésité également chez l'homme (Gokan Hotamisligil et coll. 1993, Gokan Hotamisligil et coll. 2000). Cette hypothèse n'a pas été confirmée par la suite. Même si l'IR est plutôt associée au tissu adipeux viscéral que sous-cutané, aucune différence d'expression des messagers du TNF- $\alpha$  n'est observée entre ces 2 tissus (Dusserre et coll. 2000, Montague et coll. 1998). De plus, l'expression du TNF- $\alpha$  est

très faible dans les deux types de tissu adipeux et l'obésité n'augmente pas son expression (Koistinen et coll. 2000). Sa production par le tissu adipeux sous cutané abdominal, évaluée par différence artérioveineuse, est très faible, quelle que soit la corpulence du sujet. Ceci indique donc que le tissu adipeux contribue pour une faible part dans les concentrations plasmatiques de TNF- $\alpha$  chez l'obèse. D'autres mécanismes seraient impliqués comme une action systémique de l'hyperleptinémie ou d'autres cytokines produites par le tissu adipeux et capables d'induire le TNF- $\alpha$  dans les macrophages comme l'IL-6.

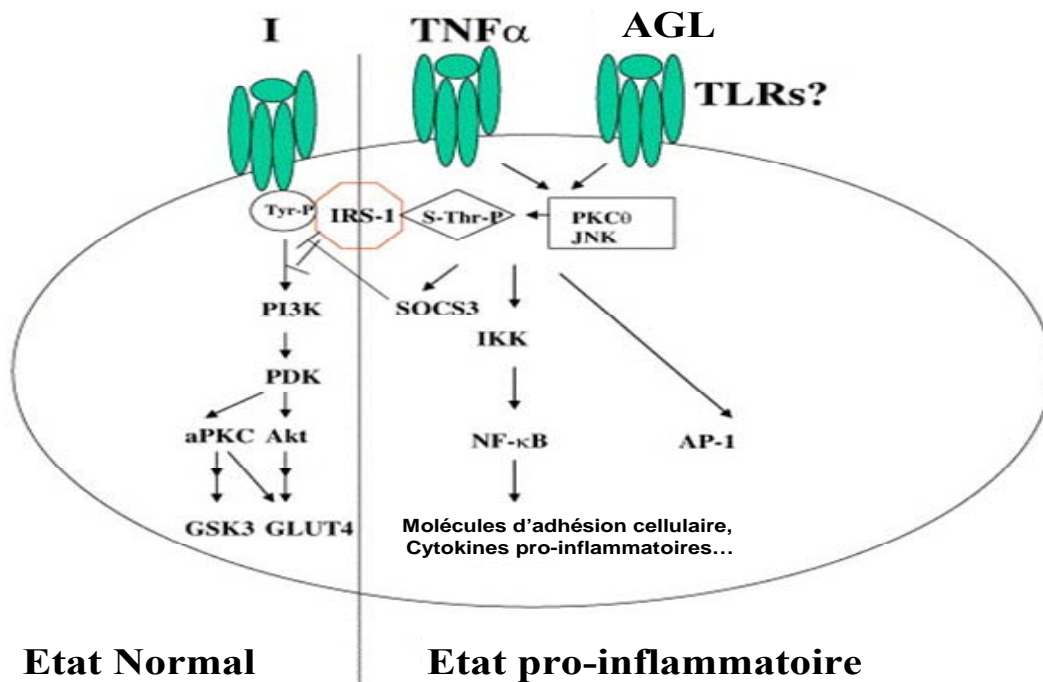


Figure 16 : Voies de signalisation conduisant à une insulino-résistance par le TNF- $\alpha$  et les AGL. Normalement l'insuline (I) stimule l'Insulin Receptor Substrate (IRS1) en phosphorylant le résidu tyrosine (Tyr-P) provoquant la translocation des « glucose transporter 4 » (GLUT4) vers la membrane via phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), PDK, aPKC et Akt. Lors d'un état pro-inflammatoire, le TNF- $\alpha$  et les AGL induisent une phosphorylation du résidu-sérine (S-Thr-P) de l'IRS-1 et du Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3), inhibant ainsi le signal de l'insuline. Parallèlement, les facteurs de transcription inflammatoires (NF $\kappa$ B and AP-1) sont activés via l'activation de JNK, PKC $\theta$  et IKK. Ceci induit une production des molécules d'adhésions cellulaire (CAM) et les cytokines pro-inflammatoires. I: insuline; TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor alpha; AGL: acides gras libres; TLRs: toll like receptors (D'après Fulop et coll. 2006).

## **L'IL-6**

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire<sup>30</sup> produite par de nombreuses cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes) et tissus dont le tissu adipeux. Chez l'homme, sa production est majorée en cas d'obésité (Fried et coll. 1998, Bastard et coll. 2002). En condition basale (sans inflammation aigue), 15 à 30 % de l'IL-6 circulante provient du tissu adipeux (Mohamed-Ali et coll. 1997), le tissu adipeux viscéral en produisant trois fois plus que le sous-cutané (Fried et coll. 1998, Fain et coll. 2004). Cependant, la plus grande partie de l'IL-6 synthétisée puis sécrétée par le tissu adipeux ne provient pas des adipocytes eux mêmes mais plutôt des macrophages résidents (Fried et coll. 1998, Fain et coll. 2004). De plus, comme du tissu adipeux viscéral est en relation directe avec la veine porte du foie, la libération de l'IL-6 par le tissu adipeux pourrait influencer le métabolisme hépatique en contribuant à l'hypertriglycéridémie associée à l'obésité viscérale. En effet l'IL-6 pourrait stimuler la sécrétion hépatique de VLDL (Nonogaki et coll. 1995).

Différentes études suggèrent que l'IL-6 joue un rôle dans l'IR associée à l'obésité. L'IL-6 diminue le captage du glucose dans les adipocytes<sup>31</sup> en inhibant les GLUT-4 (Rotter et coll.2003). De plus, l'IL-6 serait impliquée dans l'IR et ses complications [Bastard et coll. 2002, Bastard et coll. 2000) en interférant avec la voie de signalisation de l'insuline. Les mécanismes exacts ne sont pas encore totalement établis, mais feraient intervenir l'activation de tyrosine phosphatases (Kroder et coll. 1996) ou l'interaction des SOCS avec le récepteur de l'insuline (Mooney et coll. 2001, Rieusset et coll. 2004). L'IL-6 provoquerait également une diminution d'expression d'IRS-1, ainsi qu'une diminution de la phosphorylation d'IRS-1 sur un résidu tyrosine.

---

<sup>30</sup> Récemment il a été montré que le muscle pouvait produire lors de sa contraction de l'IL-6 ayant des propriétés anti-inflammatoires (Pedersen et Ficher 2007)

<sup>31</sup> Lignée 3T3-L1



### 1.5.5. Conséquences à long terme : Intolérance au glucose et diabète de type 2

La survenue du diabète de type 2 dans l'obésité est progressive. Le passage de l'intolérance au glucose au diabète de type 2 n'apparaît que lorsque la sécrétion d'insuline décroît jusqu'à ce qu'elle ne soit plus en mesure de surmonter l'IR du muscle et du tissu adipeux.

La complication métabolique commune la plus sérieuse dans l'obésité juvénile est le diabète de type 2. L'augmentation de la prévalence de cette pathologie est très préoccupante car on la croyait réservée à l'adulte (on l'appelait diabète de la maturité).

Une étude réalisée aux Etats Unis chez des enfants et des adolescents (10-19 ans), montre qu'un tiers des nouveaux cas de diabète dépistés sont de type 2. (Pinhas-Hamiel et coll., 1996). Ce diabète est plus élevé chez les filles (1,7 fois) que chez les garçons et le risque de le développer est 40 fois plus élevé chez les sujets qui ont un IMC élevé (Ibanez et coll. 2000 ; Hu et coll. 2001). En effet, la sensibilité à l'insuline chez les enfants pré-pubères et pubères est inversement corrélée à l'IMC et au pourcentage de masse grasse. De plus, l'obésité sévère chez les enfants et les adolescents s'avère associée à une intolérance au glucose (21 à 25 % des cas) et dans quelques cas (4 % des adolescents) à un diabète de type 2 (Weiss et coll. 2003). Cette intolérance au glucose trouvée chez les adolescents touchés par une obésité marquée (Sinha et coll. 2002 ; Csabi et coll. 2000) est associée à une IR sévère, un dysfonctionnement des cellules- $\beta$  et une altération de la répartition de la graisse abdominale et musculaire (Weiss et coll. 2003).

### 1.5.6. Evaluation de l'IR

La technique de référence pour diagnostiquer une IR est celle du clamp euglycémique hyperinsulinémique. Elle permet d'évaluer précisément la sensibilité à l'insuline par le principe suivant : une perfusion continue d'insuline exogène bloque la sécrétion d'insuline endogène et selon la quantité de glucose à administrer pour maintenir une glycémie normale, on en déduit l'état d'insulino-résistance. Ce clamp est souvent associé par un clamp hyperglycémique pour déterminer l'adéquation de l'hypersensibilité compensatoire des cellules- $\beta$  (Conwell et coll. 2004; Cutfield 2003). Même si cette technique a déjà été utilisée

chez les enfants, elle reste très invasive et donc peu utilisée en pédiatrie. C'est pour cette raison que d'autres techniques non invasives ont été mises au point comme le test de tolérance au glucose (Yeckel et coll. 2004), l'étude du rapport glycémie/insulinémie à jeun ou d'autres index comme « l'Homeostasis Model Assesment » (HOMA<sup>32</sup>) et le « quantitative insulin sensitivity check index » (QUICKI<sup>33</sup>) (Guzzaloni et coll. 2002, Ruano et coll. 2006). Ces différentes techniques indirectes sont fiables puisque corrélées aux méthodes de clamp (Silfen et coll. 2001). Les études comparatives entre ces différentes méthodes montrent que le HOMA possède la plus haute sensibilité et spécificité pour la mesure de l'IR chez les adolescents<sup>34</sup> (Keskin et coll. 2004).

#### 1.5.7. L'insulino-résistance à la puberté

Les premiers auteurs à avoir mis en évidence l'IR à la puberté sont Amiel et coll. (1986). Ces auteurs montrent que la stimulation et l'assimilation du glucose par l'insuline est réduite de 30 % chez les enfants pubères comparés aux enfants non-pubères et aux adultes. En effet, pendant la puberté, la sensibilité à l'insuline (évaluée par le HOMA et le QUICKI) diminue physiologiquement parallèlement à l'élévation des androgènes plasmatique. En fin de puberté (Tanner IV-V), l'IR est plus précoce chez les filles par rapport aux garçons.

Les causes de cette IR, observée à la puberté sont principalement liées aux variations hormonales de l'axe GH/IGF-1 (Hormone de croissance / Insulin Like Growth Factor). En effet, pendant cette période, l'hypersécrétion de GH sous l'influence des hormones sexuelles, et la baisse des concentrations circulantes de l'IGF-1 conduisent à une diminution de l'insulinosensibilité. Ces anomalies se traduisent cliniquement par une détérioration du contrôle glycémique, souvent plus marqué chez les filles, chez qui le degré de l'IR pendant la puberté serait plus élevé (Cook et coll.1993, Amiel et coll. 1986 Arslanian et Kalhan 1994).

---

<sup>32</sup> HOMA est calculé par l'équation  $[\text{insuline à jeun } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucose à jeun (mM)}] / 22.5$

<sup>33</sup> QUICKI est calculé par l'équation:  $1 / (\log \text{ Insuline à jeun } [\mu\text{U/ml}] + \log \text{ glucose [mg/dl]})$

<sup>34</sup> Le seuil HOMA pour diagnostiquer l'IR chez les adolescents et les enfants est de 3,16 (Keskin et coll.2004) et > 4 chez l'adolescent (Reinehr et coll 2004).

1.5.8. Le syndrome métabolique ou "syndrome d'obésité centrale", ou "syndrome de résistance à l'insuline" ou "syndrome X".

Le syndrome métabolique (SM), n'est pas une maladie spécifique, mais une association de plusieurs anomalies métaboliques observées chez un même individu comme l'obésité abdominale, l'hypertension artérielle, une dyslipidémie (hypertriglycéridémie, hypoHDL-cholestérolémie), une intolérance au glucose avec IR (Reaven 1988). D'autres anomalies métaboliques et cliniques sont également associées au SM, comme une stéatose hépatique, une microalbuminurie, un état pro-thrombotique ou encore un état pro-inflammatoire et le stress oxydant (Decsi et Molnar 2003).

Après la première approche conceptuelle de Reave dans les années 80, l'OMS a introduit le SM comme une catégorie diagnostique en 1999 (OMS, 1999). Depuis, d'autres organisations et organismes médicaux comme le Groupe Européen d'Etude sur l'insulino-résistance (EGIR), le National Cholesterol Education Program - Third Adult Treatment Panel (NCEP ATP III), la fédération internationale de diabète (IDF) ont émis leurs propres critères de diagnostic du SM chez l'adulte (Fulop et coll. 2006) et chez l'adolescent (Zimmet et coll. 2007) (tableau 6).

| Groupe d'âge (ans) | Obésité (circonférence taille)                           | Triglycérides   | HDL                        | Pression de sang                               | Glucose (mmol/L) ou diabète de type 2 déjà diagnostiqué |
|--------------------|--|---|----------------------------|--|---|
| 6 à < 10           | ≥ 90 <sup>ème</sup> percentile                           | Le SM ne peut pas être diagnostiqué, mais d'autres mesures doivent être faites s'il y a des antécédents familiaux de SM, diabète 2, dyslipidémie, maladie cardiovasculaire, hypertension. |                            |  |   |
| 10 à < 16          | ≥ 90 <sup>ème</sup> percentile ou les seuils des adultes | ≥ 1.7 mmol/L (≥ 150 mg/dL)  | < 1.03 mmol/L (< 40 mg/dL) | Systolique ≥ 130 mmHg ou diastolique ≥ 85 mmHg | ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dL) <sup>35</sup>                  |
| 16 +               | homme > 102 cm et femme > 88cm                           | > 150 mg/dL   | < 40 mg/dL                 | > 130/85 mmHG ou médicaments                   | > 5.6 mmol/L ou diagnostique de diabète de type 2       |

Tableau 6 : Définition du syndrome métabolique chez les enfants et les adolescents. (D'après l'IDF).

<sup>35</sup> Si ≥ 5,6 un test de tolérance au glucose est recommandé.



En conclusion, L'obésité chez l'adolescent entraîne une dyslipidémie ainsi qu'une accumulation excessive de graisse principalement sous-cutanée mais aussi viscérale. Par son rôle endocrine immuno-métabolique, le tissu adipeux (adipocytes et macrophages infiltrés) secrète des adipokines (leptine, adiponectine, IL-6 et TNF- $\alpha$ ) participant aux dysfonctionnements liées à l'obésité telles l'inflammation et l'insulino-résistance.

Ainsi cet état inflammatoire caractérisé par des taux circulants élevés d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  est à l'origine de l'insulino-résistance liée à l'obésité notamment en altérant la voie de signalisation insulinique. Toutefois, si l'IR associée à l'obésité persiste dans le temps, elle conduit au diabète de type II et au syndrome métabolique.

En l'absence d'obésité, la puberté constitue une période favorable à l'installation de l'IR en raison des variations hormonales de l'axe GH/IGF-1. Pour cette raison, l'adolescence constitue une période propice au développement de l'obésité.

## 1.6. Traitements de l'obésité chez les adolescents

L'obésité est un problème chronique qu'il faut traiter sur le long terme afin d'éviter les récurrences et les complications (augmentation de la mortalité, diabète de type 2...). La prise en charge de l'obésité est particulièrement difficile. Il existe différents types de stratégies pour lutter contre l'obésité :

- des stratégies « légères » : ce sont les plus couramment utilisées. Elles consistent en des changements du mode de vie comme un régime amaigrissant et/ou une augmentation de l'activité physique et/ou et une psychothérapie. Dans ce type de stratégie, le manque d'observance thérapeutique associé ou non à un pourcentage élevé d'abandons complique l'interprétation des résultats.
- des stratégies « lourdes » : elles comprennent des traitements médicamenteux ou chirurgicaux et sont généralement utilisées en dernier recours et en cas d'obésité morbide.

### 1.6.1. Interventions diététiques

Il n'existe pas de régimes alimentaires types chez les adolescents obèses assurant une perte et un maintien du poids (Collins et coll. 2006, NHMRC 2003). Les réponses étant individuelles, les régimes sont fonction de chaque individu. Toutefois, la plupart de ces régimes reposent sur une restriction calorique et/ou un rééquilibrage des macronutriments associées ou non à une éducation alimentaire (répartition des repas dans la journée...).

Même si la restriction calorique réduit de façon significative le poids à court terme, ce type d'intervention alimentaire utilisant une approche restrictive n'est pas recommandé chez les adolescents, sauf dans les cas d'obésité morbide (Savoie et coll. 2005). En effet, plusieurs études rapportent une perte de poids importante (8 à 10 % du poids initial) suite à une courte période de restriction alimentaire importante (8 à 12 semaines), suivi d'une reprise importante du poids dans l'année qui suit le régime (Larsen et coll. 2006, Yanovski et coll. 1994, National Task Force 2000). C'est pourquoi plusieurs auteurs recommandent de combiner la restriction alimentaire à un changement de comportement alimentaire et à une activité physique pour maintenir à long terme la perte de poids (Savoie et coll. 2005, Smith et coll.

1998, National Task Force 1994, National Task Force 2000). De plus, la prise de masse musculaire et la croissance, spécifiques à cette période peuvent être compromises par de tels régimes (Amador et coll. 1990, Figueroa-Colon et coll. 1993). C'est pourquoi, même si toutes les études ne sont pas univoques (Ikeda et coll. 1982), on privilégie désormais une approche moins prescriptive reposant plutôt sur une éducation nutritionnelle. Même si ce type d'intervention est plus long, il est plus efficace sur la perte de poids et son maintien à long terme. Ainsi, l'étude longitudinale réalisée sur 2 ans de Savoye et coll. (2005) montre qu'un régime alimentaire moins prescriptif a plus d'effet sur la perte de poids et le maintien de cette perte par rapport à une prescription plus structurée de plan de repas.

Concernant la répartition en macronutriments, plusieurs études ont signalé que les adolescents présentent une perte de poids plus importante avec régime alimentaire à faible teneur en glucides par rapport à un régime alimentaire à faible teneur en lipides (Sondike et coll. 2003, Ebbeling et coll. 2003). De plus, la déstructuration des repas notamment chez les jeunes (grignotage, sauter des repas surtout le petit déjeuner...) contribue fortement à la prise de poids (Savigne et coll. 2007). Ainsi, Rampersaud et coll. (2005) dans une revue de question, soulignent l'importance de la structuration des repas dans la journée (surtout le petit déjeuner) dans la prévention de l'obésité. De plus, Lemoine et coll. (2005) montrent que la structuration des 3 repas dans la journée combinée avec une éducation nutritionnelle et à une activité physique (au moins 10 mois) induit une diminution significative de l'IMC chez les adolescents de 2 sexes.

#### 1.6.2. Interventions psychologiques pour changer le comportement vis-à-vis de la prise alimentaire

Epstein et coll. (1998) suggèrent que le maintien à long terme de la perte de poids et le maintien du poids ne peuvent être atteints que si les mauvaises habitudes nutritionnelles et la sédentarité ont été remplacées par un mode de vie sain qui persiste à l'âge adulte. Sachant que les interventions n'incorporant aucune stratégie de changement comportemental sont moins efficaces pour le maintien à long terme de la perte de poids (Wisotsky et Swencionis 2003), des interventions psychologiques (comportementales et cognitives) ont été employées pour modifier en douceur et d'une façon durable les mauvaises habitudes comportementales.

La thérapie comportementale a pour but de changer le comportement des adolescents vis-à-vis de l'alimentation et de la pratique physique en leur faisant prendre conscience de leurs erreurs. Cette thérapie implique généralement l'utilisation de la technique de l'auto-surveillance qui est à la base de cette prise de conscience. Elle consiste à observer, à enregistrer et à surveiller son propre comportement, ce qui permet à l'adolescent de se rendre compte de ses erreurs comportementales (Wisotsky et Swencionis 2003).

La thérapie cognitive comportementale intègre les mêmes aspects de la thérapie comportementale (l'auto-surveillance, reconnaissance des erreurs) mais elle met principalement l'accent sur la façon de traiter les mauvais « comportements-problèmes» (compulsions alimentaires...).

Comme l'obésité est perpétuée par certaines cognitions et croyances (Duffy et Spence 1993), il est nécessaire d'adopter des stratégies de changements de cognition (la réorganisation cognitive, autoformation, résolution des problèmes) (Herrera et coll. 2004). Ainsi, le traitement cognitif comportemental vise à aider les individus à identifier, évaluer et ensuite restructurer les dysfonctionnements des cognitions et des croyances (Butler et coll. 2006, Cooper et coll. 2003). Le traitement combine des activités spécifiques visant à permettre à l'individu d'essayer des nouveaux changements de comportement et d'évaluer les conséquences de ces changements (Cooper et coll. 2003). L'objectif du traitement cognitif comportemental est de transférer les compétences acquises dans la vie quotidienne, de sorte que le patient devienne son propre thérapeute (Butler et coll. 2006). Cela devrait permettre aux comportements nouvellement acquis d'être maintenus et, par conséquent, être particulièrement applicables aux programmes de perte de poids.

### 1.6.3. Augmentation de l'activité physique

Même si les approches alimentaires chez les adolescents diminuent avec succès leur poids, ces approches sont toujours plus efficaces lorsqu'elles sont combinées avec d'autres stratégies, comme l'exercice physique et/ou les interventions psychologiques visant à promouvoir le changement de comportement (Amador et coll. 1990, Jiang et coll. 2005, Johnson et coll. 1997, Lobstein et coll. 2004, Nemet et coll. 2005, et coll. 1995).

L'activité physique, indépendamment de toute perte de poids, présente de nombreux avantages pour la santé. De plus, selon Blair et Church (2004), elle est maintenant considérée comme indispensable à tout programme de perte de poids. Tout comme les régimes alimentaires, il n'existe pas de programme type d'entraînement. Cependant, deux méta-analyses (Atlantis et coll. 2006, LeMura et Maziekas 2002) ont examiné l'efficacité de programmes d'intervention d'activité physique dans l'obésité pédiatrique. Pour LeMura et Maziekas (2002), l'association d'exercices aérobies de faible intensité et de longue durée à des exercices de résistance serait le programme le plus efficace pour la perte de poids. Par contre, pour Atlantis et coll. (2006), un entraînement constitué d'exercices aérobie de longue durée (155-180 min par semaine) d'intensité modérée à intense, serait le plus efficace pour réduire la masse grasse corporelle.

Toutefois, la majorité des études suggère que l'exercice physique associé à d'autres traitements (interventions alimentaires, changement de mode de vie, diminution des habitudes sédentaires, interventions psychologiques) est plus efficace que l'exercice physique seul (Atlantis et coll. 2006, LeMura et Maziekas 2002).

L'objectif principal de l'entraînement est, bien sûr, la perte de poids et son maintien. Cependant, elle ne constitue pas le seul critère d'efficacité. D'autres paramètres sont tout aussi importants comme l'augmentation de l'aptitude physique, l'amélioration du profil lipidique et de la sensibilité à l'insuline ainsi qu'une diminution de l'état inflammatoire.



### 1.6.3.1. Composition corporelle, aptitude physique et profil lipidique

La majorité des études réalisées chez les adolescents obèses se sont intéressées aux effets d'un programme d'entraînement aérobic combiné à une restriction alimentaire tandis que peu d'études ont examiné les effets d'un entraînement aérobic isolé.

Pour les traitements combinés (entraînement aérobic et restriction ou éducation alimentaire), l'amélioration de la capacité aérobic et de la composition corporelle dépend de la durée du traitement. Ainsi, un traitement court de 6 à 20 semaines est sans effet (Becque et coll. 1988, Woo et coll. 2004), alors qu'un traitement de 6 à 12 mois, améliore significativement la capacité physique aérobic [ $(\dot{V}O_{2max})$  (mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>) et puissance maximale] et la composition corporelle (diminution du poids, de l'IMC, % de masse grasse, circonférence hanche et circonférence taille et augmentation de la masse maigre) (Shin et coll. 2008, Deforche et coll. 2003, Dao et coll. 2004, Lazzer et coll. 2004, Gutin et coll ; 2002).

A l'inverse, on observe des améliorations du profil lipidique (augmentation des HDL et diminution du cholestérol total) en réponse à un traitement combiné (restriction alimentaire avec l'entraînement physique), même suite à une courte période (Becque et coll. 1988, Woo et coll. 2004). Une période plus longue permet d'augmenter encore ces améliorations (diminution les triglycérides et des LDL).

Concernant l'entraînement aérobic isolé, l'amélioration de la capacité aérobic, de la composition corporelle et du profil lipidique dépend beaucoup plus de la durée de l'entraînement que de l'intensité. Pour des périodes inférieures à 4 mois, aucun effet n'est noté, que ce soit sur la composition corporelle et le profil lipidique (Watts et coll. 2004, Nassis et coll. 2005, Kelly et coll. 2007, Bell et coll. 2007). Seule la capacité aérobic est modifiée très légèrement (diminution de la fréquence cardiaque maximale ou moyenne et augmentation de la PWC170<sup>36</sup>) (Bell et coll. 2007, Nassis et coll. 2005). Par contre, pour des périodes excédant 4 mois (de 4 mois à 12 mois), on remarque des améliorations de la composition corporelle (diminution du poids et de la masse grasse et une augmentation de la masse maigre) et de la capacité aérobic ( $\dot{V}O_{2max}$ /kg) (Hayashi et coll. 1987, Owens et coll. 1999, Kondo et coll. 2006) mais peu d'améliorations concernant le profil lipidique

---

<sup>36</sup> PWC : Physical Work Capacity. Fréquence cardiaque atteinte pour une puissance de 170 watts.

(augmentation des HDL) (Kondo et coll. 2006). En effet, la plupart des études réalisées chez les enfants et les adolescents obèses concluent que l'entraînement aérobic seul exerce peu ou pas d'effets sur le profil lipidique (Linder et coll. 1982, Haskell 1984, Tolfrey et coll. 2000). Le régime alimentaire associé à l'entraînement est donc un paramètre déterminant pour l'amélioration du profil lipidique.

Toutefois, selon une revue récente de, Kelley et coll. (2007), l'entraînement aérobic isolé peut améliorer le profil lipidique seulement dans les cas suivants: 1) augmentation des HDL si le niveau basal est bas (Ferguson et coll. 1999, Kelly et coll. 2004), 2) diminution des LDL si les sujets sont en fin d'adolescence ou si l'entraînement est très intense (Blessing et coll. 1995, Campagne et coll. 1985, Linder et coll. 1983), 3) diminution des TG si l'étude comporte un grand nombre de sujets et si la durée et l'intensité de l'entraînement sont importantes (Kelley et coll. 2007, Ferguson et coll. 1999, Kelly et coll. 2004), 4) diminution du cholestérol si les mesures sont réalisées 24 h après la dernière séance d'entraînement (Blessing et coll. 1995, Campagne et coll. 1985, Savage et coll. 1886, Stergioulas et coll. 1998).

#### - *Insulino-résistance*

Puisque l'excès de masse grasse (plus particulièrement la graisse viscérale) et la sédentarité sont en grande partie responsables de l'IR, de nombreux travaux ont fait l'hypothèse qu'un programme d'entraînement (augmentant l'activité physique et réduisant la masse grasse) pouvait améliorer la sensibilité à l'insuline.

Peu d'études se sont intéressées aux effets de l'entraînement aérobic isolé sur la sensibilité à l'insuline chez les enfants ou les adolescents. Un entraînement aérobic, même de très courte durée (de 2 à 6 semaines), avec ou sans restriction alimentaire, entraîne une perte de masse grasse améliorant ainsi la sensibilité à l'insuline (Epstein et coll. 1985, Sartorio et coll. 2003). Toutefois, en l'absence de perte de masse grasse, un entraînement aérobic isolé de courte durée (8 à 12 semaines) améliore également la sensibilité à l'insuline (baisse de la leptinémie, de l'insulinémie, de l'IGF-1 et amélioration de la tolérance au glucose par un test euglycémique hyperinsulinique) (Gutin et coll. 1999, Nassis et coll. 2005). Cependant, ces résultats ne sont pas systématiquement retrouvés (Kelly et coll. 2007, Watts et coll. 2004). Même si un entraînement de courte durée diminue certains paramètres de l'IR, plus

l'entraînement est long, plus son effet sur l'IR est important. Ainsi, un entraînement de 4 à 7 mois, diminue en plus de la leptinémie, le HOMA, le QUICKI et augmente l'adiponectinémie (Rector et coll. 2007, Kondo et coll. 2006). Ces derniers paramètres et plus particulièrement l'adiponectine ne varient que lorsque la perte de masse grasse est importante. En effet, Kondo et coll. (2007), rapportent une perte en moyenne de 14 % de masse grasse et de 25 % de la leptinémie associée à une augmentation de 43 % de l'adiponectinémie après 7 mois d'entraînement chez des adolescentes obèses. Par contre, un entraînement de 12 semaines n'entraînant pas une perte de masse grasse, ne modifie pas le niveau d'adiponectine alors même que l'insulinosensibilité s'améliore (Nassis et coll. 2005).

### - *Inflammation*

L'inflammation étant liée à un excès de masse grasse, l'amélioration de la composition corporelle semble être un paramètre indispensable pour observer un effet bénéfique de l'entraînement sur les paramètres inflammatoires. En effet, un entraînement aérobie de courte durée combiné à une restriction alimentaire, induit une diminution du poids et de masse grasse réduisant ainsi l'inflammation basale (baisse de l'IL-6, de la CRP et de la myéloperoxydase [MPO]) (McLaughlin et coll. 2002, Robert et coll. 2006). A l'inverse, un entraînement aérobie isolé de courte durée n'ayant entraîné aucune modification de la composition corporelle, est sans effet sur le niveau d'inflammation basale (aucune variation de l'IL-6, de la TNF- $\alpha$  ou de la CRP) (Nassis et coll. 2005, Kelly et coll. 2007). Pour ces auteurs, une diminution importante de l'adiposité est nécessaire pour observer une réduction de l'IL-6 et de la CRP chez les adolescents obèses. Toutefois, un entraînement aérobie isolé peut diminuer l'inflammation basale à condition que la période d'entraînement soit suffisamment longue (7 mois) pour entraîner une amélioration de la composition corporelle (Kondo et coll. 2006). Cette diminution des marqueurs de l'inflammation est associée à une augmentation de la protéine anti-inflammatoire, l'adiponectine, connue pour son effet inhibiteur du TNF- $\alpha$ . Selon ces auteurs, la variation de l'adiponectine avec l'entraînement serait plus reliée à la variation de la masse grasse et à l'état inflammatoire qu'à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.

#### 1.6.4. Procédures chirurgicales

Elles sont utilisées pour traiter l'obésité sévère morbide des adolescents (Greenstein et Rabner 1995, Strauss et coll. 2001). Comme pour les adultes, les adolescents ayant subi ce type d'intervention perdent en moyenne 60 % de leur surpoids suite à l'opération. Malgré cette forte réduction pondérale, les adolescents restent encore au dessus de leur poids idéal (40 % environ) et les complications post-opératoires ne sont pas rares (infection, mauvaise cicatrisation de la plaie, occlusion intestinale, hernies d'incision, carences en micronutriments et dans de rares cas, la mort) (Anderson et coll. 1980, Strauss et coll. 2001). Par conséquent, la sécurité et les bénéfices du traitement chirurgical de l'obésité des adolescents sont incertains. Il est donc préférable de résoudre le problème à long terme en changeant le style de vie (augmenter l'activité physique et diminuer l'apport calorique).

#### 1.6.5. Pharmacothérapie

Très peu d'études ont examiné les approches pharmacologiques pour traiter l'obésité des adolescents. Plusieurs agents pharmacologiques ont été utilisés dans ce but:

- L'Orlistat<sup>37</sup>, un inhibiteur de la lipase pancréatique réduisant l'absorption des graisses (Chanoine et coll. 2005, Maahs et coll.2006),
- La Sibutramine<sup>38</sup>, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine qui favorisent souvent la satiété (Berkowitz et coll. 2003, Godoy-Matos et coll. 2007],
- La Metformine<sup>39</sup>, un anti-hyperglycémiant et agent insulino-sensibilisant (Freemark et Bursey 2001).
- Les combinaisons de stimulants thermogéniques de la caféine et de l'éphédrine (Molnar et coll. 2000).

---

<sup>37</sup> Il permet d'éliminer 30 g de graisses par jour soit l'équivalent de 300 calories. Il n'a pas d'effets secondaires sur le système nerveux, cardiaque ou pulmonaire. Il agit uniquement sur l'intestin.

<sup>38</sup> Commercialisée en France depuis mai 2001. Elle agit comme inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Elle ne doit être prescrite, après révélation de l'inefficacité d'un régime seul, qu'aux patients dont l'IMC est au moins égal à 30 kg/m<sup>2</sup> ou à 27 kg/m<sup>2</sup> et présentant un facteur de risque supplémentaire tel que le diabète de type II ou une dyslipidémie.

<sup>39</sup> La Metformine est un antidiabétique oral de la famille des biguanides utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Son rôle est de diminuer l'IR de l'organisme intolérant aux glucides (= hydrates de carbone) et de diminuer la néoglucogénèse hépatique

Tous ces agents pharmacologiques ont montré une réduction du poids et/ou de l'IMC chez les adolescents. Toutefois, la plupart ne sont pas sans effets secondaires (gastro-intestinaux, augmentation de la pression sanguine, augmentation de la fréquence cardiaque) et ne doivent être prescrits que dans des cas très précis. De plus, les effets à long terme de ces traitements chez les adolescents ne sont pas connus. Concernant les médicaments anorexigènes (coupe-faim), ils ont été retirés de la vente en Europe en avril 2000, soupçonnés d'effets secondaires graves.



En résumé, il existe différentes stratégies pour traiter l'obésité des adolescents mais jusqu'à maintenant les résultats ne permettent pas de choisir la meilleure solution (meilleure approche isolée ou combinée) compte tenu de l'hétérogénéité des cas et de l'individualité des réponses. De plus, toutes les approches présentées ont des limites. En effet, la sécurité des procédures chirurgicales et les bénéfices sont incertains, la procédure pharmacologique n'est pas sans effets secondaires, la restriction alimentaire n'a pas d'effet à long terme si elle n'est pas combinée avec une éducation alimentaire et une intervention psychologique et il n'existe pas d'entraînement physique bien défini pour la population obèses. Toutefois, pour maintenir une perte de poids à long terme, on privilégie chez les adolescents l'entraînement physique associé à une éducation diététique plutôt qu'une restriction alimentaire afin de ne pas compromettre la santé de l'adolescent dans cette période où la croissance atteint son pic.



Résumé du chapitre 1:

L'obésité des adolescents augmente de façon alarmante dans le monde entier. Le Liban ne fait pas exception puisque le pourcentage des adolescents obèses est presque comparable à celui de la population américaine.

Plusieurs facteurs d'ordre génétique, comportemental, socio-économique ou encore psychique peuvent contribuer dans le développement de l'obésité à cette période. Néanmoins, le déséquilibre entre apport et dépense énergétique reste la cause principale de l'obésité commune. En effet, les désordres alimentaires, associés à la diminution de la pratique sportive, favorisent la prise de poids des adolescents notamment chez les filles. A cela s'ajoute l'imprégnation hormonale à la puberté (notamment le climat ostrogénique) qui favorise la prise de masse grasse dans cette population.

L'adolescence est donc une période vulnérable comprenant la puberté et pendant laquelle l'obésité peut s'installer facilement, induisant plusieurs désordres métaboliques et hormonaux.

Tout d'abord, l'obésité à l'adolescence s'accompagne d'une augmentation de la masse grasse sous-cutanée et viscérale. Par son rôle immuno-métabolique, l'extension de ce tissu induit un dérèglement dans la sécrétion des adipokines conduisant ainsi à une détérioration du profil lipidique, un état inflammatoire et une IR. Concernant l'inflammation, l'augmentation du niveau circulant des cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF- $\alpha$ ) stimule la production du CRP. Cet état inflammatoire est aggravé par la diminution du taux circulant d'adiponectine, une cytokine anti-inflammatoire qui inhibe la TNF- $\alpha$ . L'IR s'expliquerait par l'augmentation du niveau circulant d'AGL et des cytokines pro-inflammatoires, ces dernières jouant un rôle crucial dans la diminution de la sensibilité à l'insuline et le captage de glucose.

A long terme, les complications métaboliques associées à l'obésité peuvent conduire à une intolérance au glucose et un diabète de type 2. Cette intolérance au glucose touche surtout les adolescents qui ont une obésité sévère. L'obésité, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle sont les principaux facteurs du syndrome métabolique.

Plusieurs traitements ont été mis en place pour améliorer le statut pondéral et métabolique des adolescents obèses. Ils comprennent des interventions diététiques combinées

ou non avec un entraînement physique, des interventions psychologiques, des interventions médicamenteuses ou encore des interventions chirurgicales dans le cas d'obésité sévère. En général, la majorité des auteurs suggèrent qu'un exercice physique associé à une éducation nutritionnelle et un changement de mode de vie serait la meilleure solution pour une perte de poids à long terme dans cette population.

## **2- Stress oxydant chez le sujet sain et obèse**

### **2.1. Généralités sur le SO**

#### **2.1.1. Définition du stress oxydant et des radicaux libres**

Le stress oxydant (SO), est défini par Halliwell et Gutteridge, (1989) comme « [...] l'incapacité pour un organe ou des cellules de se défendre contre l'agression des radicaux libres (RL) ». Il résulte d'un déséquilibre de la balance « prooxydants-antioxydants » en faveur des prooxydants, ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires. Cette définition a été réactualisée par Jones en 2006 en y ajoutant la notion de modifications du statut redox des cellules. Il est défini comme « une perturbation de la signalisation et du contrôle oxydo-réducteur ».

Le système prooxydant est constitué par les espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN). Ces espèces sont composées en grande partie de radicaux libres (RL) et en plus faible quantité, d'oxydants qui ont les mêmes propriétés que les RL (figure 17).

Les radicaux libres (RL) sont des atomes ou des molécules, porteurs d'un ou de plusieurs électrons non appariés sur leur orbitale la plus externe<sup>40</sup>. La présence d'un électron célibataire rend les RL particulièrement réactifs puisqu'ils vont chercher à réappairier leur électron célibataire en attaquant différentes molécules avoisinantes (lipides, protéines, acides nucléiques) induisant des réactions en chaîne comme la peroxydation lipidique.

L'augmentation des EROs et ERNs peut être due à une augmentation de leur production ou à une diminution du système antioxydant chargé de les neutraliser.

---

<sup>40</sup> L'électron non-apparié est symbolisé par un point « ° ».



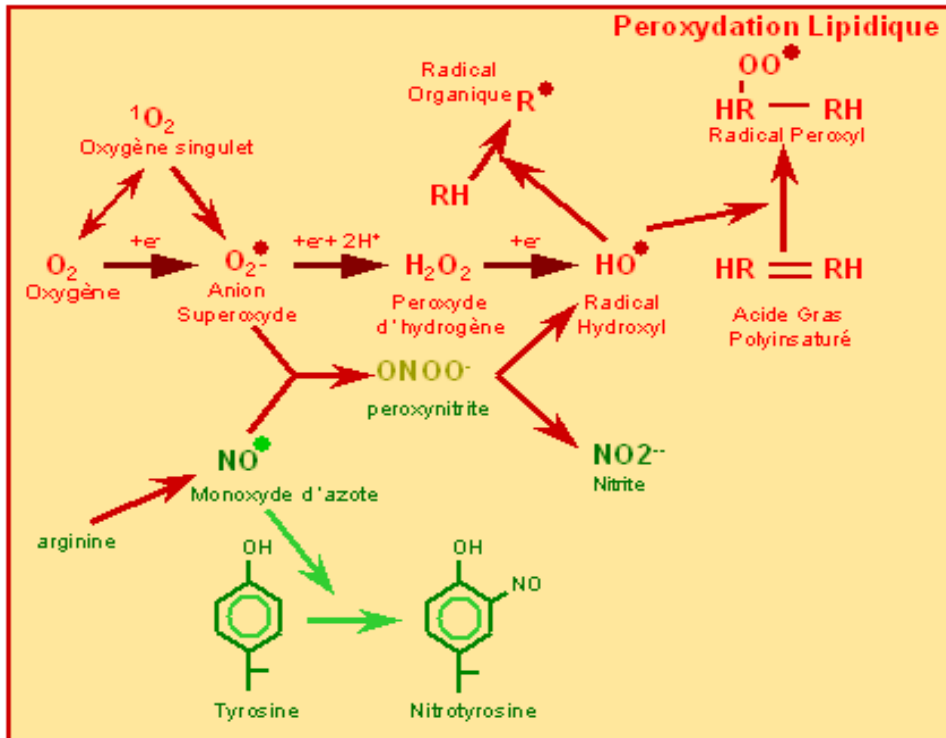


Figure 17 : Relations entre les espèces réactives dérivées de l'oxygène (en rouge) et de l'azote (en vert) (Favier 1997). Les espèces radicalaires sont désignées par un point symbolisant l'électron célibataire.

### 2.1.2. Mécanismes de production des EROs

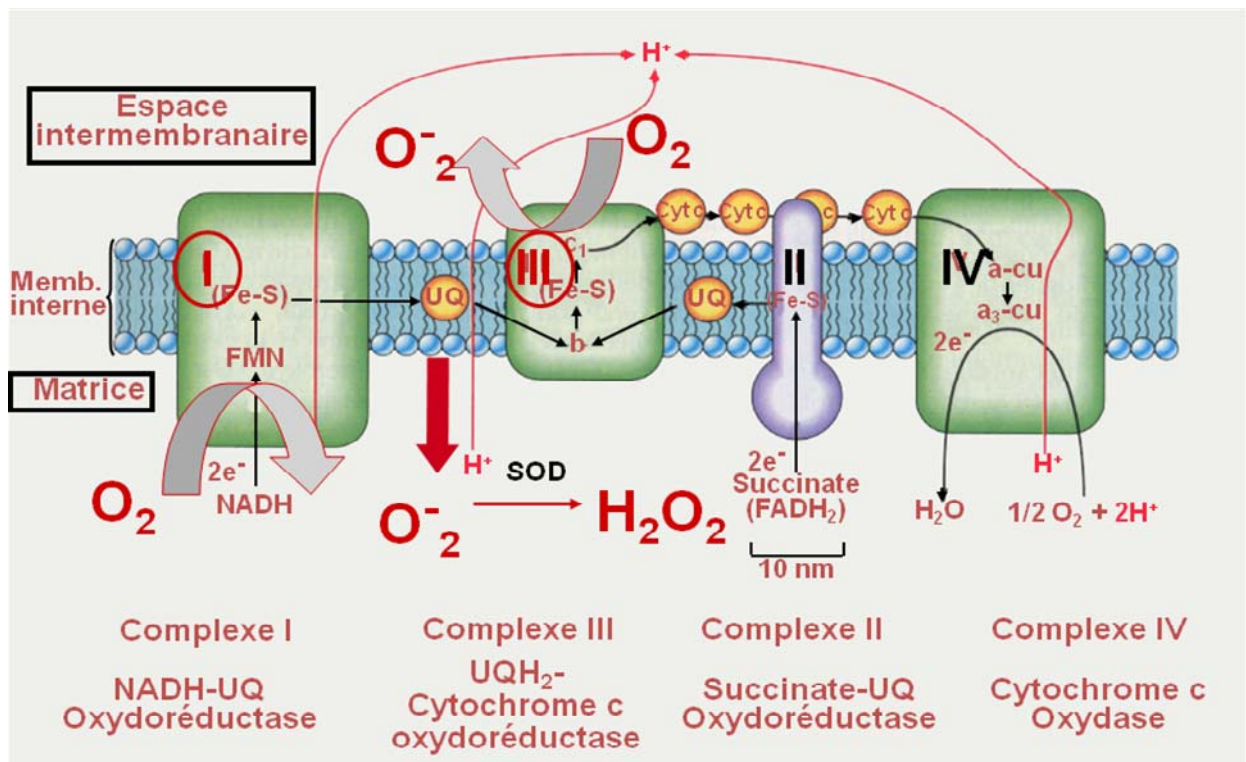
Le principal processus endogène de production d'EROs *in vivo* est la respiration cellulaire (au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale) (Yu, 1994). D'autres processus endogènes interviennent également, mais plutôt lors de situations pathologiques, comme le phénomène d'ischémie-reperfusion ou la lutte anti-infectieuse (phénomène inflammatoire). Les EROs apparaissent également lors de la biosynthèse des prostaglandines et de différentes hormones (Sahnoun et coll., 1998), lors de l'autoxydation des catécholamines. Ces mécanismes ne seront pas détaillés dans cette thèse.

#### 2.1.2.1. La respiration cellulaire (chaîne respiratoire mitochondriale)

Indispensable aux organismes aérobies, l'oxygène participe à la production d'ATP lors de la respiration cellulaire mitochondriale. Mais, lors de ce processus, 2 à 5 % des électrons

ne sont pas réduits en eau par réduction tétravalente, mais fuient à différents niveaux de la chaîne (coenzyme Q (CoQ)). Cette réduction univalente l'oxygène (Fridovich, 1978) conduit à la formation d'ERO (Pattwell et Jackson, 2004) (figure 18).

L'anion superoxyde est le premier radical libre formé. En présence d'ions  $H^+$ , il subit une réaction de dismutation aboutissant à la formation de peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). Le peroxyde d'hydrogène, en présence de fer ferreux ( $Fe^{2+}$ ), se décompose ce qui aboutit à la formation du radical hydroxyle  $^{\circ}OH$ , le plus toxique car le plus réactif. Le radical  $^{\circ}OH$  provoque la formation de nouveaux radicaux par arrachement d'un atome d'hydrogène ou par le transfert de son électron célibataire. Ainsi, le radical  $^{\circ}OH$  peut générer, en présence d'un d'un gras polyinsaturés (AGPI), des radicaux alkoxy ( $RO^{\circ}$ ) ou peroxy ( $ROO^{\circ}$ ) (figure 17).



- Figure 18 : Formation d'ERO dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Taux basal en  $O_2^-$  ( $0,83 \cdot 10^{-10} M$ ) et  $H_2O_2$  ( $0,48 \cdot 10^{-8} M$ ). Adapté de Cadenas et Davies, FRBM 2000.

### 2.1.2.2. Le phénomène d'ischémie-reperfusion

Le phénomène d'ischémie-reperfusion se caractérise par la diminution sévère ou l'arrêt de la circulation dans un territoire donné (et par conséquent par une baisse de l'apport

en oxygène et de la resynthèse d'ATP) suivi d'un afflux massif de sang dans ce même territoire. Cette situation survient lors de la levée d'un garrot, lors d'interventions chirurgicales, lors d'infarctus, de greffes d'organes mais aussi à l'exercice physique. Elle s'accompagne de mécanismes complexes, comme la conversion de l'enzyme xanthine déshydrogénase (XDH) en xanthine oxydase (XO). Cette conversion se fait sous l'action de protéases calcium dépendantes qui ont été activées par le dysfonctionnement des pompes calciques ATP-dépendantes provoqué par l'ischémie (figure 19). Lors du fonctionnement de la XDH, l'accepteur d'électron est le  $\text{NAD}^+$  alors que pour la XO, l'accepteur d'électron est l' $\text{O}_2$  qui arrive en excès lors de la reperfusion, conduisant à une surproduction d' $\text{O}_2^{\circ-}$ . De plus d'autres agents oxydants comme le peroxy-nitrite sont également produits suite à la libération d' $\text{O}_2^{\circ-}$  lors de la reperfusion (Halliwell et Gutteridge 1989).

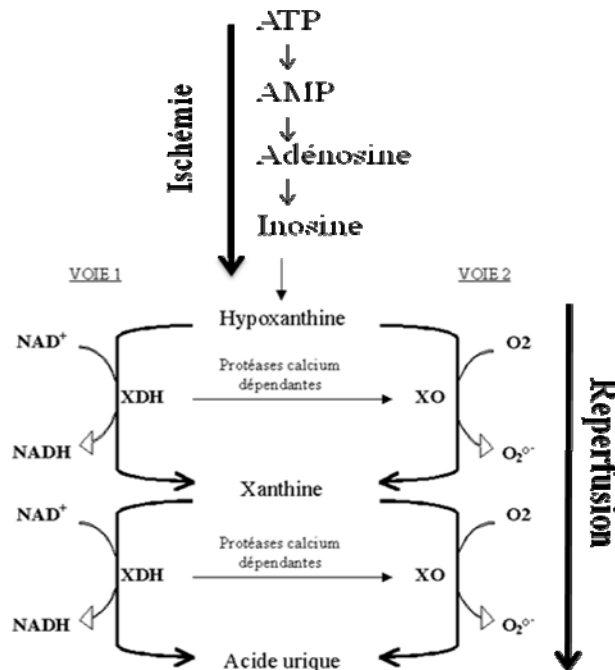


Figure 19 : Formation de l'anion superoxyde par la xanthine oxydase (XO) lors du phénomène d'ischémie-reperfusion. En conditions hypoxiques, la xanthine déshydrogénase (XDH) se transforme en XO sous l'activation de protéases calcium-dépendantes. Ces enzymes sont simulées par le dysfonctionnement des pompes calciques ATP-dépendantes provoqué par l'ischémie.

### 2.1.2.3. L'inflammation

L'inflammation constitue également une source importante d'ERO. Lors du processus inflammatoire, l'activation des cellules du système immunitaire (neutrophiles, macrophages) se traduit par le phénomène de « respiratory burst » qui produit une grande quantité d'ERO, par l'intermédiaire de deux enzymes (NADPHoxydase<sup>41</sup> et myéloperoxydase [MPO]<sup>42</sup>). La NADPHoxydase produit de l'anion superoxyde qui se dismute hors de la cellule en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Par l'intermédiaire de la MPO, l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est transformé en hypochlorite (HOCl) qui réagit avec les amines plasmatiques (glucosamine, taurine...) pour donner naissance à des chloramines (R-NHCl), composés au pouvoir antiseptique (figure 20). Ces composés oxydants servent à la destruction des particules étrangères lors de la phagocytose mais aussi de médiateurs aux cellules phagocytaires (figure 20).

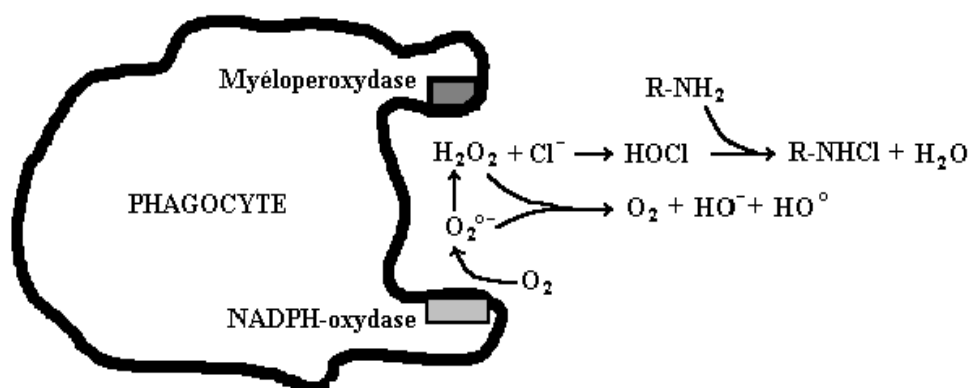


Figure 20 : Production des ERO par les phagocytes (D'après Sahnoun et coll., 1998).

### 2.1.3. Effets et détection des radicaux libres

Deux techniques permettent actuellement une détection directe des EROs. Il s'agit de la chimioluminescence et de la résonance paramagnétique électronique (RPE). Seule la RPE

<sup>41</sup> NADPH oxydase : Localisée dans les membranes plasmiques et phagosomales,

<sup>42</sup> Myéloperoxydase : enzyme absente des macrophages, mais présente dans les monocytes et les neutrophiles, est libérée à partir de la dégranulation des granules cytoplasmiques suite à une stimulation.

permet une identification précise des RL. Or, cette technique est très lourde et coûteuse et difficilement utilisable sur des liquides physiologiques. C'est pourquoi d'autres techniques plus simples, mesurant les biomarqueurs et les produits terminaux du processus oxydatif, sont fréquemment utilisées pour estimer le SO. Les dommages oxydatifs sur les lipides (ou marqueurs de la peroxydation lipidique) sont les plus étudiés. Nous leur consacrerons une attention toute particulière puisque dans notre travail expérimental, nous avons mesuré trois d'entre eux (peroxydes lipidiques [ROOH], LDLoxydés [LDLox], isoprostanes [IsoP]). En fonction de leur quantité, les ERN et ERO peuvent exercer soit des effets bénéfiques soit des effets négatifs.

### **2.1.3.1. Effets positifs**

Tous les auteurs s'accordent aujourd'hui pour reconnaître qu'un niveau minimum d'ERO et d'ERN est indispensable pour un bon fonctionnement physiologique cellulaire. En effet, à faible dose, ils jouent le rôle de messagers cellulaires, interviennent dans la vasodilatation des muscles lisses (Balon et Nadler, 1997) et favorisent la production de force musculaire (Smith et Reid, 2006). A forte dose, ils jouent un rôle prépondérant dans la défense immunitaire et le phénomène inflammatoire.

Il est bien montré que les RL jouent un rôle dans le transport intracellulaire du glucose en agissant sur la régulation de l'activité de ses transporteurs, notamment les GLUT-1 et les GLUT-4 et en augmentant les récepteurs à l'insuline (Etgen et coll. 1997).

De plus, les ERN sont impliqués dans la vasodilatation par l'intermédiaire du °NO. Ce dernier favorise la dilatation locale en stimulant la relaxation des muscles lisses vasculaires et inhibe l'adhésion des plaquettes et des polynucléaires à l'endothélium vasculaire (Radomski et coll. 1987).

Les travaux de Reid et coll. (1993), suggèrent que les EROs sont essentiels dans la production de force musculaire. En effet, l'incubation de fibres musculaires isolées en présence d'antioxydants (SOD, CAT), diminue la force maximale des fibres. Ces auteurs suggèrent, qu'une exposition des fibres musculaires à de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induit, dans certaines limites, une augmentation de la force maximale, du temps d'atteinte de la force maximale au niveau du diaphragme.

Concernant l'inflammation, le rôle précis des EROs est détaillé dans le paragraphe 2.1.2.3.

### **2.1.3.2. Effets négatifs**

Lors d'un déséquilibre de la balance prooxydants/antioxydants en faveur des premiers, les ERO et ERN ( $O_2^\circ$ ,  $H_2O_2$ ,  $^\circ OH$ ,  $^\circ NO\dots$ ) présents en excès, vont attaquer certains constituants cellulaires comme les lipides membranaires (ce phénomène constituant la peroxydation lipidique), les protéines, les acides nucléiques (ADN et ARN).

#### **- *La peroxydation lipidique***

Ce terme générique décrit l'ensemble des réactions entre les RL et les AGPI. Les principales cibles de la peroxydation lipidique sont les AGPI contenus dans les membranes biologiques et les lipoprotéines qui peuvent soit subir une oxydation, une fragmentation ou la formation de nouvelles liaisons (Gardner 1989). La toxicité de la peroxydation lipidique est due aux réactions radicalaires en chaîne qu'elle génère et à la toxicité des produits terminaux synthétisés au cours de ce processus.

#### **Oxydation des AGPI membranaires**

La peroxydation lipidique comporte trois grandes phases (figure 22) :

- 1) Phase d'initiation: cette étape est caractérisée par l'abstraction d'un atome d'hydrogène de l'AGPI (RH) par le radical hydroxyle ( $^\circ OH$ ) (représenté par  $X^\circ$  sur le schéma), principal initiateur de la peroxydation lipidique. Le résultat de cette réaction

est la formation d'un radical libre lipidique appelé radical alkyle ( $R^\circ$ ) et la formation d'eau. (cadre bleu figure 21)

- 2) Phase de propagation : Il s'agit d'une réaction en chaîne où le radical alkyle formé précédemment, fixe une molécule d'oxygène et se transforme en un radical peroxyde ( $ROO^\circ$ ). Ce dernier oxyde une nouvelle molécule d'AGPI et se transforme en hydroperoxyde ( $ROOH$ ). Un nouveau radical alkyle ( $R^\circ$ ) est ainsi formé, qui, à son tour, lance une nouvelle réaction de propagation (cadre rouge figure 21). Les hydroperoxydes lipidiques formés sont instables et peuvent, soit par réarrangement conduire à des Isops, soit se fragmenter pour donner un radical hydroxyle et un radical alcoyle ( $RO^\circ$ ) soit être éliminés par la glutathion peroxydase (GPx), soit poursuivre leur processus d'oxydation et de fragmentation en aldéhydes (hydroxynonanal, malonaldaldéhyde), et en alcanes (éthane, pentane). Ces produits de décomposition servent de marqueurs de la peroxydation lipidique (tableau 7). De plus, Le radical  $RO^\circ$  formé lors de la fragmentation des hydroperoxydes lipidiques peut également lancer une nouvelle réaction de propagation (cadre rouge).
- 3) Phase de terminaison : Elle survient lorsque tout radical libre disparaît par différentes réactions: combinaison de deux radicaux lipidiques entre eux, combinaison d'un radical lipidique ( $R^\circ$ ) avec un  $ROO^\circ$ , combinaison de deux  $ROO^\circ$  ou finalement, par l'action d'antioxydants non-enzymatiques (AH) (cadre vert figure 21).

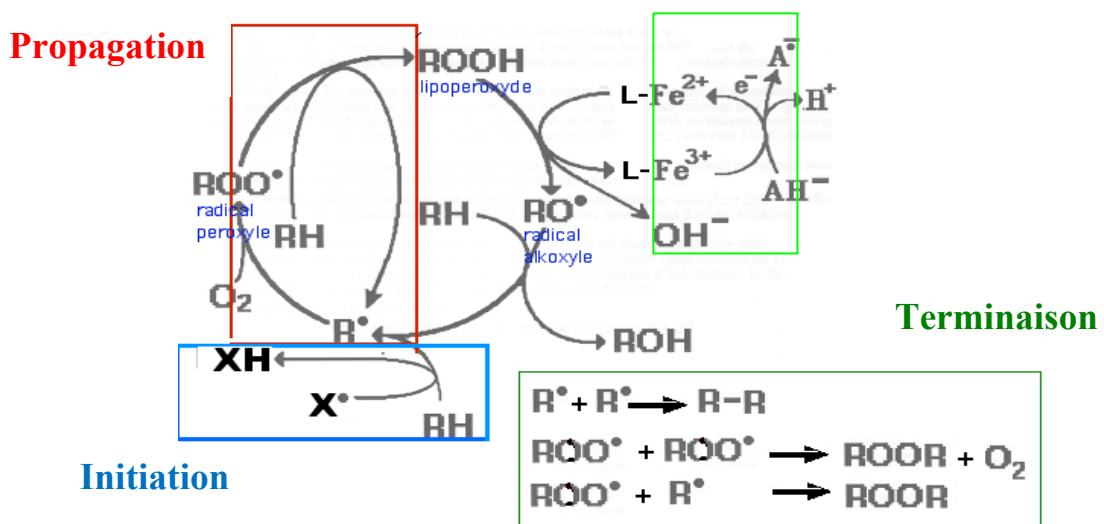


Figure 21 : Chaîne de réaction de la peroxydation lipidique.

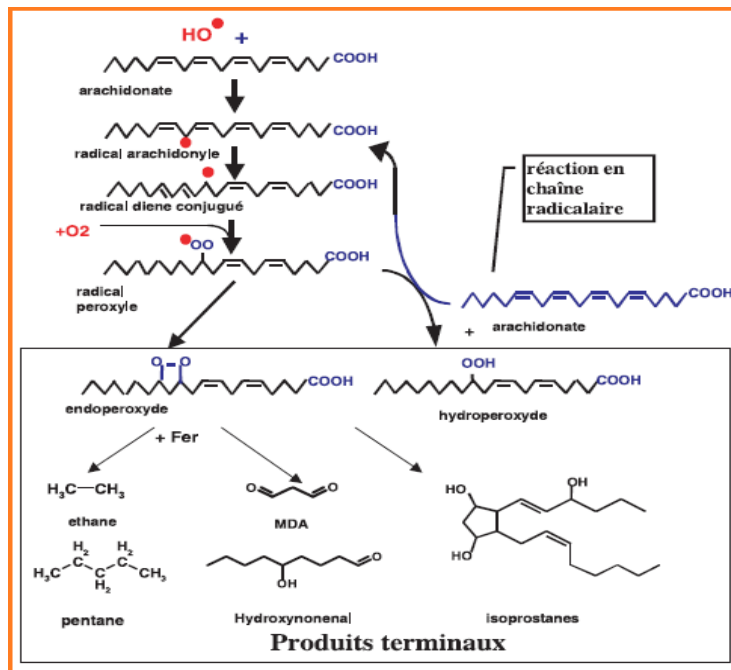


Figure 22 : Principales étapes de la peroxydation lipidique.

### - Oxydation des AGPI des LDL

Les lipides, bien que hydrophobes, circulent dans le sang grâce à des édifices complexes appelés lipoprotéines. Ces lipoprotéines constituent donc un domaine très important des lipides biologiques, car elles permettent le transport dans le plasma (milieu aqueux) de molécules grasses essentielles (acides gras poly-insaturés des familles  $\omega 3$  et  $\omega 6$ , des vitamines liposolubles, etc...). Les lipoprotéines sont identifiées par rapport à leur densité : lipoprotéines à forte densité (high density lipoprotein ou HDL), lipoprotéines de faible densité (low density lipoprotein ou LDL), lipoprotéines de très faible densité (very low density lipoprotein ou VLDL)... L'oxydation des lipoprotéines comme les LDL entraîne la formation des LDL oxydés (LDLox). Cette oxydation est un phénomène très complexe dont les mécanismes exacts ne sont pas clairement établis, notamment en ce qui concerne les sites d'oxydation, mais on sait désormais qu'il existe plusieurs sites susceptibles d'être attaqués par les RL (figure 23)



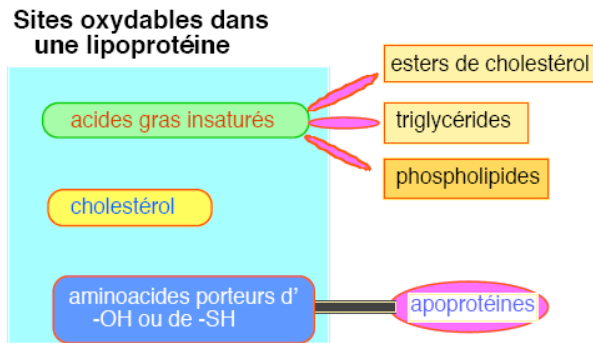


Figure 23 : Sites oxydables des lipoprotéines.

La sensibilité des LDL à l'oxydation varie considérablement d'un sujet à l'autre. La composition des LDL (teneur en AGPI, contenu en antioxydant (vitamine E), présence de traces de peroxydes lipidiques, état de glycosylation) influe également sur leur oxydabilité.

Actuellement, il n'existe pas de preuves permettant de déterminer le mécanisme précis de l'oxydation et la peroxydation des divers sites des LDL. Toutefois des procédés immunologiques, utilisant des anticorps dirigés contre des lipoprotéines oxydées *in vitro* par des réactions chimiques (le plus souvent en présence de  $\text{Cu}^{2+}$ ), sont utilisés pour la mesure des lipoprotéines oxydées dans le sang. Ces anticorps reconnaissent un mélange de formes oxydées de lipoprotéines dont il n'est pas prouvé qu'elles correspondent aux formes oxydées réellement produites *in vivo*. De plus, l'oxydation des LDL par des agents chimiques a permis de comprendre la cinétique et les mécanismes de leur oxydation. Pendant la phase de latence (*lag time*), les antioxydants sont d'abord consommés (oxydés), puis l'oxydation génère les LDLox à divers degrés.

### 2.1.3.3. Les différents marqueurs de la peroxydation lipidique

Comme nous l'avons vu précédemment, la peroxydation lipidique entraîne la formation de produits primaires de l'oxydation des lipides : les hydroperoxydes lipidiques. Ces derniers peuvent être évalués par différentes techniques (van Kuijk et Dratz, 1987) (réactions spectrophotométriques à l'iode, réactions enzymatiques à la glutathion peroxydase, spectres ultraviolets par la technique des diènes conjugués, méthodes chromatographiques). Leur mesure reflète les premières étapes de la peroxydation lipidique. Comme les

hydroperoxydes sont rapidement éliminés des cellules, leur niveau est généralement assez faible et donc difficile à détecter. De plus, la principale critique de ces méthodes repose sur leur manque de spécificité qui est souvent associé à une surestimation du composé dosé.

Ces produits primaires se décomposent ensuite rapidement pour donner des produits secondaires comme certains aldéhydes (malondialdéhyde (MDA)) et des alkénales, ainsi que des hydrocarbures.

- Les aldéhydes formés sont très réactifs et toxiques, augmentant les dommages initiaux des EROs. Le malondialdéhyde (MDA), est l'aldéhyde le plus étudié. Il se présente sous 2 formes : une forme libre ou une forme liée à différents constituants cellulaires comme les acides aminés, les protéines et l'ADN (Janero, 1990). Son dosage peut s'effectuer de deux manières : soit en dosant spécifiquement le MDA libre par HPLC, soit par condensation avec l'acide thiobarbiturique (TBA) en milieu acide, à chaud, après double précipitation à l'acide phosphotungstique (Esterbauer et coll., 1991). Cette réaction produit un composé aisément détectable par spectrophotométrie, mais là encore, non spécifique, le TBA réagissant avec de nombreux composés autre que le MDA (Knight et coll., 1988).
- Le pentane ainsi que l'éthane sont des produits secondaires issus de la décomposition des hydroperoxydes. Ils sont éliminés dans les gaz expirés et peuvent être dosés à ce niveau. Cette méthode a été très peu utilisée pour plusieurs raisons : les sites précis de peroxydation ne sont pas identifiables (Jackson, 1990), elle est très sensible aux variations des débits métaboliques ou à une alimentation riche en acides gras polyinsaturés et le protocole à respecter par les sujets est lourd (respiration au préalable d'un air pur) (Jackson, 1999).
- Les isoprostanes (IsoPs) sont des produits terminaux de la peroxydation lipidique formés *in vivo* par l'oxydation d'un AGPI spécifique, l'acide arachidonique, constituant essentiel des membranes cellulaires. Ces composés ont été découverts en 1990 par Morrow et coll. et sont des isomères structuraux stables des prostaglandines. A l'inverse des prostaglandines, les IsoPs sont produits *in situ* par oxydation de l'acide arachidonique au niveau des phospholipides membranaires, par action directe des radicaux libres. L'acide arachidonique oxydé (ou IsoP estérifié) est éliminé de la membrane cellulaire sous l'action

d'une enzyme, la phospholypase A<sub>2</sub> (Roberts et coll., 1998), spécifique des hydroperoxydes (Morrow et coll., 1992). On parle alors d'isoPs libres. Ces derniers sont ensuite retrouvés dans le plasma et dans l'urine où ils sont excrétés sous forme originale ou métabolisée (Schuster 1998).

- ***Oxydation des protéines***

Même si les protéines sont moins sensibles à l'attaque des RL que les lipides, l'oxydation des protéines peut entraîner la mort de la cellule (Guidet, 1992).

Plusieurs modifications oxydatives peuvent être induites directement par les EROs ou indirectement par les réactions secondaires des sous-produits du stress oxydant. La méthionine et la cystéine sont particulièrement vulnérables à l'attaque de la quasi-totalité des RL. L'attaque oxydative directe et indirecte de certains acides aminés (Lysine, Arginine, Proline, Cystéine, Lysine) conduit à la formation de protéines carbonylées et de produits dérivés (aldéhydes et cétones) ainsi que des clivages de chaînes peptidiques et des ponts bi-tyrosine intra et inter-chaînes (Berlett et Stadtman 1997)

Les dommages résultant de l'oxydation des protéines sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles (non-reconnaissance d'un récepteur par un ligand, perte d'activité enzymatique). Parmi ces modifications fonctionnelles on note l'inactivation des enzymes mitochondriales retentissant ainsi sur la capacité respiratoire cellulaire ou encore l'inactivation des protéines membranaires affectant le transport ionique. Toutefois, la cellule développe des systèmes capables de reconnaître, dégrader et régénérer les protéines endommagées (protéasome) ainsi que des systèmes stabilisateurs (heat shock protein [HSP]) (Park et coll., 1997).

- ***Oxydation des acides nucléiques***

Les EROs peuvent attaquer jusqu'au noyau de la cellule, plus spécifiquement les acides nucléiques (ADN et ARN). Pour l'ADN, la guanine peut réagir avec le °OH pour former la 8-Oxo-déoxyguanosine (8-Oxo-dG), qui au lieu de s'apparier avec la cytosine,

s'apparie avec l'adénine. Ceci entraîne des mutations au sein de l'ADN pouvant être à l'origine du développement de certains cancers et du vieillissement (Bohr et coll. 1998). De même pour l'ARN, l'attaque des bases entraîne la formation de la 8-Oxoguanosine (8-Oxo-G).

Bien qu'indispensables, les EROs et ERNs en excès exercent des effets délétères en oxydant les principaux constituants cellulaires. Le diagnostic du SO est difficile car il repose sur l'augmentation d'au moins deux marqueurs de dommages oxydatifs. Le tableau 8 résume les principaux biomarqueurs utilisés pour mettre en évidence un SO. La variation du système antioxydant ne constitue pas une preuve directe de SO mais est un argument supplémentaire en cas d'augmentation des marqueurs de stress.

| <b>Description</b>   |   |
|--|---|
| <b>Biomarqueurs de la peroxidation lipidique</b>                                       |   |
| Hydroperoxide lipidique (ROOH)   | Produit formé lors de la phase de propagation de la réaction de peroxydation (réaction entre un radical peroxy et un acide gras membranaire).                       |
| Malonedialdéhyde (MDA)   | Produit final de la peroxydation lipidique<br>Aldéhyde réactif.   |
| « Low density lipoprotéines » oxydés : lipoprotéines de basse densité oxydées ou LDLox | Oxydation de la partie protéique et/ou la partie lipidique (AGPI) des LDL par les EROs.   |
| « Lag time » des molécules lipidiques comme le LDL                                     | Temps que prend la formation des produits de la peroxydation lipidique après leurs expositions à des RL <i>in vitro</i>   |
| F <sub>2</sub> -isoprostanés   | Produit final et stable de la peroxydation des AGPI, notamment l'acide arachidonique. Actuellement, le biomarqueur le plus spécifique de la peroxydation lipidique. |
| <b>Biomarqueur de l'oxydation des protéines</b>  |   |
| Protéines carbonylées  | Résulte de la réaction entre un RL et des acides aminés entraînant la formation de groupements carbonyles.  |
| <b>Biomarqueur de l'oxydation des acides nucléiques</b>                                |   |
| 8-Oxo-deoxyguanosine (8-Oxo-dG) et 8-Oxo-guanosine (8-Oxo-G)                           | ADN et ARN oxydés : réaction entre la guanine et le °OH.  |

**Tableau 8:** Les marqueurs les plus utilisés pour estimer la peroxidation lipidique, protéinique et l'oxydation des acides nucléiques.

## 2.1.4. Les systèmes antioxydants

Les défenses antioxydantes sont de nature non-enzymatique (antioxydants alimentaires ou vitaminiques et thiols) et enzymatique (tableau 9). Elles constituent deux systèmes complémentaires dans la défense de l'organisme contre les EROs et ERNs puisque leur localisation cellulaire (partie aqueuse ou lipidique) (figure 24) et leurs cibles diffèrent (tableau 9).

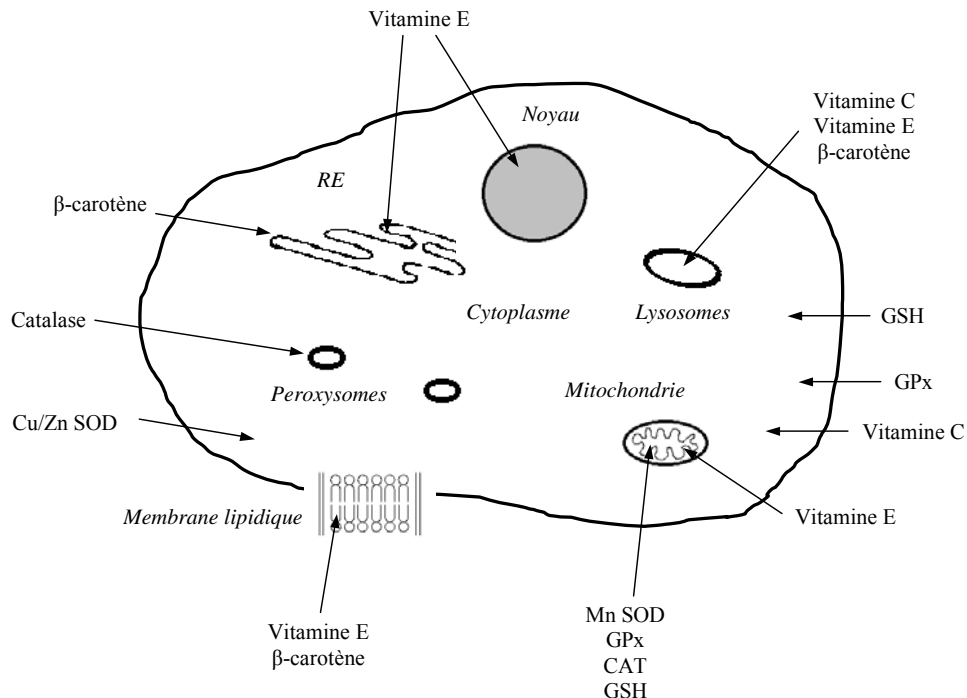


Figure 24 : Localisation des antioxydants enzymatiques et non-enzymatiques dans la cellule (d'après Machlin et Bendich 1987; Powers et coll., 2004). GSH: glutathion réduit; GPx: glutathion peroxydase; SOD: superoxyde dismutase; CAT: catalase ; Cu : cuivre; Zn : zinc ; Mn : manganèse ; RE : réticulum endoplasmique.

| Antioxydants alimentaires majeurs             | Rôles physiologiques majeurs   |
|---|--|
| Vitamine C (Acide ascorbique)                 | Molécule hydrosoluble retrouvée principalement dans le cytosol des cellules et le plasma. Antioxydant direct en piégeant $O_2^{\cdot-}$ , $HO^{\cdot}$ et en inactivant $l^1O_2$ et $HOCl$ . Antioxydant indirect en régénérant de la vitamine E. Empêche l'oxydation des LDL et diminue les dommages induits par ceux-ci. |
| Vitamine E ( $\alpha$ et $\gamma$ tocophérol) | Molécule liposoluble. Antioxydant majeur des membranes cellulaires. Inhibe la propagation de la peroxydation lipidique.  |

|  |  |
|--|--|
|  | $ROO^\circ + \text{Vit E-OH} \rightarrow ROOH + \text{Vit E-O}^\circ$  |
| $\beta$ -carotène  | Molécule liposoluble. Inhibe la phase d'initiation de la peroxydation lipidique en inactivant $l'^1O_2$ .  |
| Acide $\alpha$ -lipoïque   | Antioxydant amphipathique. Antioxydant direct en piégeant le $HO^\circ$ et en inactivant $l'^1O_2$ et le HOCl. Antioxydant indirect en régénérant les vitamines E et C et en réduisant les molécules oxydées comme ROOH.   |
| Les polyphénols  | Présents dans les végétaux. Ils sont subdivisés en tanins, lignines, flavonoïdes (dans les agrumes, l'huile de lin et sous forme d'épicatéchine dans le vin, le thé, le chocolat...) qui dérivent tous de simples assemblages d'unités phénoliques. Excellents piègeurs des RL et très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre. |
| Oligo-éléments :<br>sélénium, cuivre, zinc,<br>manganèse.        | Cofacteurs essentiels pour le bon fonctionnement des enzymes antioxydantes comme la GPx et la SOD  |
| <b>Antioxydants cellulaires enzymatiques et non enzymatiques</b> |  |
| Superoxyde dismutase (SOD)                                       | Enzyme dismutant $l'O_2^\circ$ en $H_2O_2$ <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cu/Zn SOD : localisée dans le cytosol</li> <li>- Mn-SOD : localisée dans la matrice mitochondriale</li> <li>- EC SOD : forme extracellulaire de Cu/Zn SOD</li> </ul>   |
| Glutathion peroxydase (GPx)                                      | Enzyme séléno-dépendant, localisée principalement dans le cytosol et la mitochondrie.<br>Réduit tous les peroxydes ( $H_2O_2$ et ROOH) en eau.   |
| Catalase (CAT)   | Enzyme contenant du fer, localisée dans les peroxysomes et la mitochondrie.<br>Réduit tous les peroxydes ( $H_2O_2$ , ROOH et ONOO <sup>-</sup> ) en eau.  |
| Paraoxonase-1 (PON-1)  | Enzyme sécrétée surtout par le foie et liée aux HDL du sérum. Limite la formation de ROOH dans les lipoprotéines (HDL et LDL).   |
| Thioredoxine/TRXreductase, Peroxyredoxine                        | Système à activité antioxydante intrinsèque, comme toutes les protéines à groupement thiol (-SH). Les peroxyredoxines interviennent dans la réduction de tous les peroxydes ( $H_2O_2$ et ROOH).   |
| Glutathion réduit (GSH)  | Composé thiol (-SH) synthétisé par le foie et transporté par le sang vers les autres tissus<br>Antioxydant direct en piégeant les RL. Antioxydant indirect, en servant comme substrat à la GPx et en recyclant les vitamines C et E oxydées  |
| Acide urique   | Produit terminal du métabolisme des purines. Il limite l'oxydation de la vitamine C et piège des radicaux ( $^\circ OH$ , $ROO^\circ$ , ONOO-...). Il est un des participants majeur à la capacité antioxydante totale du plasma.  |

**Tableau 9 :** Principaux antioxydants alimentaires et tissulaires enzymatiques et non enzymatiques et leurs principaux rôles physiologiques.

La figure 25 illustre les rôles respectifs des différentes enzymes antioxydantes.

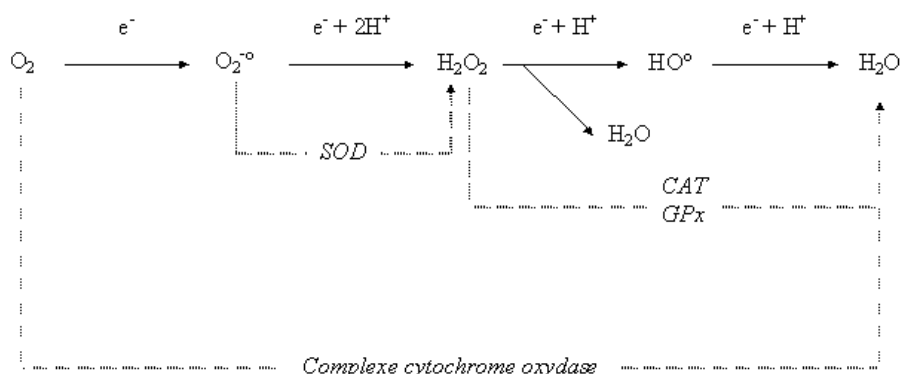


Figure 25 : Réduction univalente de l'oxygène et enzymes antioxydantes (selon Emerit et Michelson, 1982)

La figure 26 illustre la complémentarité des antioxydants non-enzymatique dans la lutte contre le SO.

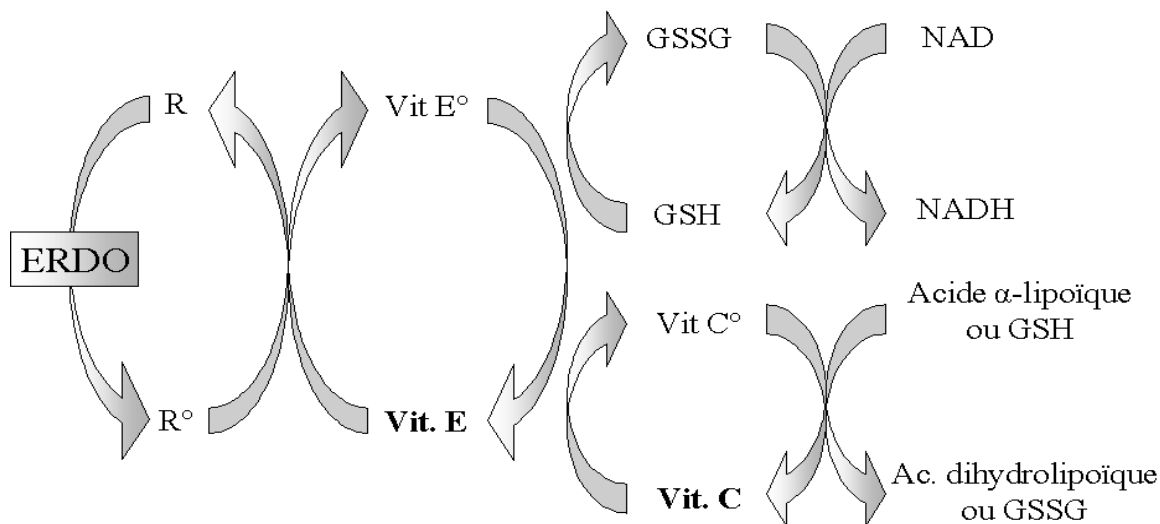


Figure 26 : Interactions entre les différentes vitamines antioxydantes dans la défense de l'organisme contre le stress oxydatif et rôle du glutathion (d'après Sen, 1995 ; Packer et coll., 1979 ; Powers et coll., 2004). Vit. E : vitamine E réduite ; Vit. E• : vitamine E oxydée ou radical tocophéroxyde ; Vit. C : vitamine C réduite ; Vit. C• : vitamine C oxydée ou radical ascorbyl ; GSH : glutathion réduit ; GSSG : glutathion oxydé ou dissulfide ; GPx : glutathion peroxydase.

## 2.2. Stress oxydant et obésité au repos

### 2.2.1. Mise en évidence

La plupart des études ayant évalué le SO chez des obèses sont des études transversales. Van Gaal et coll. (1998) sont les premiers à avoir évalué le SO dans cette population. Ces auteurs ont noté des niveaux de TBARs plasmatique et de MDA dans les lipoprotéines nettement supérieurs chez des femmes obèses postménopausées par rapport à leurs homologues non-obèses. De plus le temps d'oxydation des LDL était réduit chez les obèses comparés aux non-obèses (92.5 vs 123.4 min, respectivement).

Par la suite, de nombreuses études réalisées chez l'homme ont montré une augmentation du SO systémique en rapport avec l'augmentation du degré d'obésité. En effet, dans l'étude d'Olusi et coll. (2002), 300 personnes ont été réparties en 6 groupes d'IMC distincts (19-25, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49 et > 50 kg/m<sup>2</sup>). Le niveau de MDA plasmatique augmente régulièrement avec l'augmentation de la tranche d'IMC et les obèses ayant un IMC supérieur à 40 présentent un niveau de MDA deux fois plus élevé que le celui des personnes non-obèses (4.75 vs 2.53 mmol/L). Inversement, les activités de la CuZn-SOD et de la GPx érythrocytaire sont significativement inférieures chez les personnes dont l'IMC excède 40 kg/m<sup>2</sup>. Ces données suggèrent l'existence d'un « seuil d'adiposité » au-delà duquel le système antioxydant ne fait plus face aux agressions radicalaires laissant alors la peroxydation lipidique s'installer.

L'étude observationnelle de cohorte de Framingham confirme ses précédent résultats (N=2828, âge 33-88 ans) et démontre en plus, le rôle prépondérant de l'obésité abdominale comme facteur de risque indépendant de survenue d'un SO systémique. Comme dans les précédentes études, la concentration en IsoPs urinaires était corrélée avec l'IMC et pour chaque augmentation d'IMC de 5 kg/m<sup>2</sup>, le taux d'IsoPs urinaires augmentait de 9.9 %. Afin de s'assurer réellement du rôle de l'obésité dans la survenue du SO, l'IMC a été remplacé par le rapport taille sur hanche (RTH). L'association positive entre l'IMC et IsoPs reste significative même après avoir pris en compte le RTH. Ces résultats suggèrent que l'obésité,



particulièrement l'obésité centrale, est impliquée dans le SO systémique (Keaney et coll. 2003). Le rôle majeur de l'obésité androïde dans le développement du SO a été démontré par Davi et coll. (2002). Ces auteurs ont examiné le rôle de l'obésité gynoïde (RTH < 0.8) et androïde (RTH > 0.96) dans la survenue du SO chez des femmes obèses (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>). La concentration en IsoPs urinaires était significativement supérieure dans le groupe androïde comparé au groupe gynoïde (523 vs 275 pg/mg de créatine). De plus, les femmes du groupe « androïde » présentaient également des niveaux élevés de CRP, leptine et insuline plasmatiques suggérant l'implication de l'inflammation et de l'insulino-résistance dans la survenue du SO.

### 2.2.2. Mécanismes expliquant le SO élevé chez les obèses

Plusieurs facteurs sont impliqués dans la majoration du SO chez les obèses : un apport en lipides et une masse grasse plus importante, une hyperglycémie, une augmentation de masse musculaire liée à la surcharge pondérale, un système antioxydant affaibli, une inflammation chronique, une hyperleptinémie, une production des EROs et ERNs plus importante par les cellules endothéliales. Ces facteurs ne sont pas exclusifs les uns des autres et s'associent mutuellement pour expliquer le SO majoré chez les obèses. En fonction du degré d'obésité, du degré d'entraînement, le poids de ces facteurs dans l'apparition du SO peut varier.

#### 2.2.2.1. Excès de graisse et oxydation des lipides

Plusieurs facteurs liés au métabolisme lipidique favoriseraient la survenue d'un SO chronique chez les obèses :

- Augmentation des apports alimentaires en lipides (notamment l'acide linoléique conjugué)
- Augmentation des lipides circulants (dyslipidémie),
- Augmentation des stocks de graisses intracellulaires (adipocytes et autres cellules).

- *Apports alimentaires*

L'apport alimentaire en lipides très spécifiques peut majorer le SO systémique. Ainsi, la consommation d'acide linoléique conjugué<sup>43</sup> augmente la concentration en IsoPs urinaires de 420 % chez des hommes obèses (Riserus et coll. 2004 ; Basu et coll. 2000). Après 2 semaines d'arrêt de supplémentation, les IsoPs urinaires retrouvent leur niveau basal (Basu et coll. 2000). De plus, Fito et coll. (2007) trouvent que l'adaptation du régime alimentaire méditerranéen, riche en  $\omega 3$ , diminue l'oxydation des lipides (MDA) sans changement du statut AO enzymatique (GPx).

- *Accumulation de lipides dans le sang*

L'élévation des AGL plasmatiques retrouvée chez les obèses augmenterait la production des RL par 2 mécanismes.

L'élévation des AGL plasmatiques constituant une cible privilégiée des attaques radicalaires (Yamato et coll. 2007), les obèses sont, de fait, plus exposés aux attaques radicalaires que les non-obèses et par conséquent présentent un SO plus important (Stojiljkovic et coll. 2002).

Le deuxième mécanisme faisant intervenir les AGL dans la production des RL a été mis en évidence sur cultures cellulaires. Des cultures de cellules vasculaires (musculaires lisses d'aorte et cellules endothéliales) exposées à des niveaux élevés en palmitate produisent des ERNs ( $^{\circ}\text{NO}$ ) en excès. L'utilisation d'inhibiteurs a permis de monter l'implication de la NADPHoxydase via l'activation de la PKC<sup>44</sup> dans la surproduction des EROs (Inoguchi et coll. 2000).

---

<sup>43</sup> L'acide linoléique conjugué dérive de l'acide linoléique, un acide gras essentiel appartenant à la grande famille des oméga-6. Il provient de la transformation de l'acide linoléique sous l'action de bactéries présentes dans le rumen des ruminants. C'est pourquoi il est présent principalement dans les matières grasses du lait et de la viande des ruminants.

<sup>44</sup> Dans les cellules phagocytaires, un des régulateurs de l'activité de la NADPHoxydase est la PKC (Benna et coll. 1997, Akasaki et coll. 1999). Plusieurs études ont montré que le niveau de glucose ou le diabète peuvent

- ***Dyslipidémie***

La dyslipidémie<sup>45</sup> tout comme l'hypercholestérolémie est associée à une augmentation de l'oxydation des LDL circulants. Ceci se traduit par une diminution du temps d'oxydation des LDL associée à un niveau d'oxydation plus élevé chez les adultes obèses comparés à des non-obèses (Van Gaal et coll. 1998). De plus, cette dyslipidémie entraîne une augmentation du radical hydroxyle chez les enfants obèses (Atabek et coll. 2004).

- ***Accumulation de lipides dans les cellules***

Le SO des personnes obèses pourrait être également lié à l'impact métabolique des TG intracellulaires (Bakker et coll. 2000). En effet, comme nous l'avons vu précédemment, il est fréquent d'observer chez les obèses des stocks élevés en TG intracellulaires dans des cellules autres que les adipocytes. Parmi ces cellules on trouve le muscle, le foie, pancréas.... Ces fortes concentrations en TG intracellulaires s'accompagnent d'une élévation de la forme active des acides gras. Cette dernière inhibe l'activité de la sous unité *l'adenine nucléotide translocator* (ANT) de la pompe ATPase entraînant une diminution de l'ADP intramitochondrial. Or, *in vitro*, il est bien démontré qu'un déficit en ADP intracellulaire entraîne une production accrue d'EROs par la chaîne respiratoire. Bakker et coll. (2000) font l'hypothèse que ce mécanisme est transposable *in vivo*, chez l'obèse. Les figures 27 et 28 schématisent l'ensemble de ce processus.

---

activer la PKC dans différentes cellules vasculaires (King et coll. 1990, Inoguchi et coll. 1992, Kuroki et coll. 1998).

<sup>45</sup> La dyslipidémie est caractérisée par une augmentation des taux circulants de TG, LDL ainsi que par une diminution de l'HDL

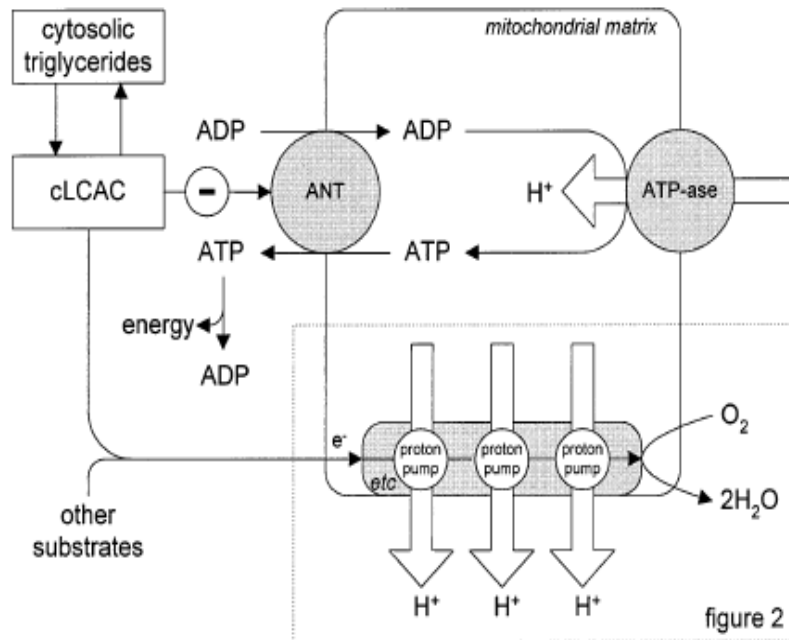


Figure 27: Représentation de la relation entre le pompage des protons et la synthèse d'ATP mitochondriale. Les protons pompés dans la chaîne de transport des électrons (CTE) créent un gradient de proton à travers la membrane mitochondriale. La majeure partie du gradient de proton est consommée pour la phosphorylation de l'ADP en ATP dans la matrice mitochondriale par l'ATP-synthase. L'inhibition de l'adénine nucléotide translocator (ANT) par l'acide linoléique conjugué (cLCAC) va diminuer la disponibilité de l'ADP intramitochondriale qui à son tour réduit le gradient protonique par l'ATP-synthase. Un nouvel état d'équilibre sera atteint à un gradient protonique supérieur. Suite à son entrée dans la matrice mitochondriale, le LCAC stimule le pompage de protons en servant comme donneur d'électron. Lors d'une diminution du gradient protonique, ce don d'électron va stimuler l'accumulation des électrons le long de la CTE.

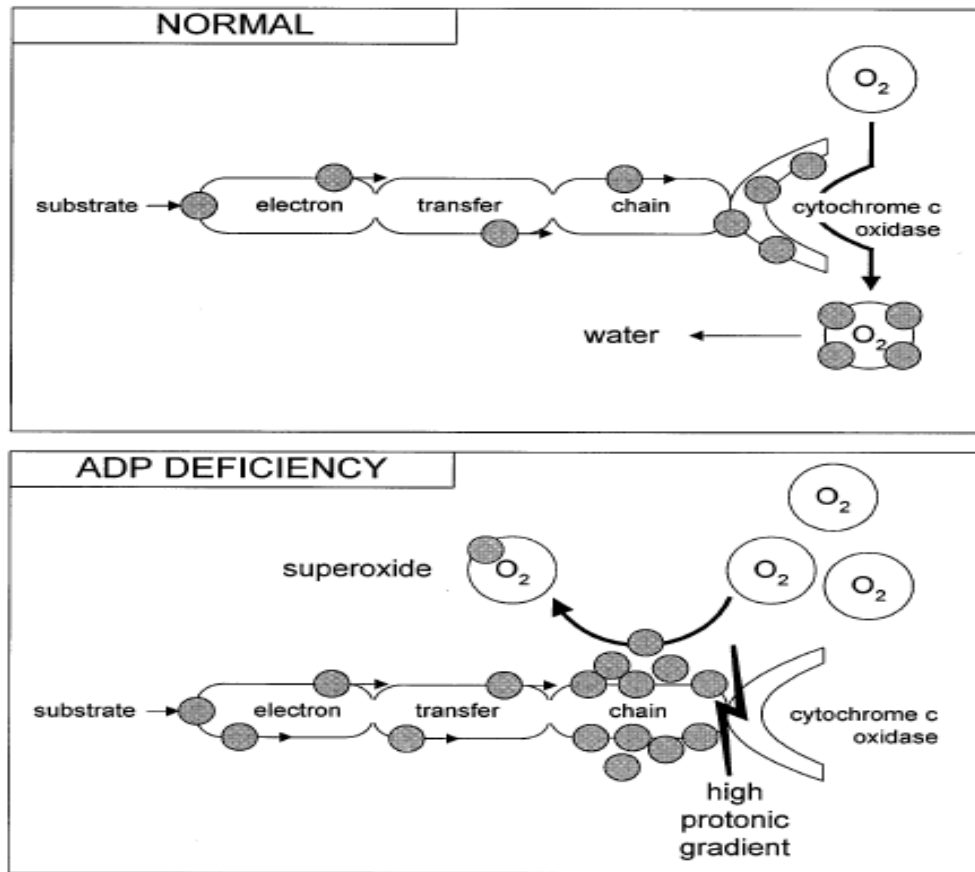


Figure 28 : Modification du fonctionnement de la chaîne de transport des électrons lors d'un gradient protonique élevé. Les électrons fournis par les substrats énergétiques sont transférés dans la chaîne de transport des électrons (CTE) et réduisent en présence de 4 protons l'oxygène en eau. Lors d'une déficience en ADP, le gradient protonique s'élève affectant ainsi le flux d'électrons à travers la CTE. La consommation d'oxygène diminue car moins d'électrons deviennent disponibles pour la cytochrome C oxydase. L'accumulation des électrons le long de la chaîne associée aux concentrations tissulaires élevées en oxygène, augmentent la production de l'anion superoxyde. ● représente un électron célibataire.

Concernant les lipides intramusculaires, leur sensibilité au SO dépend du degré d'entraînement des sujets. En effet, un entraînement en endurance de 6 semaines s'accompagne d'une élévation des TG intramusculaires semblable à celle observée en cas d'obésité (x1.5 vs 1.8 par rapport à des sujets contrôles). Par contre le niveau de peroxydation lipidique diffère nettement entre les 2 groupes. Comparé au groupe témoin, la peroxydation est augmentée par 3 chez les obèses et diminuée par 2 chez les endurants. Ces auteurs suggèrent l'existence de « bon et de mauvais lipides intramusculaires ». Les lipides intramusculaires des sujets entraînés sont sans cesse mobilisés et servent dans la fourniture d'énergie à l'exercice alors que ceux des obèses ne sont pas mobilisés et participent à

l'insulino-résistance en contrôlant des facteurs paracrines comme le TNF- $\alpha$ . Ces différences ne sont pas encore totalement élucidées et s'expliqueraient en partie par une augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes dans les muscles des sujets endurants, les protégeant ainsi de la peroxydation ainsi que par un affaiblissement du système antioxydant chez les obèses les rendant plus vulnérables au SO (Russel et coll. 2003)

Concernant le tissu adipeux, des études réalisées sur des adipocytes en culture montrent une majoration du SO liée à l'accumulation des acides gras. L'enzyme impliquée dans la production d'EROs serait la NADPHoxydase (Furukawa et coll. 2004). Ce SO induirait une dysrégulation dans la production d'adipocytokines. Ces résultats ont ensuite été confirmés *in vivo* chez des souris obèses. En effet, le traitement de ces souris par un inhibiteur de la NADPHoxydase, diminue la production d'EROs par le tissu adipeux atténuant les dysrégulations dans la sécrétion d'adipocytokines (Furukawa et coll. 2004). Toujours dans la même étude et en utilisant différents modèles de souris obèses (KKAY db/db, obésité induite par l'alimentation...), ces auteurs montrent qu'une accumulation excessive de graisse dans le tissu adipeux, en plus d'augmenter le contenu en TBARS et l'activité de la NADPHoxydase, réduit les activités et les messagers des enzymes antioxydantes (SOD, GPx et CAT). Donc les dommages oxydatifs observés dans le tissu adipeux seraient liés à la fois à une surproduction des RL par ce tissu ainsi qu'à une diminution du système de défense de ces cellules. Pour ces auteurs, le SO se propagerait ensuite au niveau systémique, entraînant les obèses dans un cercle vicieux.

L'ensemble des différentes voies responsables de la production d'EROs liées à l'excès de graisses et à l'oxydation des lipides sont représentées dans la figure 29.

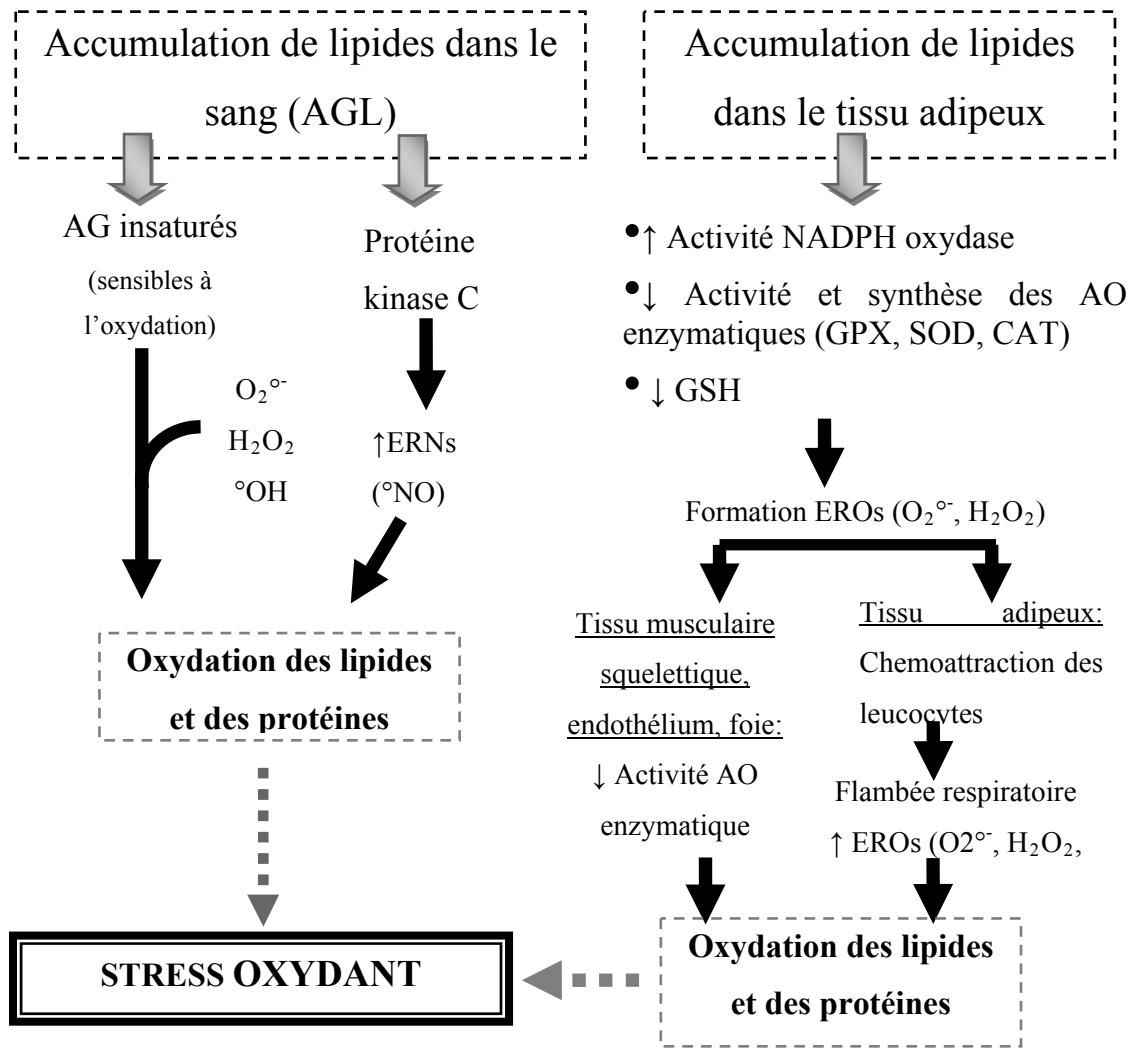


Figure 29 : Schéma représentant les différentes voies de production d'EROs et d'ERNs liées à l'excès de lipides chez les obèses (modifié d'après Vincent et Taylor 2006)

#### 2.2.2.2. L'hyperglycémie

Le diabète de type 2 qui est la complication la plus répandue de l'obésité, est caractérisé par une insulino-résistance conduisant à une hyperglycémie. Or, l'hyperglycémie favorise la survenue d'un stress oxydant par plusieurs mécanismes: protéines glyquées et formation de produits de glycation avancés, voie des polyols, auto-oxydation du glucose,

activation de la NADPHoxydase vasculaire, surproduction d'O<sub>2</sub><sup>o-</sup> par la chaîne respiratoire (figure 31).

- *Protéines glyquées et produits de glycation avancés*

L'hyperglycémie chronique favorise les réactions de glycation ou glycosylation non-enzymatique des protéines (fixation irréversible du glucose sur les fonctions amines des protéines), aboutissant en final, à la formation de produits de glycation avancés (AGEs)<sup>46</sup>. Ces derniers altèrent la structure puis la fonction des protéines (Baynes et coll. 1989), des lipides (Bucala et coll. 1993) et de l'ADN (Lee et Cerami 1990). Lors du processus de glycation et de formation des AGEs, des EROs sont formés à plusieurs niveaux.

Tout d'abord, la glycation des protéines favorise leur oxydabilité. En effet, en présence de métaux de transition (Cu, Fe), la fonction cétole des produits d'Amadori (résultant de la liaison entre le glucose et la fonction amine des protéines), peut céder un électron à l'oxygène, donnant naissance à l'O<sub>2</sub><sup>o-</sup>. Ceci a été mis en évidence la première fois par Gillery et coll. (1988) et bien confirmé par la suite, même sans métaux de transition. De plus, des enzymes antioxydantes peuvent être glyquées, diminuant l'efficacité du système antioxydant, chargé d'éliminer les EROs. La principale enzyme antioxydante affectée par la glycation est la SOD (Brownlee 1995). La glycation altère les activités enzymatiques soit par la présence d'un résidu lysine glyqué au voisinage du site actif de l'enzyme soit par modification conformationnelle. Cela a donc pour conséquence une diminution de l'activité de ces enzymes et donc une moins bonne prise en charge des radicaux libres.

Les protéines glyquées dont la demi-vie est supérieure à 10 semaines subissent des modifications irréversibles et se transforment en AGEs. Ces derniers sont capables de produire des EROs via des mécanismes biochimiques très complexes. En se liant à leurs récepteurs spécifiques membranaires (RAGE), les AGEs activent des facteurs de transcription nucléaires comme le NFκB initiant toute une cascade de voies de signalisation cellulaires. Ce dernier active la protéine kinase C, et la transcription des molécules d'adhésion cellulaires

---

<sup>46</sup> En anglais : Advanced Glycation Endproducts ou AGEs



vasculaires et intracellulaires 1 (VCAM-1 et ICAM-1) conduisant à la production d'EROs (Rodriguez-manas et coll. 2003). Les dommages oxydatifs et l'attraction des monocytes dans l'endothélium sont les résultats finaux (Evans et coll. 2002, Aronson et Rayfield 2002).

- *Voie des polyols*

En présence de fortes concentrations intracellulaires en glucose, la voie des polyols est activée. Lors de cette voie, le glucose est transformé en sorbitol sous l'action de l'aldose réductase en présence de NADPH. Or, dans de nombreux modèles animaux, l'excès de sorbitol est connu pour induire des dommages oxydatifs et activer les gènes de stress (MAPK, JNK) (Evans et coll. 2002). De plus, cette voie entraîne une déplétion intracellulaire en NADPH. Or, la glutathion réductase, enzyme antioxydante régénérant le GSH, fonctionne en présence de NADPH. Cette diminution du GSH a deux conséquences sur la production d'EROs : la première est directe puisque le GSH est un antioxydant cellulaire puissant capable de piéger de nombreux RL. La deuxième est indirecte, le GSH étant un cofacteur de la GPx enzyme antioxydante impliquée dans l'élimination des peroxydes lipidiques.

-*Autoxydation du glucose*

Sous sa forme enediol et en présence de métaux de transition, le glucose est oxydé en radical anionique enediol. Celui-ci est ensuite converti en cétoaldehydes et en anion superoxyde (Wolff et Dean 1987). L'anion superoxyde peut ensuite se dismuter en peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, s'il n'est pas dégradé par une CAT ou une GPx et en présence de métaux de transition, produit des radicaux hydroxyles (HO<sup>•</sup>) qui sont extrêmement réactifs (Wolff et Dean 1987 ; Wolff 1993). L'anion superoxyde peut également réagir avec du monoxyde d'azote (°NO) pour former du peroxyde d'azote (ONOO<sup>-</sup>) (Hogg et coll. 1993).

La figure 30 schématise l'ensemble de ces réactions. Les produits de l'auto-oxydation du glucose sont une des causes potentielles des dommages structuraux des protéines exposées au glucose (Mullarkey et coll. 1990 ; Wolff 1993).

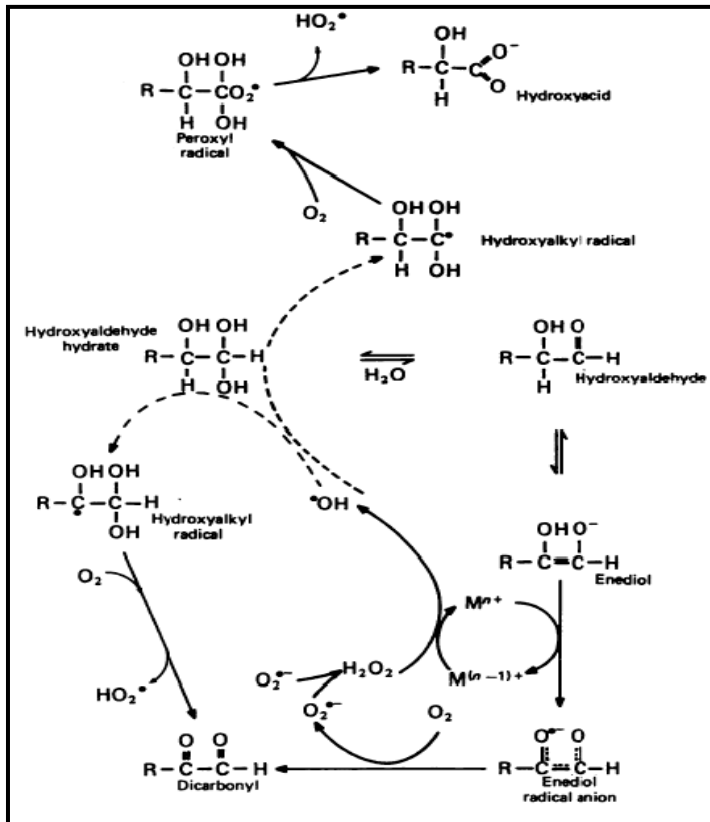


Figure 30 : Auto-oxydation du glucose. Adaptée de (Wolff et Dean 1987). Sous sa forme énedioloxyde, le glucose est oxydé en radical anionique énediol. L'anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) formé est ensuite dismuté.

- *Activation de la NADPHoxydase*

L'hyperglycémie augmente aussi l'activité de la NADPHoxydase des cellules vasculaires (cellules endothéliales ou cellules musculaires lisses), par une voie dépendante de la PKC (Inoguchi et coll. 2000). Cette enzyme produit l'anion superoxyde.

- *Chaîne respiratoire mitochondriale*

Comme nous l'avons vu précédemment, la chaîne respiratoire produit de l'anion superoxyde à différents niveaux. En effet, l'exposition de mitochondrie isolée à de fortes concentrations de glucose augmente la production d'EROs (Nishikawa et coll. 2000).

La figure 31 schématise les voies de productions d'EROs liées à l'hyperglycémie.

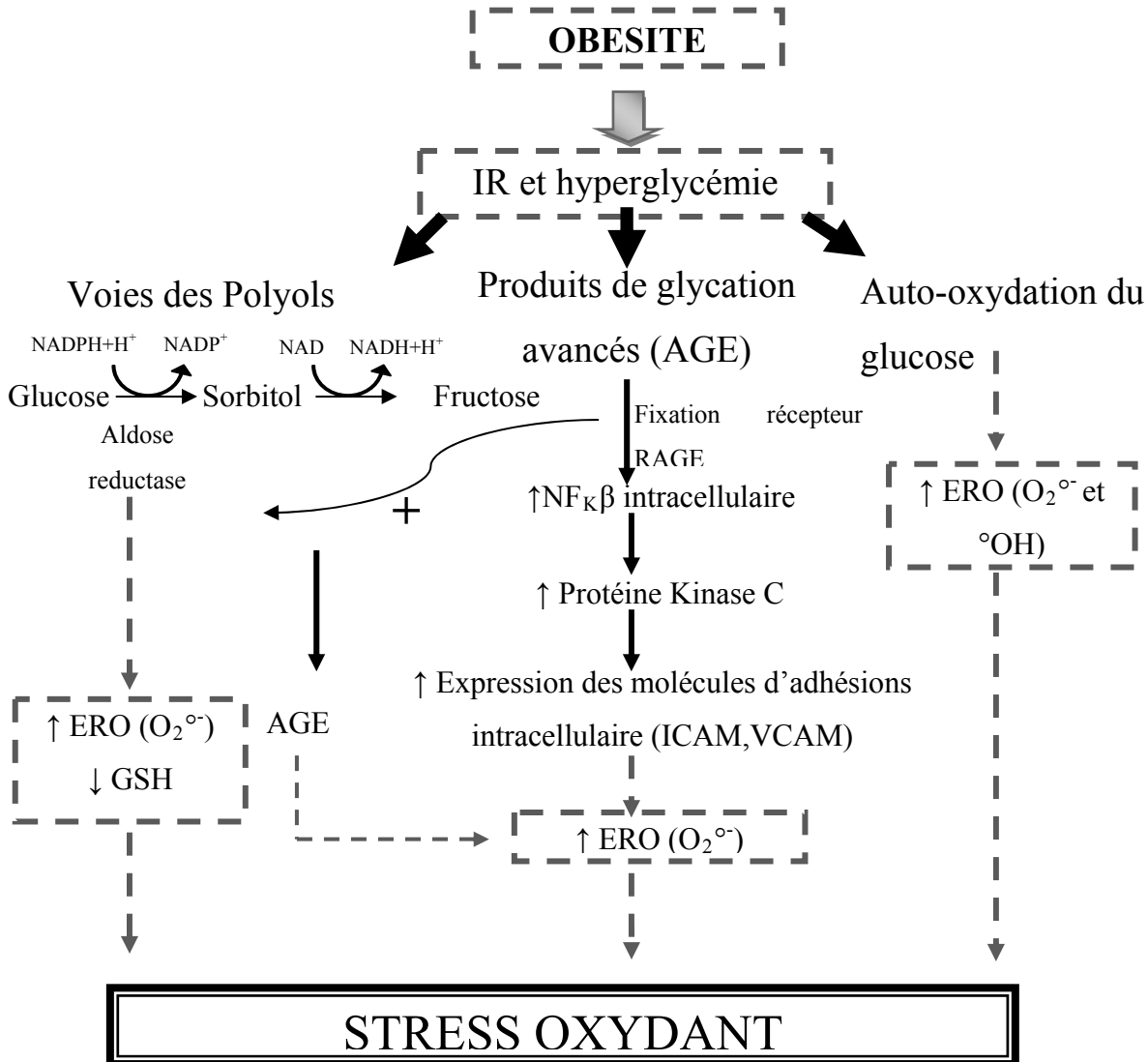


Figure 31 : Voies de l'hyperglycémie induisant un SO dans l'obésité (adaptée de Vincent et Taylor 2006).

### 2.2.2.3. L'hyperleptinémie

Comme nous l'avons vu précédemment, l'hyperleptinémie est considérée comme un paramètre d'insulino-résistance (de Couten et coll.1997, Sudi et coll. 2000, Salbe et coll. 2002, Wu et coll. 2001) et varie proportionnellement avec la quantité de tissu adipeux

(Considine et coll. 1996). L'hyperleptinémie est un facteur de risque cardiovasculaire chez les personnes obèses (Beltowski et coll. 2003). L'hyperleptinémie induite par l'obésité joue un rôle non négligeable dans la survenue du SO chez les obèses. Les mécanismes impliqués ne sont pas encore totalement élucidés (Figure 32).

Tout d'abord, il a été montré sur des cultures de cellules endothéliales que l'ajout de leptine dans le milieu de culture s'accompagne d'une augmentation des taux intracellulaires  $H_2O_2$  et  $^{\circ}OH$  ce qui favoriserait les processus athérogéniques (Bouloumie et coll. 1999). Les mécanismes ne sont pas totalement élucidés et feraient intervenir l'activation des facteurs de transcription (NF $\kappa$ B et AP-1).

De plus, l'injection de leptine chez des rats, réduit l'activité d'un AO plasmatique, la paraoxonase-1 induisant une augmentation des IsoPs plasmatiques et urinaires de 46.4 et 49.2 %, respectivement (Beltowski et coll. 2003). En effet, la PON-1 plasmatique contenue dans les HDL-C prévient l'oxydation des LDL et neutralise les phospholipides oxydés, freinant ainsi le développement des maladies coronaro-artérielles. Ces données chez l'animal sont vraisemblablement transposables à l'homme puisqu'il a été montré que des femmes obèses présentent une activité réduite de PON-1 accompagnée d'une élévation des hydroperoxydes lipidiques que ce soit dans les HDL et les LDL. De plus l'activité de la PON-1 est inversement corrélée à la leptinémie.

Finalement, la leptine serait prooxydante en activant les mécanismes pro-inflammatoires à l'origine d'une production accrue d'ERO et d'ERNS. En effet, la leptine est une substance pro-inflammatoire qui stimule la prolifération des monocytes et des macrophages et la production des cytokines inflammatoires. La leptine stimule indirectement la production d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  augmentant la production d' $O_2^{\circ-}$  par la NADPHoxydase (Loffreda et coll. 1998, Mastronardi et coll. 2002)

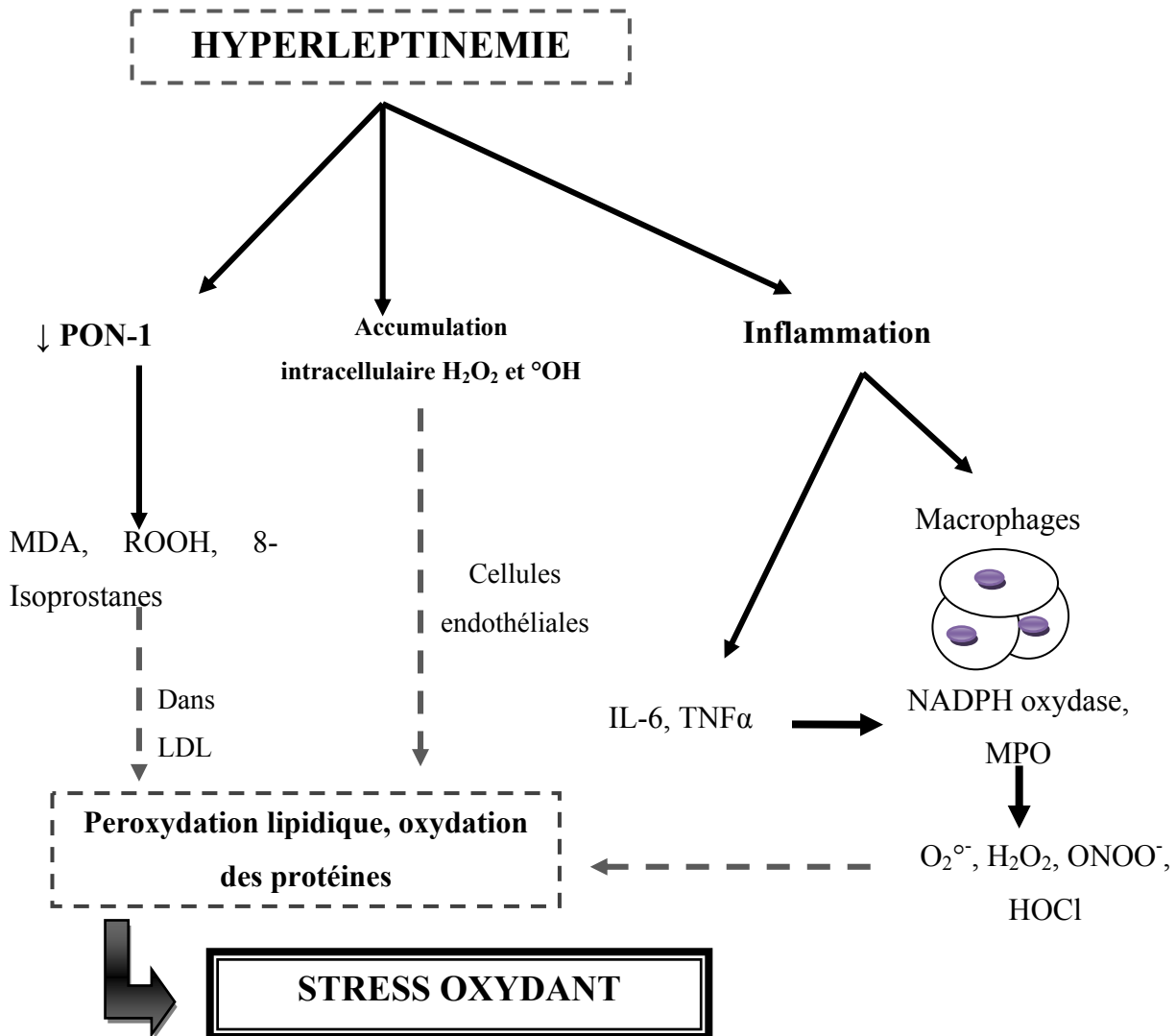


Figure 32: L'hyperlipidémie réduit la capacité antioxydante et génère un stress oxydant en augmentant la formation des EROs et ERNs et causant une inflammation à bas bruit (adaptée de Vincent et Taylor 2006).

#### **2.2.2.4. Inflammation chronique**

La figure 33 montre les relations existant entre tissu adipeux, inflammation et SO. Comme nous l'avons vu au chapitre 1.5.3., l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique de faible intensité qui se caractérise par une augmentation significative des concentrations plasmatiques de différentes cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6...) sécrétées par le tissu adipeux en excès (viscéral notamment). Elle se traduit par une augmentation des niveaux circulants de nombreux marqueurs de l'inflammation notamment la CRP. Or, la CRP libérée par le foie entraînerait la production d'EROs par la NADPHoxydase comme le montre l'expérimentation suivante. L'incubation de cellules musculaires lisses d'artères coronaires avec la CRP induit, en effet, une augmentation de l'expression d'une sous unité de la NADPHoxydase (p22<sup>phox</sup>), enzyme productrice d'O<sub>2</sub><sup>o</sup> (Park et coll. 2005). De plus, plusieurs études réalisées *in vivo*, que ce soit chez l'adulte ou l'adolescent obèse, confirment le lien entre CRP et SO. Ainsi, Block et coll. (2002), Davi et coll. (2002), Suzuki et coll. (2003), Kelishadi et coll. (2007), Sinaiko et coll. (2005), Desideri et coll. (2005) montrent une élévation des marqueurs de SO (MDA, IsoP, LDL-ox, diènes conjuguées) et une diminution du système antioxydant (acide ascorbique et  $\beta$ -carotène) avec l'élévation du niveau de CRP plasmatique

Le TNF- $\alpha$  seul serait également un agent prooxydant. Premièrement, l'augmentation des molécules inflammatoires et plus spécialement le TNF- $\alpha$  stimulent l'expression des molécules d'adhésion augmentant la diapédèse des monocytes à travers les parois vasculaires et donc la transformation des monocytes en macrophages (Dobrian et coll. 2000). Les macrophages activés produisent alors des EROs par les enzymes NADPHoxydase et MPO (Schmitz et Grandl 2007). De plus, la liaison du TNF- $\alpha$  avec son récepteur stimule l'activation du facteur de transcription NFkB, bien connu pour activer l'inflammation et donc la production d'EROs (Fulop et coll. 2006). Deuxièmement, le TNF- $\alpha$  supprimerait le signal de transduction de l'insuline et l'expression du récepteur à l'insuline conduisant indirectement à la dérégulation du métabolisme glucidique et donc à une hyperglycémie ainsi qu'éventuellement à une destruction des cellules  $\beta$  du pancréas (Weyer et coll. 2003, Hotamisligil et coll. 1994). Comme nous l'avons vu dans un paragraphe (2.2.2.2), l'hyperglycémie entraîne un SO (Wolff 1993).

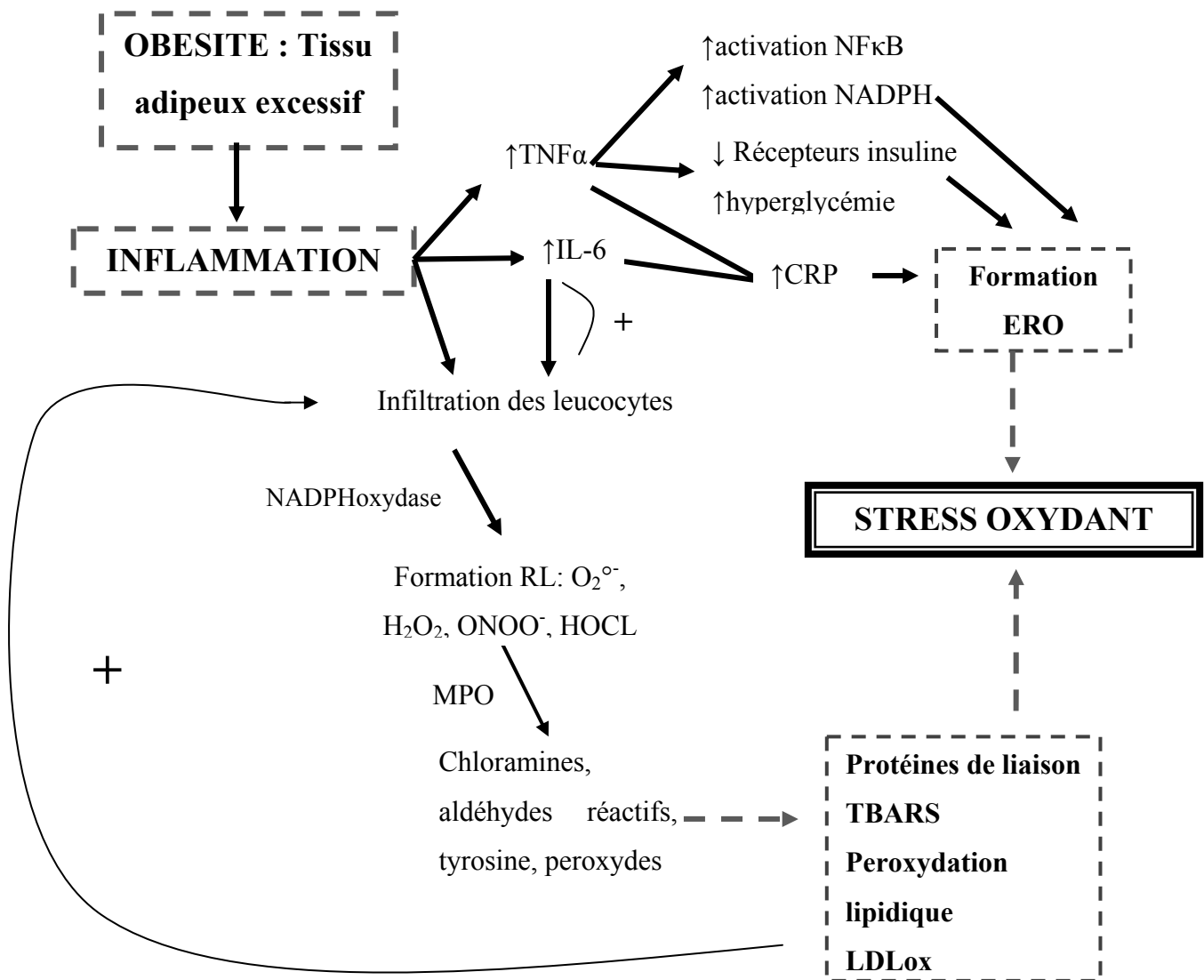


Figure 33 : Voies inflammatoires qui induisent un SO dans l'obésité. L'augmentation des niveaux d'adipokines cause indirectement une formation des EROs et ERNs via plusieurs voies de signalisation intracellulaires et des troubles des récepteurs d'insuline. L'infiltration des leucocytes cause la formation enzymatique des EROs et ERNs. Les 2 voies génèrent des EROs et ERNs et des dommages oxydatifs (D'après Vincent et Taylor 2006).

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe 1.5.3. concernant l'inflammation et l'obésité, l'adiponectine est connue pour ses propriétés anti-inflammatoires (Ouchi et coll. 2003, Krakoff et coll. 2003). Comme le SO est lié à l'inflammation, de ce fait, plusieurs études récentes ont montré un rôle protecteur de l'adiponectine vis-à-vis du SO (Nakanishi et coll. 2005). Chez les sujets obèses, les niveaux bas d'adiponectine les exposent donc à une SO. Ainsi, chez les sujets obèses, l'adiponectinémie est corrélée négativement avec les IsoPs plasmatiques (Nikanishi et coll. 2005, Kelly et coll. 2006, Fujita et coll. 2006, Katsuki et coll.

2006) et les LDLox (Tanaka et coll. 2008). Toutefois, les mécanismes qui sont à la base de l'effet protecteur de l'adiponectine vis-à-vis du SO ne sont pas clairement élucidés. L'activation des PPAR $\alpha$  par l'adiponectine pourrait être impliquée dans la protection contre les dommages oxydatifs via la réduction du NF- $\kappa$ B (Poynter et Daynes 1998). Une autre explication peut être que l'adiponectine inhibe le signal du NF- $\kappa$ B via l'inhibition de l'activation du TNF- $\alpha$  dans les cellules endothéliales aortiques humaines (Ouchi et coll. 2000) induisant la suppression du SO.

### **2.2.2.5. L'endothélium**

L'endothélium constitue également une source importante d'EROs et ERNs chez les personnes obèses. Les dysfonctions endothéliales<sup>47</sup> induites par la production en excès de ces espèces réactives seraient à l'origine de l'hypertension artérielle, qui est l'une des comorbidités majeure de l'obésité (figure 34).

En effet, les cellules endothéliales vasculaires humaines ou animales, contiennent plusieurs enzymes prooxydantes comme la NADPHoxydase, la XO et la NOSynthase (NOS). La NADPHoxydase est l'enzyme majeure impliquée dans la production d'anion superoxyde chez l'obèse. (Cai et Harrison 2000). La XO joue, quant à elle, un rôle mineur dans cette surproduction. En réagissant immédiatement avec le  $^{\circ}\text{NO}$  provenant des NOS, l' $\text{O}_2^{\circ-}$  diminue la biodisponibilité de ce puissant agent vasodilatateur et forme le peroxy-nitrite ( $\text{ONOO}^-$ ) entraînant la nitrozylation des protéines (Wheatcroft et coll. 2003). La NOS endothéliale (eNOS) peut également produire de l'anion superoxyde mais en faible quantité, sa fonction principale étant la production de  $^{\circ}\text{NO}$ . Toutefois, en l'absence d'une quantité suffisante de cofacteur ou de substrat, on peut assister à un découplage de la NOS qui se met alors à produire de l' $\text{O}_2^{\circ-}$  plutôt que du  $^{\circ}\text{NO}$  (Munzel et coll. 2000).

Lors de l'obésité ces enzymes oxydantes seraient activées par l'angiotensine II qui se trouve en concentration très élevée chez les obèses. En effet, cette hormone augmenterait l'activation et l'expression de la NADPHoxydase vasculaire (Cai et Harrison 2000, Schiffrin 2002), activerait la XO (Landmesser et coll. 2007) . De plus, l'angiotensine II augmenterait

---

<sup>47</sup> Diminution de la réponse vasodilatatrice à l'acétylcholine



l'assimilation des LDL par les macrophages favorisant leur oxydation et donc les dommages oxydatifs (Brasier et coll. 2002).

Même si la plupart de ces mécanismes ont été mis en évidence *in vitro*, des études *in vivo* renforcent ces conclusions. Ainsi, l'administration de SOD à des rats restaure la sensibilité vasculaire et diminue le SO chez des rats obèses, soulignant ainsi le rôle prépondérant de l' $O_2^{\circ-}$  dans la survenue de l'hypertension induite par l'obésité (Frisbee et coll. 2002). De plus, Roberts et coll. (2006) observent une augmentation de l'activité de la NADPHoxydase chez des rats ayant un syndrome métabolique induit par une consommation riche en lipides et en glucides. Chez les humains, l'obésité est aussi associée à une augmentation de la NADPHoxydase. En effet, Silver et coll. (2007) trouvent que l'IMC, le % de masse grasse et la circonférence de taille sont positivement corrélés à l'expression de la NADPHoxydase (sous unité p47<sup>phox</sup> de cellules vasculaires endothéliales veineuses) et de la catalase.

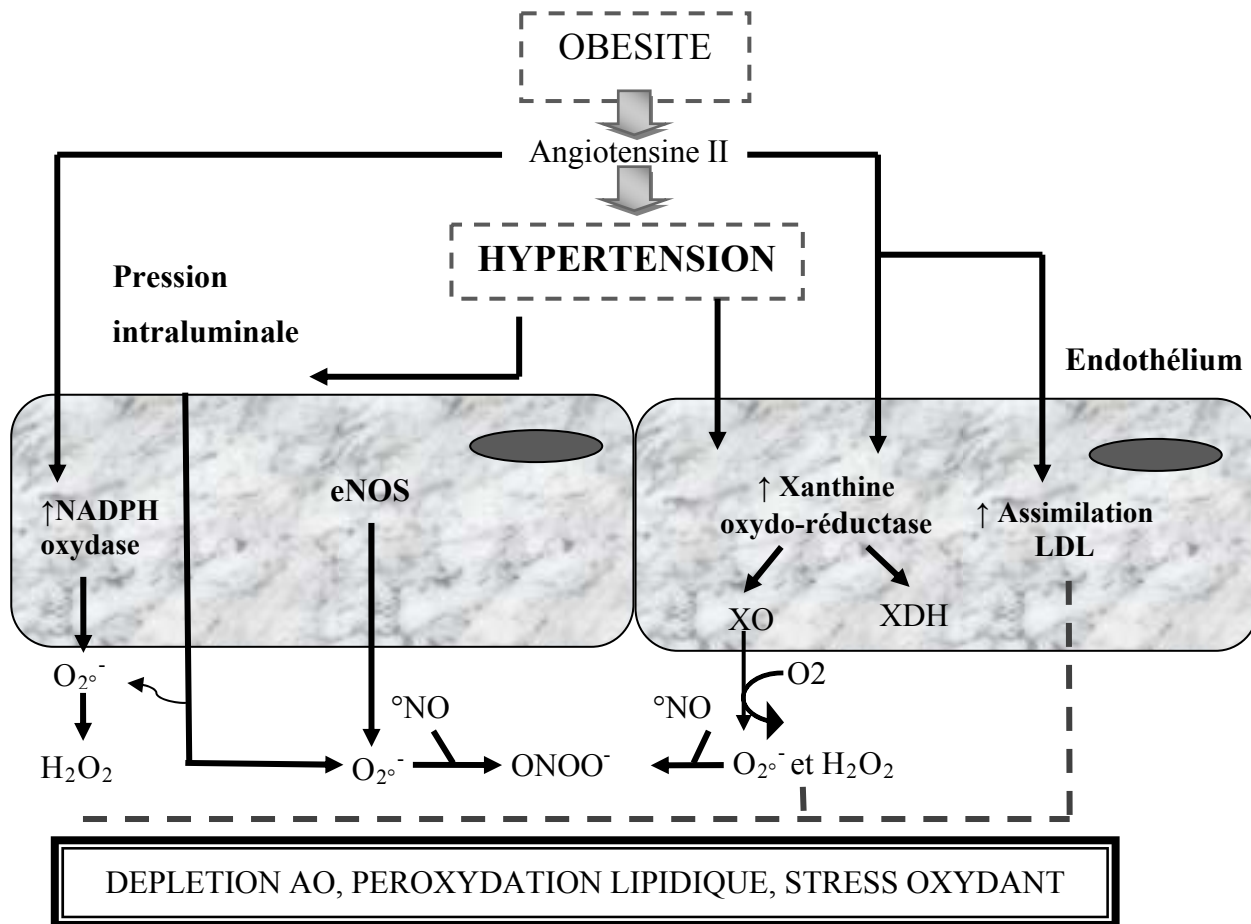


Figure 34 : Implication de l'endothélium dans le SO chez l'obèse. L'élévation du système rénine-angiotensine dans l'obésité engendre une hypertension. L'angiotensine II active plusieurs enzymes comme la NADPHoxydase et la xanthine oxydase qui produisent des RL variés. La NOSynthase peut se découpler et générer directement de l'anion superoxyde. La pression intraluminaire génère elle-même des RL. L'hypertension chronique dans l'obésité induit un stress et des dommages oxydatifs (D'après Vincent et Taylor 2006).

### **2.2.2.6. Affaiblissement du système antioxydant**

La surproduction des EROs et ERNs dans l'obésité induit un déséquilibre de la balance pro-antioxydante. Un apport suffisant en antioxydants pour saturer les tissus est donc nécessaire pour le rétablissement de cette balance. L'origine du déséquilibre de cette balance provient soit d'une production accrue des EROs et ERNs, affaiblissant le système de défense soit d'un manque d'apport en AO.

Le déséquilibre des défenses antioxydantes commence probablement par un manque d'apport en antioxydants phytochimiques<sup>48</sup> et en antioxydants vitaminiques (Taylor et coll. 2006).

En effet, des enquêtes alimentaires réalisées chez les sujets obèses dans différents pays [USA (Maskarinec et coll. 2000; Krebs-Smith et coll. 1996), Europe (Matteucci et coll. 2005 ; Canoy et coll. 2005; Lairon et coll. 2005), Canada (Shubair et coll. 2005), Asie (Harnroongroj et coll. 2002)] et de tout âge : jeunes (Krebs-Smith et coll. 1996) et adultes (Maskarinec et coll. 2000; Canoy et coll. 2005) montrent que les sujets obèses apportent moins d'antioxydants vitaminiques et d'aliments riches en antioxydants phytochimiques (fruits, végétaux, grains complet, légumes, vin, huile d'olive, grain, noix...) par rapport aux sujets non-obèses. De plus, l'apport en antioxydants phytochimiques est inversement corrélé à la circonférence de hanche, l'IMC et la peroxydation lipidique chez les jeunes obèses (Taylor et coll. 2006). Cette déficience d'apport en antioxydants peut initier des désordres métaboliques. En effet, chez des enfants obèses la diminution d'apport en AO alimentaires (vitamine C, vitamine E et  $\beta$ -carotène) est associée à une élévation de la concentration en leptine et des marqueurs d'inflammation (CRP, IL-6 et TNF- $\alpha$ ) (Aeberli et coll. 2006).

Cette déficience d'apport en antioxydants se répercute au niveau plasmatique. En effet quelques études montrent un affaiblissement du statut antioxydant plasmatique (vitamines et

---

<sup>48</sup> Composés d'origine végétale comprenant entre autres les caroténoïdes , les flavonoïdes et les isoflavones.

oligo-éléments) que ce soit chez des jeunes (Desci et coll. 1997 ; Sarni et coll. 2005, Molnar et coll. 2004, Strauss 1999) ou adultes obèses (Ozata et coll. 2002 ; Ohrvall et coll. 1993 ; Moor de Burgos et coll. 1992; Viroonudomphol et coll. 2003, Singh et coll. 1998). Pour exemple, les concentrations en rétinol, vitamine C, vitamine E et  $\beta$ -carotène sont de 15 à 37 % plus basses chez des femmes obèses comparées à leurs homologues saines (Moor de Burgos et coll. 1992). Dans la plupart de ces études, les concentrations plasmatiques en vitamines antioxydantes diminuent parallèlement à l'augmentation de l'IMC (Moor de Burgos et coll. 1992; Strauss 1999). De plus le statut total antioxydant semble être aussi inférieur chez les sujets obèses (Lopes et coll. 2003, Fenkci et coll. 2003).

Toutefois, la déficience d'apport n'est pas toujours la cause de l'affaiblissement du système antioxydant chez les obèses. En effet, chez des enfants et adultes obèses le statut plasmatique vitaminique peut être plus bas que celui de sujets sains sans différence d'apport entre les deux groupes (Török et coll. 2003; Strauss 1999; Ozata et coll. 2002). Ce résultat indique donc que les AO plasmatiques sont consommés par l'état de stress induit par l'obésité.

Concernant les antioxydants enzymatiques, on observe une augmentation significative de leur activité (notamment la SOD et la GPx) dans les premiers stades de l'obésité, par augmentation de leur substrat (Erdeve et coll. 2004). Par contre, l'obésité chronique induit, quant à elle, une baisse de l'activité antioxydante enzymatique même si les radicaux libres sont toujours aussi présents. En effet, selon Olusi et coll. (2002), Vincent et coll. (2001), les sources responsables de l'activité enzymatique seraient déplétées lors de l'obésité chronique. Ainsi, chez l'animal, plusieurs auteurs (Vincent et coll., 1999, Dobrian et coll. 2000, Beltowski et coll. 2000) rapportent une élévation de l'activité enzymatique érythrocytaire (GPx, SOD) après une période courte (7 à 10 semaines) d'un régime hyperlipidique et/ou hyperglucidique mais rapportent une diminution après une période longue (7mois) (Roberts et coll. 2006). Chez l'homme Olusi et coll. (2002) confirment la baisse d'activité de la SOD et de la GPx chez les obèses. Ces auteurs concluent qu'en début d'obésité, l'activité des enzymes antioxydantes est stimulée. Cependant, quand l'obésité persiste longtemps (7 mois chez les rats ou chez les humains en général), les sources d'antioxydants enzymatiques se réduisent significativement conduisant à une baisse du niveau d'activité.

La magnitude de l'obésité affecte également l'activité de ces enzymes. En effet, Olusi (2002) note une corrélation négative entre l'activité de la GPx et l'IMC des sujets. De plus, son activité est 22 % plus faible chez les sujets obèses par rapport aux sujets sains. Par contre, la diminution de l'activité de SOD n'apparaît que pour un IMC supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup>.



Le stress oxydant (SO) résulte d'un déséquilibre de la balance « prooxydants-antioxydants » en faveur des prooxydants. Les EROs et ERNs (O<sub>2</sub><sup>°</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, °OH, °NO...) présents alors en excès attaquent les constituants cellulaires comme les lipides membranaires (peroxydation lipidique), les protéines, les acides nucléiques. Chez le sujet sain et en condition normale, le système antioxydant (enzymatique et non-enzymatique) lutte efficacement contre l'excès des EROs et ERNs les maintenant à un niveau basal nécessaire au bon déroulement de certains processus physiologiques (second messagers...).

La respiration cellulaire, le phénomène d'ischémie-reperfusion et l'inflammatoire sont les principaux mécanismes physiologiques endogènes de production d'EROs.

Il est désormais bien établi que les sujets obèses présentent un SO supérieur aux sujets sains (augmentation des marqueurs de la peroxydation lipidique proportionnelle à l'élévation de l'IMC). Plusieurs facteurs contribuent à cette majoration du SO dans cette population :

- L'augmentation des apports alimentaires en lipides, des lipides circulants et des stocks de graisses intracellulaires.
- L'hyperglycémie via plusieurs mécanismes comme les protéines glyquées et la formation de produits de glycation avancés, la voie des polyols, l'auto-oxydation du glucose, l'activation de la NADPHoxydase vasculaire et la surproduction d'O<sub>2</sub><sup>°</sup> par la chaîne respiratoire.
- L'hyperleptinémie augmente l'accumulation intracellulaire des ERO (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, °OH), active les mécanismes pro-inflammatoires et diminue l'activité AO (PON-1).
- L'inflammation chronique (augmentation de CRP) est associée à une augmentation des RL (Le TNF-α stimule la transformation des monocytes en macrophages et l'activation du NF-κB activant ainsi la production des EROs et ERNs) et une diminution de la défense AO.

- Les cellules endothéliales vasculaires contiennent plusieurs enzymes intervenant dans la production des ERO et ERNs (XO et NADPHoxydase activées via l'angiotensine II, découplage de la NOSynthase).
- L'affaiblissement du statut AO plasmatique chez les personnes obèses peut être causé par : un excès des EROs et ERNs, un apport insuffisant en AO vitaminiques et phytochimiques ainsi que par une diminution de l'activité des AO enzymatiques.

### 2.3. Stress oxydant et exercice chez le sujet sain et obèse

#### 2.3.1. Stress oxydant et exercice chez le sujet sain

L'exercice physique pratiqué de façon régulière procure non seulement du plaisir mais joue également un rôle crucial dans l'entretien de la forme physique et en terme de santé, notamment en prévenant ou retardant l'apparition de certaines pathologies (obésité, ostéoporose, diabète, maladies cardiovasculaires). De plus, quand l'entraînement est associé à un régime alimentaire adapté, il permet de contrôler le poids.

Par contre, l'exercice physique exhaustif isolé, qu'il soit aérobie ou anaérobie, peut être dommageable pour l'organisme en entraînant un SO (Davies et coll. 1982, Skenderi et coll. 2008, Kyparos et coll. 2007, Groussard et coll. 2003, Chen et coll. 2001, Radak et coll. 1998, Ramel et coll. 2004, Machefer et coll. 2004). Pendant longtemps, il était admis que la forte élévation de la consommation d'oxygène était le principal facteur responsable de la production d'EROs lors de l'exercice aérobie mais il est maintenant bien démontré que l'activation de la XO joue un rôle non négligeable. D'autres mécanismes y participent également comme l'inflammation, l'hyperthermie musculaire responsable d'un découplage mitochondrial augmentant la production d'EROs, l'autooxydation des catécholamines, l'acidose...

##### **2.3.1.1. Mise en évidence du SO en réponse à l'exercice**

###### **- *Exercice aérobie***

En 1978, Dillard et coll. sont les premiers à démontrer qu'un exercice aérobie sous-maximal prolongé (60 minutes de pédalage à 25-75 % de  $\dot{V}O_{2\max}$ ) induit une augmentation de la peroxydation lipidique (augmentation du pentane dans l'air expiré). Plus tard, Davies et coll. (1982) confirment ces résultats en montrant pour la première fois une augmentation (de 2

à 3 fois respectivement) de la production des EROs en réponse à un exercice exhaustif chez des rats, que ce soit au niveau du muscle ou du foie. Depuis, de nombreux travaux ont confirmé ces résultats aussi bien chez l'animal (Huang et coll. 2008, Acikgoz et coll. 2006) que chez l'homme (Skenderi et coll. 2008, Kyparos et coll. 2007). Les données sont nombreuses concernant l'attaque des EROs sur les lipides (Marzatico et coll. 1997, Kaikkonen et coll. 1998, Ashton et coll. 1998, Alessio et coll. 2000, Vina et coll. 2000 a et b, Kaikkonen et coll. 2002, Dayan et coll. 2005, Skenderi et coll. 2008) contrairement aux protéines (Goto et coll. 1999, Gochman et coll. 2007) et à l'ADN (Tsai et coll. 2001, Davison et coll. 2005, Ràdak et coll. 2000). A l'inverse, Très peu d'études ont mesuré le niveau d'EROs en réponse à un exercice aérobic isolé. Ashton et coll., (1998) ont été les premiers à mettre en évidence par RPE une surproduction de radicaux libres dans le sang (x 4) chez des sujets sains non-fumeurs, à l'arrêt d'un test de  $\dot{V}O_{2max}$ .

Toutefois, certaines études ne retrouvent pas d'augmentation du SO en réponse à l'exercice (Vasankari et coll. 1997, Dawson et coll ; 2002, Chevion et coll. 2003). Les différences de niveau entre les sujets, les différentes intensités, durées et modalités de contraction (concentriques vs isométriques), les différents apports et statut antioxydant ainsi que le moment et le lieu du prélèvement, peuvent expliquer ces différences. Ainsi, Salminen et Vihko, (1983) observent une élévation de 43 % du MDA dans des muscles de souris non-entraînées alors qu'il reste à son niveau basal chez des souris entraînées en endurance. Concernant l'intensité de l'exercice, Alessio et coll. (1988), Palmer et coll. (2003), Lovlin et coll. (1987) ont bien mis en évidence l'importance de ce facteur dans la survenue d'un SO. Ainsi, les TBARS musculaires augmentent de 157 et 167 % dans les muscles postérieurs (partie rapide et lente du vaste de rats) pour un exercice intense (45m/min pendant 1 min), et de 90 et 62 % pour un exercice modéré (20 m/min pendant 20 min) (Alessio et coll. 1988). Les corrélations notées chez l'homme, entre la  $\dot{V}O_{2max}$  et le SO post-exercice confirment ce résultat (Ashton et coll. 1998). Par contre, les exercices d'intensité très modérée (< 50 %  $\dot{V}O_{2max}$ ), ne déclenchent pas de SO. Le système antioxydant serait suffisamment efficace pour piéger les EROs produits en excès (Lovlin et coll. 1987). De plus, l'intensité du SO est différente selon le type de muscle, la peroxydation étant plus importante pour les muscles à dominance « rapide » (Alessio et coll. 1988). En ce qui concerne le moment de prélèvement et le type de contraction, Maughan et coll., (1989) n'ont mis en évidence aucune augmentation

des TBARS plasmatiques à l'arrêt d'un exercice de course comportant des contractions excentriques alors qu'un pic était observé 6 heures après l'arrêt. Les contractions excentriques sont connues pour endommager le muscle et créer une réaction inflammatoire post-exercice responsable d'une production d'EROs différée. Finalement, pour le lieu de prélèvement, Sen et coll., (1994) observent une augmentation du MDA dans les muscles et le plasma de rats ayant réalisé un exercice jusqu'à épuisement sans la retrouver dans le cœur.

L'exercice stimule également une augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes, que ce soit dans le sang ou les tissus. La SOD est l'enzyme la plus affectée (Khassaf et coll. 2001, Lawson et coll. 1997). Les résultats concernant l'activité de la GPx sont plus contradictoires. La CAT semble, quant à elle, peu affecté par l'exercice (Miyasaki et coll., 2001, Khassaf et coll. 2001, Ji et coll., 1992). Contrairement aux marqueurs de SO, l'augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes, n'est pas proportionnelle à l'intensité de l'exercice (Criswell et coll. 1993).

Les antioxydants non-enzymatiques sont également affectés par l'exercice mais l'interprétation de leur valeurs est délicate car ils sont fréquemment dosés dans le plasma qui est un compartiment soumis à des entrées et des sorties de nombreux tissus. Ainsi une diminution peut être interprétée comme une utilisation des antioxydants pour piéger les EROs et une augmentation comme une libération par certains tissus pour venir en aide aux autres tissus en ayant besoin. L'étude de Gohil et coll. (1987) montre, chez l'homme en réponse à un exercice sous maximal prolongé (65 % de  $\dot{V}O_{2max}$ ), une diminution suivie d'une stabilisation du GSH sanguin avec une évolution inverse du glutathion oxydé (GSSG). Ces résultats confirment ceux de Viguie et coll., (1993) ; Laires et coll., (1993) et Laaksonen et coll., (1999). Pour Viguie et coll., (1993) et Laires et coll., (1993), la diminution du GSH sanguin après l'exercice, reflète sa consommation par le muscle, alors que pour Laaksonen et coll., (1999), sa diminution résulterait d'un stress oxydatif extracellulaire. L'augmentation du GSSG en réponse à l'exercice est également retrouvée par Sen et coll., (1994) ; Sastre et coll., (1992) ; Tessier et coll., (1995). A l'inverse, d'autres études notent une augmentation du GSH sanguin que ce soit lors d'un exercice à charge croissante ou lors d'un exercice prolongé (Sahlin et coll. 1991, et Ji et coll. 1993). Cette augmentation du GSH sanguin, précédemment observée chez l'animal, serait liée à une libération du GSH hépatique sous l'influence du



glucagon. Ce dernier viendrait du foie et servirait alors aux organes périphériques qui en ont besoin (Sen et coll., 1992).

Le même phénomène s'observe pour les vitamines (vitamines E et C) et l'acide urique qui tendent à augmenter après un effort aérobie (Liu et coll. 1999, Mastaloudis et coll. 2001, Palmer et coll. 2003, Pincemail et coll. 1988). Là encore, les vitamines seraient mobilisées de leurs réserves respectives afin de lutter contre le SO. Toutefois, l'augmentation de l'acide urique ne constitue pas une adaptation de l'organisme face au stress oxydant puisqu'il est le produit terminal du cycle de purine (Mastaloudis et coll. 2001, Takanami et coll. 2000)

#### - *Exercice anaérobie*

Tout comme l'exercice aérobie, l'exercice anaérobie induit une augmentation du stress oxydant, surtout si l'exercice est supra-maximal. Les exercices anaérobies sont de nature très variés : exercices intermittents, sauts ou séries de sauts, exercices de résistance ou de force (concentriques ou excentriques) ou des sprints sur ergocycles (test de Wingate<sup>49</sup>)... (McBride et coll. 1998, Groussard et coll. 2003 a et b, Frank et coll. 2000, Chen et coll. 2001, Radak et coll. 1998, Kayatekin et coll. 2002, Ramel et coll. 2004). Les données de la littérature sont beaucoup plus récentes et beaucoup moins fournies que pour l'exercice aérobie. En effet, comme il était admis que l'oxygène était le principal facteur responsable du SO à l'exercice, peu de chercheurs se sont intéressés à ce type d'exercice. Groussard et coll. (2003a) sont les premiers à avoir mis en évidence une surproduction de radicaux libres par RPE, chez l'homme, en réponse à un sprint isolé sur ergocycle (test de Wingate). Ce résultat confirme l'augmentation de la peroxydation lipidique notée par Thompson et coll. (2001), Marzatico et coll. (1997), Schiffel et coll. (1997) chez l'homme ainsi que les études réalisées précédemment l'animal (Alessio et coll. 1988, Radak et coll. 1995, Kayatekin et coll. 2002) en réponse aux exercices de sprint. Les exercices de type résistance-force [circuit training (McBride et coll. 1998), squat (Bloomer et coll., 2006), isométriques (Dousset et coll., 2002, Steinberg et coll., 2006 et Alessio et coll. 2000)] induisent également un SO. Toutefois, toutes les études ne rapportent pas d'augmentation du SO en réponse à l'exercice anaérobie. Ceci s'explique en

---

<sup>49</sup> Un exercice de sprint exhaustif, 30 secondes sur ergocycle.

partie par le niveau d'entraînement des sujets et l'intensité des exercices proposés (30 % de la contraction maximale volontaire pour Salhin et coll. 1992), la durée (6 x 30s pour Ortenblad et coll. 1997).

Il existe très peu d'études concernant les réponses antioxydantes à l'exercice anaérobie et celles-ci sont contradictoires. Quelques études montrent une augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes dans le sang et le muscle (Childs et coll. 2001, Marzatico et coll. 1997, Inal et coll. 2001) d'autres une diminution (SOD) ou aucun changement (GPx) (Groussard et coll. 2003b). Concernant les antioxydants non-enzymatiques, Groussard et coll. (2003 b) ont montré une augmentation des concentrations plasmatiques en acide urique et en vitamine C ainsi qu'une diminution du  $\beta$ -carotène, de la vitamine E plasmatique et du GSH érythrocytaire en réponse à un test de Wingate. A l'inverse Ramel et coll. (2004), ont montré une augmentation des concentrations en vitamines liposolubles (A et E) après un exercice de résistance. Toutefois, ce résultat est à interpréter avec beaucoup de prudence car il n'est pas mentionné dans l'article si les valeurs ont été corrigées en prenant en compte les variations de volume plasmatique. D'autres études sont donc nécessaires avant de pouvoir conclure formellement.

Bien entendu, l'oxygène ne peut pas être incriminé dans ce type d'exercice ou du moins ne peut pas être le facteur majeur. Les facteurs impliqués seraient : l'activation de la XO (Hellsten et coll. 1996), l'acidose (Siesjo et coll. 1985), l'autoxydation des catécholamines (Cohen et coll. 1984), le phénomène inflammatoire post-exercice (Hellsten et coll. 1997).

### **2.3.1.2. Mécanismes de production des EROs à l'exercice**

#### **- *Formation des EROs durant le métabolisme de l'oxygène au niveau mitochondrial et érythrocytaire***

Lors de l'exercice, toute augmentation de la dépense énergétique induite par l'exercice aérobie provoque une augmentation du flux des réactions oxydatives. Lors d'exercices

physiques intenses, la consommation en oxygène de l'organisme peut augmenter de 10 à 20 fois (Astrand et Rodhal, 1986) et celle des fibres musculaires peut être augmentée de 100 à 200 fois (Keul et coll., 1972) par rapport à celle de repos. L'augmentation des phosphorylations oxydatives mitochondriales, en relation avec la durée et l'intensité de l'exercice, provoque une élévation proportionnelle de la production des EROs et leur fuite vers le cytoplasme (Davies et coll., 1982 ; Jenkins, 1988 ; Sjödén et coll., 1990).

L'exercice intense entraîne une augmentation de la dépense énergétique induisant une augmentation du flux des réactions oxydatives et un flux massif d'oxygène dans la mitochondrie (Sahlin et coll. 1998). Pendant longtemps, on a cru que le pourcentage d'oxygène dévié par la voie radicalaire au repos, était le même à l'exercice et que par conséquent, la formation des EROs était proportionnelle à l'activité de la chaîne respiratoire sans pour autant être proportionnelle à la  $\dot{V}O_2$  (Di Meo et Venditti 2001). Or, Chance et coll. (1979) ont montré que ce pourcentage n'est valable que lorsque la mitochondrie est au repos, c'est-à-dire en état 4. A l'exercice, lorsque la mitochondrie est en état 3, la production d'EROs est dix fois plus faible qu'au repos. D'autres études réalisées *in vivo* et *in vitro*, tendent à affirmer que la chaîne respiratoire mitochondriale n'est peut être pas la source majeure d'EROs à l'exercice, que ce soit dans le muscle actif ou dans d'autres tissus comme le foie, les reins et les muscles (Viña et coll. 2000 a, Heunks et coll. 1999) Ceci suggère alors qu'il existerait d'autres sources d'EROs plus importantes comme l'activation de la xanthine oxydase. Ainsi, les travaux Michael Reid (1992), Ylva Hellsten (1988) et Malcolm Jackson (2004) (Pattwell et coll. 2004) montrent qu'il existe d'autres sources extracellulaires de production d'anion superoxyde lors de l'exercice.

- ***Activation de la XO lors du phénomène d'ischémie-reperfusion***

Toutes les données précédemment citées ont conduit l'équipe de José Vina à tester l'implication de la XO dans la production d'EROs lors de l'exercice.

Comme nous l'avons vu au paragraphe 2.1.2, la XO provient de l'activation de sa forme déshydrogenase (XDH) par l'hypoxie (Sjödén et coll. 1990, Frederiks et Bosch 1995).

Ces deux isoenzymes jouent un rôle important dans la formation de l'acide urique à partir du catabolisme des purines qui très actif lors des exercices intenses. Lors du fonctionnement de la XDH, l'accepteur d'électron est le  $\text{NAD}^+$  alors que pour la XO, l'accepteur d'électron est l' $\text{O}_2$  qui arrive en excès lors de la reperfusion, conduisant à une surproduction d' $\text{O}_2^{\circ-}$  (figure 35).

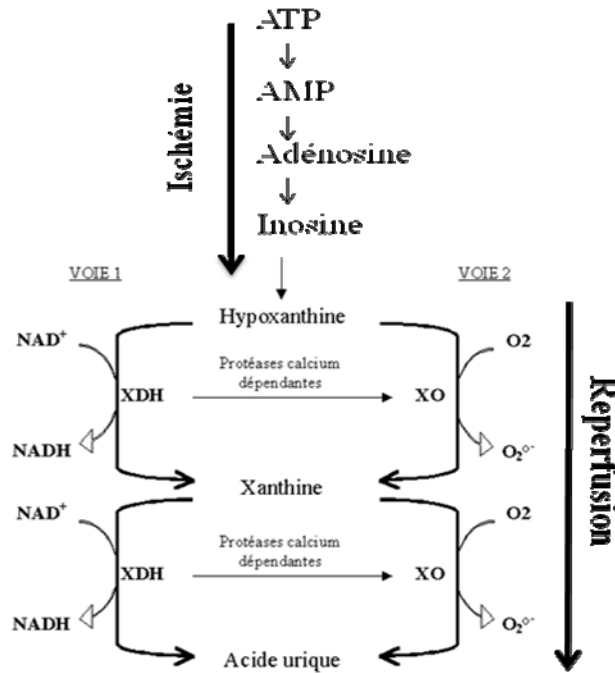


Figure 35 : Formation de l'anion superoxyde par la xanthine oxidase (XO) lors du phénomène d'ischémie-reperfusion. A l'exercice et en conditions hypoxiques, la xanthine déshydrogénase (XDH) se transforme en XO sous l'activation de la protéase calcium-dépendante. Cette enzyme est simulé par: le dysfonctionnement des pompes calciques ATP-dépendantes provoqué par l'ischémie et les perturbations du métabolisme calcique au niveau musculaire lors de l'exercice.

Le phénomène d'hypoxie – réoxygénation est fréquent lors de l'exercice qu'il soit aérobie ou anaérobie. Lors des exercices aérobies, le flux sanguin est préférentiellement dirigé vers les territoires actifs comme les muscles squelettiques tandis que les autres tissus peuvent être en situation hypoxique (Rowell 1976, Cooper et coll. 2002, Di Meo et Venditti 2001). Après l'exercice, ces tissus reçoivent une quantité massive d'oxygène induisant une surproduction d'EROs. Les exercices anaérobies induisent quant à eux, une desoxygénation musculaire

proche de celle observée lors de la pose d'un garrot. A l'arrêt de l'exercice, il s'ensuit une forte réoxygénation (Nioka et coll. 1998)

Ainsi, Vina et coll. (2000a) ont démontré l'implication de la XO dans le SO post-exercice en donnant de l'allopurinol (inhibiteur de la XO), à des animaux ou des hommes. Chez l'animal, l'allopurinol prévient l'oxydation du glutathion et la lipoperoxydation associées à l'exercice exhaustif. Chez l'homme, la prise d'allopurinol limite l'augmentation de MDA observée chez des cyclistes professionnels suite à 3 semaines de cyclisme dans le tour de France ou des courses de marathon en comparaison aux sujets placebos (Gomez-Cabrera et coll. 2003, Gomez-Cabrera et coll. 2006). Ces résultats montrent que la XO est impliquée dans les dommages oxydatifs associés à l'exercice aérobic exhaustif. De même, la XO serait également impliquée dans la production d'EROs lors des exercices anaérobies. En effet Viña et coll. (2000a), et Ràdak et coll. (1995) notent une corrélation entre l'activité de la XO et la lactatémie que ce soit suite à une course sur tapis chez des rats soit en réponse à un exercice de résistance (haltérophilie) chez l'homme.

#### **- *Domages musculaires induits par l'exercice (DOMS)***

Les dommages musculaires induits par les exercices type excentriques<sup>50</sup> provoquent une réaction inflammatoire responsable d'une production d'EROs 48 à 72h post exercice.

Plusieurs études réalisées chez l'animal (Belcastro et coll., 1996, Morozov et coll. 2006) et chez l'homme (Suzuki et coll. 1996, Quindry et coll. 2003, Yamada et coll. 2000, Wetzstein et coll. 1998) ont mis en évidence une activation des neutrophiles 2 à 3 jours après un exercice exhaustif ou un exercice excentrique. Les neutrophiles activés génèrent de l'anion superoxyde sous l'action de la NADPHoxydase. Comme nous l'avons vu précédemment, l'anion superoxyde est ensuite dismuté en peroxyde d'hydrogène qui est transformé à son tour en HOCl sous l'action de la MPO. (Belcastro et coll., 1996, Morozov et coll. 2006, Suzuki et coll. 1996, Quindry et coll. 2003, Yamada et coll. 2000, Wetzstein et coll. 1998). Ces EROs « d'origine inflammatoire » jouent un rôle important dans la régénération

---

<sup>50</sup> La contraction excentrique n'est pas une contraction « physiologique » puisque le muscle ne se contracte pas en se raccourcissant mais en s'allongeant. Les tensions développées sont telles que les fibres se rompent au niveau des stries Z. Il s'ensuit (48h à 72h post-exercice) alors une réaction inflammatoire qui est nécessaire pour les processus de régénération.

musculaire. En effet, les neutrophiles, les monocytes et les macrophages génèrent des EDOs et des cytokines qui facilitent l'inflammation post-exercice, l'élimination des tissus endommagés et leur réparation (Cannon et coll., 1990 ; Evans et Cannon, 1991 ; Fielding et coll., 1993). Ces cellules sont présentes en grand nombre au niveau des sites endommagés 2-3 jours après l'exercice. Selon le niveau de dégâts, elles peuvent être présentes jusqu'à 7 jours après l'exercice (Evans et Cannon, 1991).

### 2.3.2. Stress oxydant et exercice chez les sujets obèses.

Au repos, plusieurs mécanismes sont impliqués dans la majoration du stress oxydant chez les sujets obèses notamment l'excès des lipides circulants et tissulaires et la diminution du statut antioxydant. L'exercice, qu'il soit aérobie ou anaérobie est bien connu pour générer un SO chez les sujets sains par différents mécanismes (consommation d'oxygène, ischémie-reperfusion, acidose...). Chez les sujets obèses, en plus de ces mécanismes, il faut ajouter des facteurs qui leur sont propres comme un cout énergétique supérieur, un excès de lipides, une inflammation basale... qui peuvent majorer ce SO post-exercice.

#### **2.3.2.1. Mise en évidence d'un SO post-exercice chez les sujets obèses**

Très rares sont les études qui se sont intéressées à l'effet d'un exercice aigu sur le stress oxydant chez les personnes obèses (Vincent et coll. 2004, 2005a, 2006a, 2006b, Shin et coll. 2008). Même si les protocoles d'exercices sont de nature différente (entraînement aérobie, entraînement de « force », test de  $\dot{V}O_{2max}$ , exercice anaérobie ...) et les populations très hétérogènes (personnes âgées, adultes ou jeunes), la plupart de ces études montrent un SO post-exercice plus élevé chez les sujets obèses par rapport aux non-obèses.

Ainsi, le niveau sanguin des peroxydes lipidiques et les TBARs sont en moyenne 20 à 35 % supérieurs comparés à des non-obèses que ce soit suite à un exercice maximal exhaustif sur ergocycle ou suite à un exercice de résistance sans charge additive.

Chez des femmes post-ménopausées réalisant un exercice maximal sur bicyclette ergométrique, l'obésité n'exacerbe pas le SO post-exercice lorsque l'on compare la mesure des hydroperoxydes post-exercice entre groupe obèse et non-obèse ou lorsque l'on compare la variation de ce marqueur entre les 2 groupes. Par contre, comme les sujets obèses ont réalisé un exercice de durée plus courte avec une  $\dot{V}O_{2max}$  différente, ces auteurs ont rapporté la variation des hydroperoxydes à la variation de  $\dot{V}O_2$  et notent une nette différence entre les deux groupes (0.13 vs 0.02 nmoL/mL $O_2$ /kg min) en défaveur des obèses. L'obésité exacerbe donc bien le SO si on normalise l'exercice en fonction de la  $\dot{V}O_2$ . Par contre, aucune variation des thiols plasmatiques n'est observée. Pour ces auteurs, les contributeurs majeurs de l'augmentation des hydroperoxydes en réponse à l'exercice sont l'âge, la FC<sub>pic</sub> (reflet de l'intensité de l'exercice) et la durée (temps d'exposition au stress) (Vincent et coll. 2005).

Dans un second temps, Pour exclure un éventuel effet de l'intensité de l'exercice, ces auteurs ont normalisé l'exercice (intensité relative et durée) entre les 2 groupes (obèses et non-obèses). Même lorsque l'intensité d'exercice relative est la même, le SO est toujours plus important chez les obèses par rapport aux non-obèses. Après ajustement de la mesure des hydroperoxydes par de nombreuses variables (charge de travail, dépense énergétique, taux d'oxygène consommé, triglycérides, sous-fractions de cholestérol, glucose et lactate sanguin) variant à l'exercice et pouvant contribuer à augmenter le SO, le SO était toujours plus important chez les obèses comparés aux non-obèses (données non publiées mais mentionnées dans la revue de question Vincent et Taylor 2006). En conclusion l'obésité exacerbe le SO même lors d'un exercice où le poids n'est pas porté et à intensité relative identique. Comme le suggère également Lwow et coll. (2007), l'exercice physique aigu et notamment l'exercice maximal serait un facteur d'aggravation du SO chez les sujets obèses pouvant engendrer des complications métaboliques.

### **2.3.2.2. Mécanismes expliquant le stress oxydant post-exercice plus élevé chez les sujets obèses**

Les hypothèses émises par ces auteurs pour expliquer le SO post-exercice chez les sujets obèses comprennent des facteurs propres à l'exercice (comme un coût énergétique supérieur, suractivation de la XO) ou des facteurs propres aux sujets obèses (quantité de lipides circulants plus importante, état inflammatoire majoré, système antioxydant plus faible). Les sujets obèses plus « stressés » que les non obèses au repos, serait alors plus sensibles au SO post-exercice.

#### **- *Coût énergétique supérieur : surconsommation en oxygène***

Tout comme pour les personnes non-obèses, l'exercice entraîne chez les obèses, une augmentation de la consommation en oxygène en rapport avec l'intensité de l'exercice. A cela s'ajoute, une surconsommation en O<sub>2</sub> pendant l'exercice liée à charge mécanique supplémentaire due au surpoids ainsi qu'à l'inertie plus grande de la masse mobilisée (Royer et coll. 2005). Cette surconsommation d'oxygène observée durant l'exercice ( $\dot{V}O_2$ max) persiste également durant la récupération (Ofrir et coll. 2005, Salvadori et coll. 1999). Ce coût énergétique supérieur<sup>51</sup> (Wasserman et coll. 1994) proviendrait également d'une efficacité mécanique moindre (Vincent et coll. 2005). Ainsi, Vincent et coll. (2005) montrent une surconsommation d'oxygène de 38 % chez des femmes obèses par rapport aux femmes saines lors d'un test de marche. De plus, les valeurs de la peroxydation lipidique (ROOH) post-exercice sont corrélées à la surconsommation d'oxygène.

---

<sup>51</sup> Le coût énergétique se calcule en rapportant la consommation d'oxygène à la puissance de l'exercice. (CE =  $\dot{V}O_2/P$ )



- ***Suractivation de la XO***

Une étude réalisée chez l'homme par Saiki et coll. (2001) rapporte des concentrations plus élevées en hypoxanthine et en urate chez des obèses par rapport à des sujets sains que ce soit au repos et en réponse à l'exercice. Ceci pourrait suggérer une activation supérieure de la XO puisque cette enzyme catalyse la transformation de l'hypoxanthine en acide urique. Récemment, il a été montré que cette enzyme était plus active chez les rats obèses comparés à des rats non-obèses (Erdei et coll. 2006). Ceci reste donc entièrement à démontrer à l'exercice chez l'animal et chez l'homme.

- ***Augmentation de la quantité de lipides à oxyder***

Au repos, le SO supérieur chez les obèses s'explique en partie par des stocks lipidiques plus importants, que ce soit au niveau cellulaire (muscle et tissu adipeux...), membranaire ou circulant. A l'exercice, il faut rajouter l'oxydation des AG et lipoprotéines circulantes libérées pendant la période d'effort. Même si la mobilisation et l'oxydation des lipides à l'exercice est inférieure chez les sujets obèses par rapport aux sujets non-obèses (Hickner et coll; 1997, Braun et coll. 2004), la sensibilité accrue des lipides tissulaires à l'oxydation fait d'eux une cible majeure pour les EROs. Ceci est d'autant plus vrai qu'ils sont présents en plus grande quantité chez les obèses en comparé aux non-obèses et que la production d'EROs est majorée à l'exercice (Vincent et coll. 2004, Pipek et coll. 1996)

- ***L'inflammation***

Au repos, l'inflammation observée chez les sujets obèses est étroitement liée à leur état de stress oxydant. A l'exercice, les études concernant la réponse inflammatoire sont rares dans cette population (McMurray et coll. 2007). Dans ce paragraphe nous ne traiterons pas de la réponse inflammatoire liée aux DOMS (qui survient 48 à 72h post-effort en raison des dommages musculaires occasionnés par les contractions de type excentriques) mais nous détaillerons celle propre à l'exercice et sa récupération proche.

Avant d'aborder la réponse inflammatoire des obèses à l'exercice, rappelons tout d'abord brièvement cette réponse chez le sujet sain.

Les travaux récents de Czarkowska-Paczek et coll. (2005) montrent qu'à l'arrêt de l'exercice, l'augmentation de l'IL-6 n'est pas suivie d'une augmentation concomitante de la CRP. Pour ces auteurs, l'IL-6 libérée par les monocytes et les adipocytes ne peut pas être le principal stimulateur de la synthèse de la CRP dans le foie à l'exercice. Ceux-ci suggèrent que l'IL-6 libérée pendant et suite à l'exercice serait d'origine musculaire. Ainsi, à l'exercice, seule une petite quantité d'IL-6 est produite et libérée par le tissu adipeux et les monocytes (Lyngso et coll. 2002) mais la majorité est produite par le muscle en contraction (Hiscock et coll. 2004, Steenberg et coll. 2002). De plus, comme l'ont mis en évidence les travaux de l'équipe de Pedersen, l'IL-6 libérée par le muscle à l'exercice aurait un effet anti-inflammatoire. En effet, elle stimule la production des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-1ra et l'IL-10 (Pedersen et Pedersen 2005) et inhibe la production de la TNF- $\alpha$  (Starkie et coll. 2003) (figure 36).

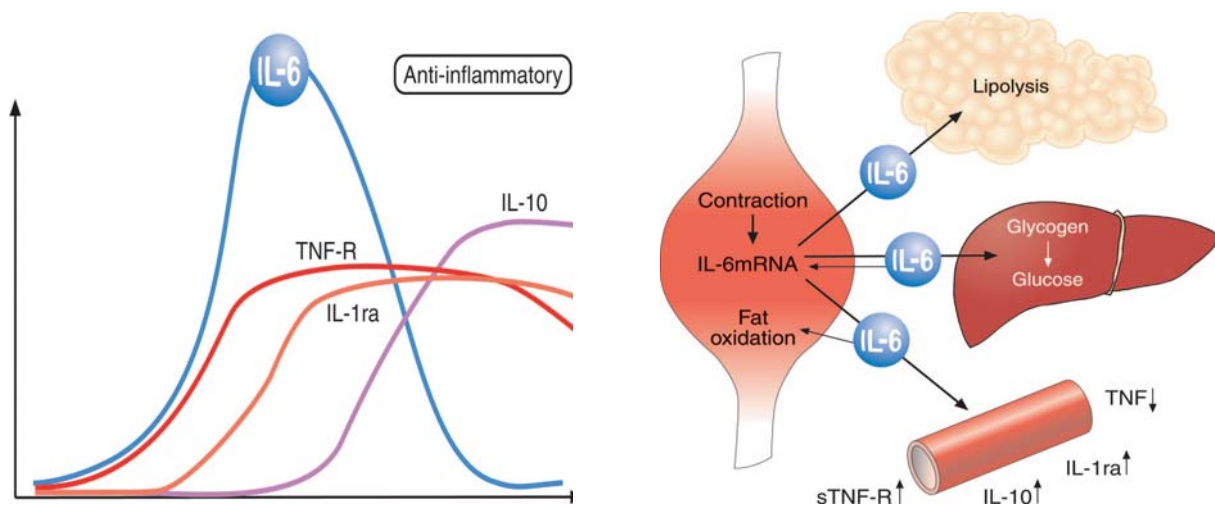


Figure 36 : Effet anti-inflammatoire de l'IL-6 à l'exercice (D'après Petersen et Pedersen 2005)

Lors d'un exercice standardisé en durée et en intensité, l'ampleur de la réponse de l'IL-6 augmente en fonction de l'âge chronologique et biologique (Nemet et coll. 2003, Nieman et coll. 2000). De plus, il a été montré que la réponse en IL-6 et TNF- $\alpha$  à l'exercice est inférieure chez les enfants et les adolescents par rapports au adultes (Tirakitsoontan et coll. 2001, Nemet et coll. 2002, Scheet et coll. 1999).

Malgré l'effet anti-inflammatoire de l'IL-6 musculaire, l'exercice induit une activation des neutrophiles (Pincemail et coll. 1990, Gray et coll. 1993) conduisant à une augmentation de l'activité de la MPO (Wetzstein et coll. 1998). Ces auteurs notent également une augmentation du degré d'oxydation des LDL plasmatiques (diminution du lag time) suite à 30 minutes d'exercice. Ceci suggère que l'augmentation de la concentration plasmatique de la MPO rend les LDL plasmatiques plus sensibles à l'oxydation (Pincemail et coll. 1990, Wetzstein et coll. 1998). Pour, Sureda et coll. (2005) l'augmentation de la MPO (39 %) dans les neutrophiles en réponse à l'exercice (3 heures de compétition sur vélo) est directement corrélée à l'augmentation du MDA plasmatique et érythrocytaire. De plus, il a été montré qu'une supplémentation en antioxydants diminue l'inflammation post-exercice même pour des exercices où les dommages musculaires et l'inflammation sont minimales (Vassilakopoulos et coll. 2003, Fischer et coll. 2004).

Qu'en est-il des sujets obèses ? Au repos, il est bien connu que l'inflammation (et surtout la CRP) induite par l'obésité est associée à des marqueurs de SO élevés ainsi qu'à une diminution du système antioxydant (Block et coll. 2002, Davi et coll. 2002, Suzuki et coll. 2003, Kelishadi et coll. 2007).

A l'exercice, L'effet anti-inflammatoire de l'IL-6 (inhibition du TNF- $\alpha$ ) libérée par la contraction musculaire n'est pas démontré dans la population obèse. Le TNF- $\alpha$  étant impliqué dans l'IR, l'effet anti-inflammatoire de l'IL-6 pourrait protéger les sujets obèses contre les effets délétères de l'IR et du TNF- $\alpha$  (Plomgaard et coll. 2005). Cependant, McMurray et coll. (2007) montrent chez des adolescents en surpoids, une augmentation similaire du niveau d'IL-6 chez des sujets non-obèses et en surpoids (même si le niveau basal de l'IL-6 était supérieur chez les adolescents en surpoids) en réponse à un exercice intense (10 répétitions de 2 min de pédalage à une intensité dépassant le seuil anaérobie avec 1 min de récupération entre les répétitions). De plus, le niveau de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et les récepteurs antagonistes de l'IL-6 n'ont pas changé dans les deux groupes. Ces résultats suggèrent un effet anti-inflammatoire de l'IL-6 même chez des sujets obèses.

A notre connaissance, seule l'étude de Vincent et coll. (2006a) s'est intéressée aux relations entre inflammation et SO chez des sujets obèses à l'exercice. Dans cette étude, une supplémentation en AO (Vitamine E, Vitamine C,  $\beta$ -carotène) diminue la variation d'IL-6 et de CRP et de ROOH à l'exercice chez les sujets sains et obèses.

- *Statut antioxydant*

En général, chez les sujets non-obèses, l'activité des AO enzymatiques érythrocytaires (Vasankari et coll. 1997, Dawson et coll. 2002, Marzatico et coll. 1997, Inal et coll. 2001) et les concentrations plasmatiques de certains AO vitaminiques (Liu et coll. 1999, Mastaloudis et coll. 2001) augmentent en réponse à l'exercice aérobie et anaérobie intense. Comme nous l'avons vu précédemment, l'apport en antioxydant plus faible chez les obèses affaiblirait leur statut antioxydant (enzymatique et non-enzymatique) de repos (Reitman et coll. 2002, Strauss 1999, Desci et coll. 1997, Molnar et coll. 2004) les rendant alors plus vulnérables aux EROs produits lors de l'exercice. Ainsi, Vincent et coll. (2004), montrent une corrélation négative entre l'apport en vitamines C et A et la variation d'hydroperoxydes induite à la fois par un exercice aérobie et anaérobie. Afin de confirmer l'affaiblissement du statut antioxydant de repos dans la génération du SO post-exercice, ces mêmes auteurs (Vincent et coll. 2006a) ont testé l'effet d'une supplémentation en AO et regardé son effet sur le SO induit par l'exercice. Ces auteurs montrent qu'une supplémentation en AO diminue le niveau d'hydroperoxydes lipidiques post-exercice chez les jeunes obèses.



Chez les sujets sains, l'exercice physique exhaustif, qu'il soit aérobie ou anaérobie génère un SO pour l'organisme. Ce SO post-exercice est proportionnel à l'intensité de l'exercice.

Plusieurs mécanismes sont à l'origine du SO post-exercice :

- L'augmentation de la consommation d'oxygène : celle-ci augmente le flux d'O<sub>2</sub> dans la mitochondrie entraînant une fuite d'électrons par la chaîne respiratoire, fuite responsable de la formation de l'O<sub>2</sub><sup>o-</sup>.
- L'activation du XO lors du phénomène d'ischémie-reperfusion semble être un facteur majeur dans la survenue du SO post-exercice.
- L'inflammation induite par les dommages musculaires provoqués par les contractions excentriques. Les dommages musculaires activent les neutrophiles qui génèrent de l'O<sub>2</sub><sup>o-</sup> sous l'action des enzymes oxydatives (NADPHoxydase et MPO)

Chez les sujets obèses ces mécanismes sont aggravés conduisant ainsi à un état de stress plus important en réponse à l'exercice exhaustif. En effet, la charge mécanique additive induite par leur poids excessif associée à une déficience mécanique entraîne une surconsommation d'oxygène et un coût énergétique plus élevé durant l'exercice. La XO semble également être plus activée chez les personnes obèses par rapport aux personnes non-obèses. A cela s'ajoute la plus grande disponibilité en graisses tissulaires et circulantes qui augmente les cibles d'oxydation durant l'exercice. Même si les preuves sont indirectes (protocole de supplémentation), l'inflammation serait aussi associée au SO post-exercice. Enfin, les personnes obèses présentent un statut AO affaibli en raison d'un faible apport vitaminique et phytochimique et d'une déplétion importante de ce stock qui sert à éliminer les EROs en excès. Ce faible statut rend cette population encore plus vulnérable au SO induit par l'exercice qui majore la production d'EROs.

2.4. Effet d'un entraînement aérobie et anaérobie sur le stress oxydant au repos et en réponse à un exercice aigu chez le sujet sain et obèse

2.4.1. Effet de l'entraînement chez le sujet sain

L'effet de l'entraînement (ou de l'exercice chronique) a fait l'objet de nombreuses études, aussi bien chez l'Homme que chez l'animal. La plupart de ces travaux se sont intéressés à l'entraînement aérobie, constitué d'exercices sous-maximaux ou de longue durée. Les études ayant traité des effets de l'entraînement anaérobie sont plus rares.

Contrairement à l'exercice isolé exhaustif qui génère un SO (Kyparos et coll. 2007, Lekhi et coll. 2007), l'entraînement (ou exercice chronique) exerce des effets bénéfiques pour l'organisme. Certains auteurs affirment même que l'entraînement agirait comme un « antioxydant » (Gomez-Cabrera et coll. 2008). Ceci n'est pas un paradoxe car selon la théorie de l'hormésis, une dose faible d'agents toxiques (ici les EROs produits lors de l'exercice exhaustif aigu), diminue leurs effets négatifs lors d'une exposition à une dose plus élevée. L'exercice stimulerait l'organisme qui en retour, développerait une réponse adaptative le rendant plus résistant à ce stress. Ceci expliquerait le SO plus faible au repos chez les sujets entraînés et surtout la plus faible augmentation des marqueurs de SO chez ces sujets en réponse à un exercice aigu. Chez les sujets sains, l'augmentation de la résistance au SO en réponse à l'entraînement fait intervenir principalement l'amélioration du système de défense antioxydant ainsi qu'une diminution de la production d'EROs (Venditti et coll. 1999).

La quasi totalité des études réalisées chez l'animal montrent que l'entraînement exerce des effets bénéfiques sur le SO, que ce soit au repos (Rosety-Rodriguez et coll. 2006, Vincent et coll. 1999) ou en réponse à un exercice isolé (Alessio et coll. 1988, Radak et coll. 2000, Oh-Ishi et coll. 1997). Chez l'homme, les résultats sont moins univoques mais ces disparités peuvent s'expliquer par les différents types d'études. Les études longitudinales corroborent les données chez l'animal et plaident en faveur d'un effet protecteur de l'entraînement (Chang et coll. 2004, Nakatani et coll. 2005) alors que certaines études transversales comparant des sportifs confirmés de longue date à des sédentaires montrent à l'inverse un effet aggravant de l'entraînement (Marzatico et coll., 1997 ; Anuradha et Balakrishnan, 1998) ou de période de

compétitions intenses (Finaud et coll. 2006). Nous ne traiterons ici que des données chez l'Homme.

Chez l'Homme, les marqueurs du SO sont principalement détectés dans le plasma et les urines, ces secteurs ne nécessitant pas un prélèvement invasif.

Concernant les effets de l'entraînement sur les acides nucléiques, même si toutes les études ne sont pas univoques (Pilger et coll., 1997 ; Poulsen et coll., 1996 ; Okamura et coll., 1997), il semblerait qu'un entraînement d'intensité modérée diminue, au repos, le niveau des bases oxydées (Inoue et coll., 1993, Asami et coll., (1998). Ces divergences s'expliqueraient par des intensités d'entraînement différentes.

Les études concernant les marqueurs de la peroxydation lipidique sont moins univoques. Certaines études montrent une diminution du niveau de base de la peroxydation lipidique en réponse à l'entraînement (Yagi, 1992 ; Elosua et coll. 2003, Sanchez-Quesada et coll. 1997). A l'inverse, quelques études transversales (comparant des sujets entraînés de longue dates à des sédentaires) suggèrent que l'entraînement augmente le niveau de base de la peroxydation lipidique (Mena et coll., 1991 ; Marzatico et coll., 1997 ; Anuradha et Balakrishnan, 1998). D'autres ne montrent aucune variation du MDA musculaire (Dernbach et coll., 1993) ou plasmatiques (Ohno et coll., 1988) en réponse à l'entraînement.

Il existe peu d'études chez l'homme ayant recherché une éventuelle adaptation des enzymes antioxydantes musculaires en réponse à l'entraînement. La nécessité de faire des biopsies en est la cause principale. La plupart des études sont univoques et montrent une adaptation des antioxydants enzymatiques avec l'entraînement. Au niveau musculaire, l'activité de la CAT et de la SOD est plus élevée dans le groupe ayant la meilleure aptitude aérobie ( $\dot{V}O_{2max} > 60$  mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>) et est significativement corrélée à la  $\dot{V}O_{2max}$  (Jenkins et coll., (1984). Les activités la SOD totale, de la Mn-SOD, de la GPx (+13 %) et de la glutathione réductase sont supérieures chez des professionnels volleyeurs comparés à des sujets non-entraînés. Par contre, l'activité de la CAT est inchangée chez les volleyeurs (Ortenblad et coll., 1997). Au niveau du sang, l'entraînement stimule l'activité de la SOD et de la GPx (Ohno et coll., 1988 ; Evelo et coll., 1992 ; Tessier et coll., 1995, Lukaski et coll., 1990 ; Marzatico et coll., 1997 ; Mena et coll., 1991, Somani et coll., (1995), Anuradha, et Balakrishnan (1998). Par contre, Ohno et coll., (1988) ne notent pas d'augmentation de l'activité de la Cu/Zn-SOD érythrocytaire après 10 semaines d'entraînement en course chez des étudiants sédentaires.

L'adaptation de l'organisme, notamment l'adaptation du système antioxydant passerait par une augmentation de leur synthèse via l'activation de facteurs de transcription, comme le NFkB. Ce facteur de transcription réside dans le cytosol sous sa forme inactive, lié à une protéine inhibitrice l'IkB (Baeuerle et coll. 1988 a). Son activation par les EROs et plus spécifiquement l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> provoque l'activation transcriptionnelle de gènes cibles (Baeuerle et coll. 1988 b, Meyer et coll. 1994) comme celui de Mn-SOD (SOD mitochondriale contenant le manganèse). Ainsi, un exercice exhaustif activant NFkB s'accompagne également d'une augmentation importante des messagers de la SOD (Hollander et coll. 2001).

Les données concernant l'effet d'un entraînement sur le système non-enzymatique sont plus controversées. Certaines montrent une diminution du statut antioxydant total ou des antioxydants pris de façon isolée (Bergholm et coll., 1999, Karlsson et coll., 1992, Anuradha et coll. 1995, Takatsuka et coll. 1995, Robertson et coll. 1991). A l'inverse d'autres études montrent que les antioxydants sont corrélés à la  $\dot{V}O_{2max}$  des sujets (Margaritis et coll. 1997, Child et coll. 1999) ou au statut d'entraînement (Robertson et coll., 1991, Brites et coll., 1999). Le protocole d'entraînement doit être suffisamment long et intense pour créer des adaptations (Miyazaki et coll. 2001). Un entraînement de 8 semaines n'augmente pas le potentiel antioxydant alors qu'un entraînement de 10 semaines, plus intense exerce des effets positifs (Tessier et coll. 1995). Les différences de résultats viennent probablement des différents types d'études (transversales vs longitudinales) et des différences de protocoles mais également de variations dans les apports alimentaires, ces derniers étant rarement mentionnés. En effet, il semble possible que l'apport alimentaire joue un rôle essentiel dans l'adaptation à l'entraînement du système antioxydant non-enzymatique puisque les vitamines, par définition, ne sont pas synthétisées par l'organisme.

L'effet de l'entraînement ne s'exerce pas qu'au repos mais également en réponse à l'exercice. Les études menées chez les sujets sains (Miyazaki et coll. 2001, Elosua et coll. 2003) ainsi que chez l'animal (Alessio et coll. 1988, Radak et coll. 2000, Oh-Ishi et coll. 1997, Salminen et Vihko 1983) attestent que l'entraînement physique améliore la résistance de l'organisme aux dommages oxydatifs induits par un exercice aigu exhaustif. Comme au repos, les mécanismes principaux peuvent être l'amélioration du statut AO ainsi que la résistance de certaines particules à l'oxydation (Elosua et coll. 2003, Miyazaki et coll. 2001).



Toutefois, cette réponse adaptative semble dépendre de l'intensité de l'entraînement. En effet, Rahnama et coll. (2007) ne montrent aucune amélioration de la réponse en MDA et des protéines carbonylées suite à un exercice exhaustif après 8 semaines d'entraînement aérobie modéré à une fréquence de 3 fois par semaine malgré une amélioration de l'aptitude physique en terme de  $\dot{V}O_{2max}$  (10 %) et temps d'exercice (9 %). Par contre, un entraînement aérobie de 12 semaines à 80 % de la  $FC_{max}$  (60 minutes par jour, 5 jours par semaine) induit des effets bénéfiques. Ainsi Miyazaki et coll. (2001) notent une diminution de la production de l'anion superoxyde par les neutrophiles et de la peroxydation lipidique dans la membrane érythrocytaire en réponse à l'exercice suite à l'entraînement. Cette réponse adaptative était associée à une amélioration de l'activité des enzymes antioxydantes érythrocytaire au repos (SOD et GPx). De plus, Elosua et coll. (2003) montre une amélioration de l'activité de ces 2 enzymes suite à 30 minutes d'exercice après 16 semaines d'entraînement à 65-80 % de  $\dot{V}O_{2max}$  (50 minutes par séance, 5 fois par semaine).

Concernant l'entraînement anaérobie, les études sont peu nombreuses. Néanmoins, quelques travaux montrent que les sujets entraînés pour des efforts très brefs et très intenses présentent un système antioxydant enzymatique plus performant associé à une baisse des marqueurs de SO que ce soit au repos (augmentation de l'activité de la SOD, GPx et CAT associée à une diminution des TBARS) (Marzatico et coll. 1997, Hellesten et coll. 1996b) et en réponse à l'exercice (Ortenblad et coll. 1997, Selamoglu et coll. 2000, Vincent et coll. 2002) (augmentation de la SOD et de la GPx et diminution des TBARS et des ROOH).

## 2.4.2. Effet de l'entraînement chez le sujet obèse

### **2.4.2.1. Effet d'un entraînement physique sur le SO de repos chez les sujets obèses**

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, malgré quelques résultats parfois contradictoires, la majorité des études réalisées chez les sujets sains montre que l'entraînement, en fonction de sa durée et de son intensité, exerce un effet bénéfique sur la balance pro-antioxydante (Ji 1999, Clarkson et Hampson 2000, Powers et coll. 1999 a, Powers et coll. 1999 b, Ji et 2002, Ascensão et coll. 2003, Banerjee et coll. 2003, Kojda et Hambrecht 2005, Finaud et coll. 2006, Knez et coll. 2006).

Dans la population obèse, très peu d'études se sont intéressées à l'effet d'un entraînement physique (avec ou sans restriction alimentaire) sur le statut pro et antioxydant et plus rares sont les études chez les jeunes (tableau 10).

Les différentes études réalisées chez les personnes obèses montrent que la diminution des dommages oxydatifs et l'augmentation du statut AO enzymatique de repos observés en réponse à l'entraînement sont associées à une amélioration de la composition corporelle (diminution de l'IMC, du poids et de la masse grasse) (Beards et coll. 1996, Parks et coll. 1998), du profil lipidique (diminution des lipides circulants) (Parks et coll. 1998), de la sensibilité à l'insuline (diminution du glucose et de l'insuline) (Roberts et coll. 2002, Roberts et coll. 2006) et de l'état inflammatoire (diminution de la CRP, de l'IL-6 et du TNF- $\alpha$ ) (Roberts et coll. 2002, Wycherlet et coll. 2008). Il est donc difficile de conclure si c'est l'entraînement seul qui est responsable de la baisse des marqueurs du SO (via une amélioration de l'activité des enzymes antioxydantes par exemple) ou si les effets bénéfiques se font par les améliorations « annexes » induites par l'entraînement comme l'amélioration de la composition corporelle, l'inflammation...

De plus, ces effets bénéfiques sur le SO ne s'observent que lorsque l'entraînement est combiné à une restriction alimentaire ou un traitement pharmacologique (tableau 8). En effet, 3 à 12 semaines d'entraînement de faible intensité couplé à une restriction alimentaire induit une diminution des dommages oxydatifs (LDLox, IsoPs, MDA) (Parks et coll. 1998, Beard et coll. 1996, Roberts et coll. 2002, Roberts et coll. 2006, Wychelet et coll. 2008) ainsi qu'une amélioration du système AO vitaminique ( $\beta$ -carotène,  $\alpha$ -tocophérol) (Parks et coll. 1998,

Beards et coll. 1996) et enzymatique (augmentation de l'activité de SOD). De plus pour Shih et coll. (2006), 8 semaines de forte restriction alimentaire (1200 à 1600 kcal/jour) associées à un entraînement de très faible intensité (2 à 3 fois par semaine), induit une augmentation de l'activité de la SOD. Celle-ci est associée à une diminution du poids, de l'IMC, de la masse grasse, de la circonférence de la hanche et de la leptine. On peut supposer ici que c'est plus l'amélioration de la composition corporelle induite par la restriction alimentaire qui est responsable de l'augmentation de l'activité de la SOD que l'entraînement seul. En effet, comme nous l'avons vu précédemment l'entraînement n'est efficace que s'il est suffisamment intense (Miyazaki et coll, 2001, Elosua et coll. 2003), ce qui est loin d'être le cas ici. Concernant les traitements pharmacologiques, Ozcelik et coll (2005) montrent que 12 semaines d'entraînement intense avec une thérapie d'Orlistat induisent une diminution de la masse grasse et du niveau du MDA seulement dans le groupe entraîné.

Dans ces études, l'effet positif de l'entraînement semble intimement lié à l'amélioration de la composition corporelle. Ceci est confirmé par les travaux de Shin et coll. (2008), qui ne montrent aucun changement significatif de la peroxydation lipidique (MDA) ou du statut AO enzymatique (SOD, GPx) après 6 mois d'entraînement isolé (3 séances de 45 minutes de marche par semaine) chez des sujets n'ayant perdu que 3 % de leur de poids et 2 % de leur IMC. Chez les adolescents obèses, une seule étude a évalué l'effet d'un entraînement aérobie sur le SO (Kelly et coll. 2007). Malheureusement, la période d'entraînement était courte (8 semaines) et n'a pas modifié la composition corporelle n'engendrant pas à son tour de baisse d'IR et de l'inflammation et par conséquent, aucun changement du SO de repos (Kelly et coll. 2007). Toutefois, concernant le statut AO, il peut y avoir une amélioration sans amélioration de la composition corporelle. En effet, Chez des adolescents ayant un syndrome métabolique, 12 semaines d'entraînement aérobie (3 jours/ semaines, 30 minutes à 60 – 75 % de FC max) augmentent significativement l'activité de la GPx sans variation anthropométrique (rapport taille/hanche et IMC) (Ordonez et Rosety-Rodrigue 2007). Chang et coll (2004) expliquent l'amélioration de l'activité des antioxydants enzymatiques suite à 8 semaines d'entraînement (1h/jour à 20m/min, 7 jours/semaine) chez les rats Zucker diabétiques et obèses par une augmentation du niveau des ARNm et du contenu hépatique en protéines de la Mn-SOD, et de la GPx

| Auteurs  | N  | Population   | Intervention  | Marqueurs  | Résultats principaux   |
|--|----|--|---|--|--|
| <b>Adultes obèses</b>  |    |  |   |  |  |
| <b>Entraînement physique combiné à un régime alimentaire</b> |    |  |   |  |  |
| Beard et coll. 1996  | 80 | ♀, ♂ obèses<br>58 ans<br>poids : 100 kg  | 3 semaines : régime riche en carbohydrate / pauvre en lipide (< 10% lipides, 10-20 % protéines, 70-80 % glucides), 15 à 20 min de stretching, 45 min d'exercice sur ergocycle | LDLox, sérum                                       | ↓ 4 kg, ↓ LDLox (21 %) et ↑ du temps de latence LDLox (13 %). ↑ Contenu des LDL en β-carotène (46 %)   |
| Parks et coll. 1998  | 25 | ♀, ♂ en surpoids<br>38-78 ans<br>IMC : 18.9 – 46.1 kg/m <sup>2</sup>   | 12 semaines: régime contrôlé (10 % lipides, 75 % glucides) et entraînement (20 min/jour, 5 fois par semaine à 60-70 % de FCmax)   | Diènes conjuguées, temps de latence des LDL isolés | ↓ IMC (3.6 %), ↓ cholestérol, LDL et ApoB. ↑ capacité aérobie (11.5 %), ↑ contenu des β-carotène et α-tocophérol dans LDL. ↓ Niveau diènes conjuguées et ↑ temps de latence (24 %) |
| Roberts et coll. 2002  | 11 | ♂ obèses<br>38-72 ans.<br>IMC : 37,6 kg/m <sup>2</sup>   | 3 semaines : régime végétarien et marche 45-60 min/jour   | 8-epi-PGF <sub>2</sub> α, sérum                    | ↓ 4 kg, amélioration profil lipidique, ↓ glucose, ↓ l'insuline, ↓ 8-epi-PGF <sub>2</sub> α (28,5 %)  |
| Roberts et coll. 2006  | 31 | ♂ obèses<br>46-76 ans<br>IMC 33 kg/m <sup>2</sup>  | 3 semaines: régime contrôlé (12-15% lipides, 15-20% protéines, 65-70 % glucides) et 45 min/ jour sur ergocycle.   | 8-epi-PGF <sub>2</sub> α, sérum                    | ↓ poids (3.6 %), ↓ glucose, ↓ insuline, amélioration profil lipidique, ↓ CRP et ↓ 8-epi-PGF <sub>2</sub> α (35 %)  |
| Wycherley et coll. 2008                                      | 29 | ♀, ♂ en surpoids et obèses (diabète de type 2)<br>52 ans<br>IMC : 34 kg/m <sup>2</sup>                       | 12 semaines de restriction alimentaire (↓ 30 % d'apport) avec ou sans entraînement aérobie  | MDA, plasma  | Dans 2 groupes : ↓ poids, ↓ %MG, ↓ circ T, ↓ lipides, ↓ glucose, ↓ insuline, ↓ MDA   |
| <b>Entraînement physique isolé</b>                           |    |  |   |  |  |
| Park et coll. 2005   | 59 | ♀, ♂ obèses et non obèses, niveau lipide élevé et/ou hypertension<br>50-75 ans.<br>IMC :37 kg/m <sup>2</sup> | 6 mois d'entraînement en endurance à 70 % de $\dot{V}O_{2max}$ , 3 fois/semaine, 40 min/session.  | TBARS, plasma                                      | Pas de modification de composition corporelle, ↓ TBARS (19-25 %) chez tous les sujets entraînés  |
| Ozcelik et coll. 2005  | 24 | ♀, ♂ obèses<br>37-40 ans<br>IMC : 37.9-39.1 kg/m <sup>2</sup>  | 12 semaines : exercice sur ergocycle avec intensité correspondant au seuil lactique 2, 3 fois/semaine, 45 min/session<br>thérapie d'Orlistat.                                 | MDA, sérum   | ↓ IMC et ↓ masse grasse avec et sans entraînement, ↓ vitamine E (28.8 %) et A (31.7%). ↓ MDA seulement dans groupe entraîné (3.4 %)  |
| Shin et coll. 2008   | 18 | ♀ en surpoids<br>46 ans<br>IMC : 28 kg/m <sup>2</sup>  | 6 mois d'entraînement aérobie. 3 fois/semaine. 1 h/séance (45min de marche et de course)  | MDA, SOD, GPx                                      | ↓ IMC et poids. Pas de variation de MDA, SOD. ↑ GPx non significative (12%)  |
| <b>Jeunes obèses</b>   |    |  |   |  |  |
| <b>Entraînement physique</b>                                 |    |  |   |  |  |
| Kelly et coll. 2007  | 19 | ♀, ♂ obèses (10-13 ans).<br>IMC (30-32 kg/m <sup>2</sup> )   | 8 semaines d'entraînement aérobie 4 fois/ semaine. Intensité et durée augmente graduellement  | 8-epi-PGF <sub>2</sub> α, plasma                   | Pas de modification CRP, IL-6, TNF-α, adiponectine, leptine, résistine, et 8-epi-PGF <sub>2</sub> α  |

Tableau 10 : Etudes s'intéressant aux variations des marqueurs de stress oxydant suite à un entraînement physique combiné ou non à une restriction alimentaire ou un traitement médicamenteux chez les adultes et les jeunes obèses. N : nombre, ♀ : femme, ♂ : homme.

#### **2.4.2.2. Effet d'un entraînement physique sur la variation du statut pro et antioxydant en réponse à un exercice maximal chez des sujets obèses**

Chez les sujets obèses, seules 2 études ont testé l'effet d'un entraînement sur les marqueurs de SO en réponse à l'exercice aigu chez des sujets d'âge moyen et âgés.

La première réalisée par Vincent et coll. (2006b), a étudié l'effet de 6 mois d'entraînement de résistance en réponse à un test de marche triangulaire (avec une augmentation de vitesse) chez des sujets âgés (60-72 ans). Ces auteurs rapportent une diminution significative des valeurs post-exercice de peroxydation lipidique (TBARS, ROOH) suite à la période d'entraînement chez les sujets obèses. De plus ces valeurs post-exercice sont corrélées à la perte de masse grasse.

La deuxième étude réalisée par Shin et coll. (2008) a examiné l'effet de 6 mois d'entraînement aérobic de marche et de course sur le statut pro et antioxydant en réponse à un exercice sous-maximal (60 et 80 %  $\dot{V}O_2$ max), chez des sujets d'âge moyen (46 ans). L'augmentation du MDA post-exercice (80 %  $\dot{V}O_2$ max) observée avant l'entraînement disparaît après la période d'entraînement. Ces changements bénéfiques sont associés à une amélioration du statut AO. En effet, avant l'entraînement, la SOD diminuait en réponse à l'exercice à 60 et 80 %  $\dot{V}O_2$ max, alors qu'après entraînement elle augmente en réponse à l'exercice à 60 %  $\dot{V}O_2$ max et ne varie pas après l'exercice à 80 %  $\dot{V}O_2$ max. De plus, même si l'activité de la GPx ne varie pas en réponse à l'exercice ni avant ni après l'entraînement, la valeur post-exercice en réponse à l'entraînement est significativement supérieure comparée à celle mesurée avant l'entraînement. Toutes ces améliorations sont associées à une diminution du poids et de l'IMC ainsi qu'à une amélioration de la capacité aérobic. De plus, ces améliorations sont apparues en réponse à l'exercice malgré l'absence d'amélioration du statut AO ou de la peroxydation lipidique au repos.



Contrairement à l'exercice isolé exhaustif, l'exercice chronique (ou entraînement) semble agir comme un « antioxydant » en aidant l'organisme à résister à l'agression des EROs que ce soit au repos ou en réponse à l'exercice.

Concernant les effets de l'entraînement aérobic sur le SO de repos, contrairement à l'animal, toutes les études chez l'Homme ne sont pas univoques. Malgré tout, la plupart des études montrent que l'entraînement aérobic modéré induit une diminution des marqueurs de l'oxydation lipides et des acides nucléiques ainsi qu'une augmentation du statut AO enzymatique. Par contre, les données concernant les AO vitaminiques sont plus contradictoires en raison des apports alimentaires rarement évoqués.

En réponse à l'exercice, la plupart des études vont dans le sens d'une amélioration de la résistance de l'organisme au SO induit par l'exercice aigu. Cette adaptation (une amélioration du statut AO enzymatique associée à une diminution du SO) est proportionnelle à l'intensité de l'entraînement.

L'entraînement anaérobic, malgré le peu d'études qui existent, semble aussi avoir un effet bénéfique sur le SO au repos et en réponse à l'exercice.

Dans la population obèse, rares sont les études qui traitent de l'effet de l'entraînement sans restrictions alimentaires. Les études montrent que pour les entraînements isolés ou combinés à un régime alimentaire, l'amélioration de la composition corporelle notamment de la masse grasse semble être nécessaire pour une amélioration des marqueurs de SO que ce soit au repos et en réponse à un exercice.

L'entraînement étant constitué d'une répétition d'exercices isolés, ces effets bénéfiques apparaissent parfois en réponse à ce stress (exercice) plutôt qu'au repos.



## Résumé du chapitre 2:

Le stress oxydant (SO) résulte d'un déséquilibre de la balance pro et antioxydante en faveur des premiers. Lorsque le système AO est dépassé, les EROs en excès attaquent les différents constituants cellulaires (lipides, protéines, acide nucléiques).

Les principaux mécanismes conduisant à la production d'EROs sont la respiration cellulaire, le phénomène d'ischémie-reperfusion et l'inflammation. Chez les sujets obèses le SO supérieur s'explique en partie par l'aggravation de ces différents mécanismes auxquels s'ajoutent d'autres paramètres liés à leur statut pondéral comme l'augmentation de la disponibilité des lipides susceptibles d'être oxydés (lipides alimentaires, circulants ou tissulaires), l'hyperglycémie, l'hyperleptinémie, les cellules endothéliales et l'affaiblissement du statut AO.

Comme pour les sujets sains, le SO des sujets obèses est amplifié lors de l'exercice physique. Les mécanismes à la base de cette augmentation sont la surconsommation de l'oxygène, la suractivation de la XO, la grande disponibilité de lipides tissulaires et circulantes augmentant ainsi les cibles d'oxydation à l'exercice) et le faible statut AO (diminuant la défense de l'organisme contre les EROs générés à l'exercice).

L'entraînement aérobie est connu pour agir comme un antioxydant en augmentant la résistance de l'organisme au SO que ce soit au repos ou en réponse à l'exercice en diminuant les marqueurs d'oxydation et en augmentant le contenu en AO enzymatiques. Dans la population obèse, malgré le peu d'études qui existent, la plupart attestent d'un effet positif de l'entraînement sur les marqueurs de SO au repos et en réponse à un exercice aigu seulement si la composition corporelle s'améliore.





## **BUTS ET ORIENTATION DU TRAVAIL**

---



## **BUTS ET ORIENTATION DU TRAVAIL**

Depuis 1997, l'obésité est considérée comme une maladie chronique. Elle constitue un problème de santé publique qui touche la plupart des pays du monde, que ce soient les pays les plus développés ou ceux en voie de développement (Molarius et coll. 1999, James et coll. 2004, Haslam et Jammes 2005, Ezzati et coll., 2002). Cette épidémie devient de plus en plus inquiétante car elle touche non seulement les adultes mais frappe également les jeunes, augmentant le risque de complications métaboliques et des maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. De nombreuses études ont été menées un peu partout dans le monde, d'une part pour mieux comprendre les causes de cette épidémie chez les jeunes et d'autre part pour tenter de prévenir ou d'enrayer le développement de l'obésité dans cette population (Whitaker et coll. 1997, Frisanko 2000, Beaglehole 2004, Shrewsbury et Wardle 2008, Chakar et Salameh 2006, Agras et Mascola 2005, Rennie et coll. 2005, Sallis et coll. 2000, Kimm et coll. 2002). A cela s'ajoute la mise en place de différentes thérapies visant à trouver le traitement le plus adapté pour une perte de poids à long terme mais aussi pour améliorer le statut métabolique et hormonal évitant ainsi des complications ultérieures.

L'obésité commune s'explique bien évidemment par un déséquilibre de la balance énergétique (apports énergétiques supérieurs aux dépenses). Chez les adolescents, il semblerait que les comportements sédentaires adoptés par ces derniers, associés à une diminution drastique de l'activité physique (surtout chez les filles) soient tout aussi importants que les modifications du comportement alimentaire (Deheeger et coll. 1997, Sallis et coll. 1993, Kimm et coll. 2002, Thompson et coll. 2003). A cela s'ajoutent chez la fille, l'imprégnation hormonale, les dérèglements hormonaux subis par l'organisme lors de la puberté qui favorisent encore plus la prise de masse grasse et l'insulino-résistance (Lovejoy 1998, Mayes et Watson 2004, Travers et coll. 1995).

Des études réalisées dans des pays développés indiquent que le stockage de ce surplus d'énergie varie en fonction d'autres facteurs ou déterminants comme le génotype de l'individu, certains facteurs intra-utérins, l'allaitement maternel, le statut pondéral des parents... (Frisancho 2000, eaglehole 2004, Shrewsbary et Wardle 2008, Chakar et Salameh 2006, Agras et Mascola 2005, Rennie et coll. 2005, Sallis et coll. 2000, Kimm et coll. 2002). Par contre, dans les pays en voie de développement, peu de données existent sur les déterminants de l'obésité.

Le Liban est un pays en voie de développement. Il n'est pas épargné par ce fléau. Les deux seules études épidémiologiques réalisées dans ce pays montrent que les garçons sont plus sévèrement touchés par l'obésité (environ 2.5 fois plus) que les filles (Sibai et coll. 2003 ; Shaker et Salameh 2006) et qu'en trois ans, l'obésité a fortement progressé dans les deux sexes. Malheureusement, elles ne donnent aucun indice sur les déterminants de cette obésité juvénile. C'est pourquoi, dans la première partie de ce travail, nous nous sommes intéressés à dresser un état des lieux du surpoids et de l'obésité dans la population adolescente Libanaise et nous avons tenté d'en trouver les principaux déterminants.

Parmi les stratégies de prévention et de traitement de l'obésité, l'activité physique semble être la meilleure méthode à l'adolescence pour améliorer et maintenir la composition corporelle mais aussi pour améliorer le profil lipidique et le statut métabolique et hormonal (Kelly et coll. 2007, Rector et coll. 2007, Kondo et coll. 2006). C'est pourquoi nous avons opté pour un entraînement aérobic pluridisciplinaire chez des adolescentes obèses. Dans la suite de notre travail, nous ne nous sommes pas seulement centrés sur les effets d'un entraînement sur la composition corporelle car de nombreux travaux portent sur ce thème, mais nous nous sommes intéressés à étudier ses effets sur le stress oxydant de repos et en réponse à l'exercice chez la jeune fille. En effet, le SO est connu pour être fortement relié aux dérèglements métaboliques et hormonaux liés à l'obésité (augmentation des lipides circulants, insulino-résistance, inflammation chronique...) (Olusi et coll. 2002, Van Gaal et coll. 1998, Davi et coll. 2002). Plusieurs études montrent que les sujets obèses présentent un stress oxydant supérieur (peroxydation lipidique plus élevée, diminution de l'activité des AO enzymatiques) comparé à leurs homologues non-obèses, que ce soit au repos et en réponse à l'exercice (Van Gaal et coll. 1998, Olusi et coll. 2002, Vincent et coll. 2004, Vincent et coll. 2005). Dans ces études, le SO post-exercice majoré chez les sujets obèses est essentiellement expliqué par la masse grasse supérieure (entraînant plus de lipides circulants et de lipides membranaires, cibles des EROs), une intensité et une durée d'exercice plus importantes, une surconsommation d'oxygène ainsi qu'une diminution du statut antioxydant. Aucune allusion n'est faite à l'inflammation et l'IR, deux paramètres contemporains de la puberté chez les jeunes filles et bien connus pour majorer le SO de repos. Nous faisons l'hypothèse que ces deux facteurs contribuent à exacerber le SO post-exercice dans cette population. Cette

hypothèse a fait l'objet de notre deuxième étude dans laquelle nous avons comparé le statut sanguin pro (F2-IsoPs, ROOH, LDLox, GSH/GSSG) et antioxydant ( $\alpha$ -tocophérol, vitamine C,  $\beta$ -carotène, GPx, SOD) de 17 jeunes filles non-obèses à 29 jeunes filles en surpoids et obèses au repos et en réponse à un exercice maximal exhaustif sur ergocycle. Comme attendu, les jeunes filles en surpoids présentent un SO supérieur à celui des jeunes filles non-obèses. Les quelques corrélations notées entre le SO post-exercice et l'IR et l'inflammation basales nous permettent d'affirmer que ces deux facteurs majorent le risque de SO à l'exercice chez les jeunes filles en surpoids ou obèses. Toutefois, nous avons démontré la surconsommation d'oxygène à l'exercice dans cette population joue un rôle encore plus important que les deux paramètres précédemment cités. La surconsommation d'oxygène peut être expliquée par une masse maigre sensiblement plus importante et surtout par un mauvais rendement et donc un coût énergétique plus élevé chez les sujets en surpoids ou obèses.

Chez les sujets sains, l'entraînement aérobie améliore le SO au repos (Yagi, 1992 ; Elosua et coll. 2003, Sanchez-Quesada et coll. 1997, Lukaski et coll., 1990 ; Marzatico et coll., 1997) et en réponse à un exercice aigu (Rahnama et coll. 2007, Miyazaki et coll. 2001, Elosua et coll. 2003). Chez les sujets obèses, les études qui traitent de l'effet de l'entraînement isolé, c'est-à-dire sans restriction alimentaire associée, sont rares, surtout dans la population adolescente. Au repos, les études qui existent chez l'adolescent ne montrent pas de diminution de SO (Kelly et coll. 2007). En réponse à l'exercice aigu, deux études ont été menées chez des femmes post-ménauposées. Elles mettent en évidence des effets bénéfiques de l'entraînement en résistance et en endurance (aérobie) sur le SO post-exercice (Vincent et coll. 2006, Shin et coll. 2008). Malheureusement, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à notre population en raison d'un âge et d'une imprégnation hormonale totalement différents. Or, ces deux facteurs sont connus pour moduler le SO. Il importe donc de préciser les effets d'un entraînement isolé dans cette population spécifique. Nous faisons l'hypothèse qu'un entraînement isolé (non associé à une restriction alimentaire) chez des adolescentes obèses diminue le SO post-exercice. Ceci fait l'objet de notre troisième étude.



## **PUBLICATIONS**

### Etude n°1

**H. Youssef**, M. Zind, C. Groussard, A. Fazaa, C. Jacob, E. Moussa, P. Delamarche, A. Gratas-Delamarche. Overweight and obesity among Lebanese adolescents: prevalence and related factors. (soumis)

### Etude n°2

**H. Youssef**, C. Groussard, J. Pincemail, E. Moussa, M. Zind, S. Lemoine, D. Jean-Olivier, J. Cillard, P. Delamarche, A. Gratas-Delamarche. Post-exercise oxidative stress in overweight adolescent girls: implication of basal insulin-resistance and inflammation exacerbate. *International Journal of Obesity*. 2009 ; 33 : 447–455.

### Etude n°3

**H. Youssef**, C. Groussard, S. Lemoine-Morel, J. Pincemail, J. Cillard, C. Jacob, JC. Pineau, JO Defraigne , P. Delamarche, A. Gratas-Delamarche. 3-months multivariate aerobic training attenuate exercise-induced lipid peroxidation and inflammation in overweight adolescent girls. (Soumis).





## **ETUDE N°1 :**

### **OBESITE DE L'ADOLESCENT LIBANAIS : PREVALENCE ET FACTEURS ASSOCIES**

De nos jours, l'obésité est devenue l'un des problèmes de santé publique les plus répandus et prend beaucoup d'ampleur au niveau mondial puisque cette épidémie touche de plus en plus les jeunes et rares sont les pays qui en sont épargnés. En effet, l'obésité à l'adolescence augmente de façon alarmante dans le monde entier et elle entraîne des complications métaboliques et cardiovasculaires à l'âge adulte (Whitaker et coll. 1997).

Les principales causes de cette obésité juvénile sont les désordres alimentaires, l'augmentation des comportements sédentaires et la diminution de l'activité physique (Stevens et coll. 2007, Rennie et coll. 2005). Toutefois, différents paramètres peuvent aussi y contribuer comme des paramètres liés à l'enfance et aux parents... (Céli et coll. 2003) (Must et coll. 2007, Rey-lopez et coll. 2008). De plus, l'obésité ayant un impact négatif sur l'estime de soi et la qualité de vie des adolescents, elle les entraîne dans un cercle vicieux qui majore le risque de prise de poids et de masse grasse (Doyle et coll. 2007).

Au Liban, les études montrent que la prévalence du surpoids et de l'obésité a augmenté de 1.5 fois en cinq ans (Sibai et coll. 2003, Shakar et Salameh 2006). Concernant les causes, le seul paramètre évoqué est une pratique physique plus faible chez les adolescents obèses comparés aux non-obèses. Aucune étude ne s'est intéressée aux autres causes et aux principaux déterminants de l'obésité dans cette population.

L'objectif de cette étude est d'une part de faire un état des lieux de l'obésité des adolescents au Liban et d'autre part d'identifier les paramètres liés aux habitudes de vie et au milieu (familial, socio-économique et socio-professionnel) qui sont à la base de l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans cette population. Dans ce but, différents questionnaires ont été distribués à 1000 sujets dans des écoles privées et publiques de différentes régions libanaises (population rurale et urbaine) portant sur le mode de vie, les habitudes sédentaires et alimentaires des adolescents ainsi que sur des paramètres en relation avec leur enfance et leurs parents (Annexe A). De plus le niveau d'activité physique (Annexe

B) et la qualité de vie (Annexe C) ont également été évalués par des questionnaires validés (Deheeger et coll. 1997, Varni et coll. 1999).

Cette étude montre que 17.1 % des adolescents libanais sont en surpoids et 4.5 % sont obèses. De plus, la prévalence du surpoids et d'obésité est supérieure chez les garçons par rapport aux filles (23 vs 12.7 % et 8.1 vs 1.8 % respectivement).

Les adolescents en surpoids et obèses présentent plus de facteurs de risques liés à l'obésité comparés aux adolescents normo-pondérés (poids à la naissance, à 5 et 10 ans plus élevés, durée d'allaitement plus longue, gain de poids à la puberté plus important, saut de petit déjeuner et repas pris au fast-food plus fréquents, temps passé à l'ordinateur supérieur, temps de sommeil inférieur, activité physique moindre, parents obèses). Contrairement aux pays industrialisés l'obésité est plus importante dans les catégories socio-économiques et socio-professionnelles élevées.

Les régressions multiples, montrent que cette obésité est principalement liée au statut pondéral pendant l'enfance (10 ans), au gain de poids à la puberté, à la déstructuration du comportement alimentaire, aux paramètres liés à la famille (niveau professionnel et IMC de la mère, frères et sœurs obèses) et à l'allaitement.

Concernant les différences intersexes, même si les garçons pratiquent plus d'activité physique, leur obésité s'explique par des problèmes comportementaux plus importants (déstructuration du comportement alimentaire, habitudes sédentaires...). Chez les filles, l'obésité dépend davantage des caractéristiques familiales (obésité des parents et celle des frères et sœurs).

En conclusion, même si la prévalence de l'obésité au Liban est inférieure à celle de la plupart des pays orientaux et occidentaux, la prévalence de surpoids ainsi que les désordres comportementaux chez ces adolescents les exposent à des complications sous-jacentes dans un futur proche.

**Title**

Overweight and obesity among Lebanese adolescents: prevalence and related factors

**Running title:**

Related parameters to Lebanese adolescent's obesity

**Authors**

Hala Youssef<sup>1</sup>, Carole Groussard<sup>1</sup>, Marguerite Zind<sup>2</sup>, Abdallah Fazah<sup>2</sup>, Christophe Jacob<sup>2</sup>, Thierry Marivain<sup>3</sup>, Arlette Gratas-Delamarche<sup>1</sup>.

1- Laboratory « Mouvement Sport Santé » (EA1274). University of Rennes 2, ENS Cachan. UFR-APS. Charles Tillon Avenue, CS 24414, 35044 Rennes Cedex, France.

2- Laboratory « Physiologie et de Biomécanique de la Performance Motrice ». University of Balamand. P.O.BOX 100 Tripoli, Liban.

3- Laboratory of Experimental Psychology (EA 1285). University of Rennes 2. Place du Recteur Henri Le Moal, 35043 Rennes Cedex, France.

**Correspondence:**

Hala Youssef

Laboratory « Mouvement Sport Santé » (EA1274). University of Rennes 2, ENS Cachan. UFR-APS. Avenue Charles Tillon CS 24414, 35044 Rennes Cedex, France.

Tel: 00 (33) (0) 2 99 14 17 75

Fax: 00 (33) (0) 2 99 14 17 74

e-mail: [hala.youssef@gmail.com](mailto:hala.youssef@gmail.com)

## **ABSTRACT**

**Objective:** To investigate the determinants of adolescence overweight and obesity.

**Design, subjects, and assessments:** A cross-sectional study of 1000 Lebanese adolescents (14-19 years old) was performed to collect : a) weight and height to calculate overweight and obesity prevalence; b) obesity-related factors: birth, 5, and 10 years old weights, feeding pattern, only child or firstborn status, puberty characteristics, life style (nutrition, sedentary behaviors and physical activity), school grades, family obesity, obesity-related diseases, place of residence, socio-economic and professional status of parents.

**Results:** The prevalence of overweight and obesity was 17.1% and 4.5 % respectively. Multiple regressions showed that puberty obesity, nutritional mistakes, family obesity and status, and childhood feeding pattern are consecutively the major contributors in adolescent's obesity. Contrary to industrialized countries, overweight and obese Lebanese adolescents belonged to high socioeconomic class and practiced more leisure physical activity.

This paradox is more pronounced in boys. Indeed, boys who belong to higher socioeconomic status compared with girls were more affected by fatness than girls (overweight: 23% vs 12.7% and obesity: 8.1% vs 1.8% respectively), especially because of their higher behavioral obesity-related parameters (nutritional mistakes, sedentary behavior) despite a higher leisure physical activity. Inversely, the girl's obesity was more associated to family's obesity than behavioral disorders.

**Conclusion:** Adolescent's obesity was related to many behavioral disorders especially in boys. Surprisingly, obese adolescents belong to high social status and are numerous to participate to leisure activities. However, this physical practice is not sufficient to overcome their excessive sedentary behavior and nutritional mistakes.

**Keywords:** Obesity prevalence, obesity determinants, adolescence, Lebanon.

## **INTRODUCTION**

Obesity and overweight epidemic in adolescents are reaching important proportions in whole world and takes a large interest in the world health research. Indeed, it is well known that 70-80 % of obese adolescents will remain obese at adult age increasing morbidity risk (1). Moreover, adolescence is a vulnerable period including puberty, where many metabolic, hormonal, psychological and behavioral disorders promote weight and fat gain (2).

The causes and effects of adolescent's obesity have been largely discussed. Indeed, it is well known that obesity is mainly affected by behavioral determinants including reduction in physical activity (especially in girls), (3-5) and alimentary disorders (6,7). Besides this imbalance between energy intake and expenditure, several parameters could contribute in adolescent's obesity as disorders related to puberty period and sedentary behaviors (8-11), familial factors (family's obesity, first born or only child) (12-13), childhood characteristics (birth weight, feeding patterns) (12,14,15) and socio-economic status (parent's educational level, economic status or socio-professional level) (12,13,16).

In addition to the physiological deleterious effects of adolescence obesity (metabolic, hormonal, orthopedic, cardiovascular...), the deterioration in quality of life and self estimate could introduce adolescents into a vicious circle leading to a weight gain (17, 18).

The adolescent's obesity epidemic is not exclusive for industrialized country but its also increasing at a screaming pace in many developing countries (19). Lebanon is one of those countries where overweight and obesity in youth are increasing in an alarming way. The first epidemiological study was performed in 2003 by Sibai et al. (2003) (20). Those authors reported that between 10 and 19 years, 14.3 % and 7.7 % of boys and 18.8 % and 2.9 % of girls were respectively overweight and obese. These results were confirmed lately by Chakar and Salameh (2006) (21) who found a 2.5 times higher prevalence of obesity in boys compared with girls.

In Lebanon, there is a lack in data concerning obesity-related parameters especially in adolescent population (22).

Since the causes of obesity in Lebanese adolescents are not defined and could be totally different from developing or surrounding countries, we propose to identify some behavioral disorders which could contribute in adolescence obesity in this population.

## **METHODS**

### **Subjects**

To carry out this study, 1000 adolescents aged between 14 and 18 years were randomly selected from public and private schools across most regions in the country (2 in Beirut, 2 in Mount Lebanon, 4 in North Lebanon)

### **Questionnaires**

Data were collected between October 2004 and June 2005. The questionnaire was given to the subjects for one week because parents support was requested for some informations concerning themselves and the subject's childhood. This questionnaire consisted on three parts survey that enabled us to collect as much information as possible in three fields relating to obesity; general informations concerning the subjects and their parents, physical activity and quality of life assessments. All procedures used in this research have been approved by the Ethics committee of the University of Balamand north Lebanon.

The first part of the questionnaire consisted on individual informations (age, class, sex, address), anthropometrical characteristics (weight, height), childhood characteristics (weight at birth, at 5 years and 10 years old, baby's feeding patterns, childhood activity), puberty (pubescent or not, menarche age and regularity of menstrual cycle in girls, estimated weight gain at puberty, physical activity cessation at puberty), health (obesity related disease), family obesity and status (parents' BMI and obesity-related chronic diseases, having obese brothers or sisters, number of family children, being a first born or an only child), lifestyle [imbalanced diet (breakfast and fast-food consumption frequencies), TV viewing, TV in bedroom, computer using, personal computer, hours of sleeping and sitting, personal car), activities (physical activity in school and leisure activity)], place of residence (urban or rural), socio-economic status (number of cars by family, parent's salaries, education level and socio-professional level). The parent's socio-professional levels were defined in reference to the criteria defined by INSEE (Institut National de la Statistique et des Études Économiques, France) ranged from 1 to 6, 1 being the highest socio-professional level.

The second and the third parts of the questionnaire consisted respectively on validated physical activity questionnaire (23) and quality of life (PedsQL 4.0) (24). These questionnaires were proposed in their original language, since all subjects were Francophone. Subjects were also assisted by our team while answering.

The score for physical activity was calculated as MET (metabolic equivalent task) expressed by hour per week, based on the data of Ainsworth et al. (1993) (25) (score = intensity × duration × frequency). The PedsQL 4.0 Generic core scales was used to evaluate the quality of life of adolescents. The 23-item PedsQL 4.0 scales encompassed: 1) physical functioning, 2) emotional functioning, 3) social functioning and 4) school functioning. The instructions ask how much of a problem each item has been during the past 1 month. Higher scores indicated better quality of life.

### **Statistical analysis**

After the determination of BMI values ( $BMI = \text{Weight [kg]} / \text{Height}^2 \text{ [m]}$ ), depending on age and gender, the subjects were stratified into three groups: normal-weight, overweight and obese based on the criteria proposed by Cole et al. (2000) (26). Data entry and analysis were performed on SPSS statistical software, version 16.0. Values were expressed in mean ± SD or in prevalence rates (%). Anova one way and Chi-squared ( $\chi^2$ ) tests were used to compare the prevalence and frequencies within age and categories groups and between boys and girls. Pearson correlations were used to correlate adolescent's BMI to the different obesity related parameters. Linear and multiple regressions were used to estimate the contributions of different parameters into adolescents BMI variation.

## RESULTS

### Obesity prevalence

This study included 1000 Lebanese adolescents, 569 (56.9%) girls and 431 (43.1%) boys, aged from 14 to 18 years old. The prevalence of overweight and obesity subdivided by sex and age and calculated according to Cole et al (2000) criteria, are reported in Table 1. In the total population, 17.1% were overweight and 4.5 % were obese.

In the overall population and in both genders, no differences were detected in the prevalence of overweight and obesity with increase in age. However, for all ages except at 14 years old, the prevalence of overweight and obesity was higher in boys compared to girls (23 vs 12.7 % and 8.1 vs 1.8 % respectively) ( $\chi^2 = 44.5$ ,  $df = 2$ ,  $p < 10^{-4}$ ) [at 15 years old ( $\chi^2 = 16.52$ ,  $df = 2$ ,  $p < 10^{-4}$ ) at 16 years old ( $\chi^2 = 17.65$ ,  $df = 2$ ,  $p < 10^{-4}$ ), at 17 years old ( $\chi^2 = 8.17$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.01$ ), and at 18 years old ( $\chi^2 = 9.83$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.07$ )].

### Childhood and puberty characteristics

Table 2 reports the childhood and puberty related parameters in the 3 categories of weight. These parameters are the birth, 5 years old and 10 years old weights, baby's feeding patterns, childhood activity, pubescent or not, menarche age and regularity in girls, weight gain at puberty period and physical activity cessation.

#### *Childhood characteristics*

At birth, 5 and 10 years old, overweight and obese adolescents were heavier compared with the normal weight adolescents (at birth :  $p = 0.002$  and  $p = 0.03$  respectively; at 5 and 10 years old:  $p < 10^{-4}$ ). Moreover, adolescent's BMI were correlated to birth, 5 years old and 10 years old weights ( $r = 0.2$ ,  $0.4$  and  $0.5$  respectively,  $p < 0.01$ ). Concerning intersex comparison, only in normal weight category, birth weight was higher in boys compared with to girls ( $3.3 \pm 0.7$  vs  $3.1 \pm 0.7$ ) ( $p = 0.0003$ ).



The percentage of breastfed adolescents was higher in overweight and obese participants compared with normal weight ones ( $\chi^2 = 10.74$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.005$ ). Moreover, the percentage of adolescents who had being breastfed for a period exceeding 9 months ( $\chi^2 = 14.78$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.005$ ) and 12 months ( $\chi^2 = 16.07$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.003$ ) was also higher in overweight and obese adolescents compared with normal weight adolescents. However, no difference was shown between boys and girls.

In addition, childhood activity was not different between the different weight categories nor between genders.

### *Puberty characteristics*

The puberty status was not different between categories, whereas, the percentage of pubescent girls was significantly higher compared with boys (98 % vs 79.7%) specifically in normal weight and overweight categories ( $p < 10^{-4}$ ). Moreover, overweight and obese adolescent girls had an earlier menarche compared with normal weight adolescents ( $p = 0.005$ ) but the regularity of menstrual cycle was not different between weight categories ( $\chi^2 = 0.67$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.71$ ).

The percentage of subjects who estimated having a weight gain during puberty was higher in overweight and obese adolescents compared with the normal weight adolescents ( $\chi^2 = 25.64$ ,  $df = 2$ ,  $p < 10^{-4}$ ), and the estimated weight gain (kg) increased with the increased weight categories ( $p < 10^{-4}$ ). This weight gain was correlated to the adolescent's BMI ( $r = 0.32$ ,  $p < 0.05$ ). Moreover, boys estimated to gain more weight (kg) during puberty than girls ( $3.6 \pm 6.5$  vs  $2.5 \pm 3.8$ ) ( $p = 0.02$ ).

The percentage of adolescents ceasing physical activity at puberty tended to be higher in obese compared with the normal weight subjects (19% vs 13.2%) and in girls compared with boys (52.7 % vs 47.3 %), but these differences were not significant.

## Family obesity and status, place of residence and socio-economic status and socio-professional level

Table 3 reports the family obesity and status, the place of residence, the socio-economic status and the socio-professional level related parameters in adolescents over the 3 categories of weight.

### *Family obesity and status*

The father's BMI was higher in obese ( $p = 0.001$ ) and overweight adolescents ( $p = 0.002$ ) compared with normal weight adolescents and the mother's BMI increased with adolescent's weight categories ( $p < 10^{-4}$ ). Moreover, the prevalence of overweight and obese adolescents increased when both parents were overweight ( $\chi^2 = 43.63$ ,  $df = 2$ ,  $p < 10^{-4}$ ) or obese ( $\chi^2 = 16.65$ ,  $df = 2$ ,  $p < 10^{-4}$ ) and the adolescent's BMI was correlated to father's and mother's BMI ( $r = 0.22$  and  $0.22$  respectively,  $p < 0.01$ ). Genders comparison revealed that in overweight and obese adolescents, mother's BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was higher in girls compared with boys (in overweight adolescents:  $27.85 \pm 4.6$  vs  $25.04 \pm 3.86$  and in obese adolescents:  $31.12 \pm 4.68$  vs  $27.40 \pm 6.45$ ).

Overweight and obese adolescents had more parents who suffered from some obesity related diseases but the difference between groups was not significant. However, the percentage of adolescents possessing an overweight brother or sister increased with weight categories ( $\chi^2 = 32.29$ ,  $df = 2$ ,  $p < 10^{-4}$ ). Intersex comparison showed that 70% of obese girls parents *versus* only 18.8% of obese boys parents suffered from obesity related diseases ( $\chi^2 = 9.364$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.002$ ) and 51.5 % of overweight girls *versus* 29.5% of overweight boys had overweight brothers or sisters ( $\chi^2 = 7.74$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.005$ ).

Family status like being the first born or the only child, the birth order (first, middle and last) in the family and the number of family children were not different between weight categories. The only difference was between genders concerning the number of children in one family which is higher in obese girls than in obese boys ( $4.66 \pm 1.32$  vs  $3.29 \pm 1.20$ ;  $p = 0.01$ ).

### *Place of residence*

The prevalence of obesity was not different between place of residence (urban and rural), the region of residence (north Lebanon, Beirut, Mount Lebanon) (data not shown) and between categories.

### *Socio-economic status and socio-professional levels*

Concerning the socio-economic status, the parent's salary (US dollars) was higher in overweight and obese adolescents compared with normal weight ones ( $p = 0.01$ ). Moreover, obese adolescents' families possessed significantly more cars than overweight ( $p = 0.001$ ) and normal weight adolescents ( $p = 0.001$ ). With respect to education level, the percentage of parents having a university degree was also higher in obese adolescents compared with normal weight and overweight adolescents ( $\chi^2 = 7.53$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.02$ ).

Concerning gender comparison, the parent's salary (US dollars) was higher in overweight boys than overweight girls ( $2192 \pm 2639$  vs  $1337 \pm 871.35$ ;  $p = 0.04$ ) and overweight boys families possessed more cars than girls' ones ( $1.8 \pm 1.1$  vs  $1.4 \pm 0.9$ ;  $p = 0.003$ ). Moreover, the percentage of parents having a university degree is higher in obese boys (46.7 %) compared with obese girls (10 %) ( $\chi^2 = 4.30$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.03$ ).

Concerning father's socio-professional level, the % of obese and overweight adolescents was higher in the first four levels (1 to 4) and lower in the last 2 levels (5 and 6) compared with the normal weight adolescents ( $\chi^2 = 75.99$ ,  $df = 10$ ,  $p < 10^{-4}$ ). Only 39.1% of mothers versus 97 % of fathers were working, but similarly to fathers significant intergroup differences existed in mother socio-professional levels ( $\chi^2 = 54.12$ ,  $df = 10$ ,  $p < 10^{-4}$ ) (data not shown). Moreover, increasing adolescent's BMI was correlated to increasing in both father's and mother's socio-professional levels ( $r = 0.2$  and  $0.3$  respectively,  $p < 0.01$ ).

### **Life style: nutrition, sedentary behaviors and physical activity**

Life style parameters including nutrition habits, sedentary behaviors and physical activity related parameters in adolescents are described in table 4.

### *Nutrition habits*

8.3 % and 11.4 % of overweight and obese adolescents *versus* 7.2 % of normal weight adolescents skipped the breakfast meal, but this difference was not significant. However, overweight and obese adolescents consumed more frequently fast-food (time/week) compared with normal weight adolescents ( $p = 0.03$ ). Moreover, there was more overweight and obese adolescents who estimated having an imbalanced diet compared with normal weight adolescents ( $\chi^2 = 53.08$ ,  $df = 2$ ,  $p < 10^{-4}$ )

Concerning the intersex comparison, the percentage of adolescents who never took breakfast was higher in boys compared with girls (9.6 % *vs* 6.4 %) ( $\chi^2 = 19.24$ ,  $df = 2$ ,  $p < 10^{-4}$ ) and boys also consumed more frequently fast-food (time/week) compared with girls ( $2.77 \pm 1.53$  *vs*  $1.79 \pm 1.35$ ) ( $p < 10^{-4}$ ). However, the percentage of adolescents who estimated having an imbalanced diet was higher in girls compared with boys (58.7 *vs* 52.2) ( $\chi^2 = 4.36$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.03$ )

### *Sedentary behaviors and physical activity*

Concerning sedentary behaviors, obese adolescents spent more time using computer ( $p = 0.042$ ) and slept less than normal weight adolescents ( $p = 0.05$ ). Other parameters concerning television, cars and sitting hours per day were not different between categories.

Gender comparison revealed that the percentage of boys who possessed a television in their room (41.8 % *vs* 26.7 %;  $\chi^2 = 25.13$ ,  $df = 1$ ,  $p < 10^{-4}$ ), a personal computer (88.6 % *vs* 74.1 %;  $\chi^2 = 32.34$ ,  $df = 1$ ,  $p < 10^{-4}$ ), and a personal car (7.1 % *vs* 2.5 %;  $\chi^2 = 12.20$ ,  $df = 1$ ,  $p < 10^{-4}$ ) was higher than girls. Moreover, boys spent more time watching television (hour/day) ( $4.20 \pm 1.98$  *vs*  $3.78 \pm 1.99$ ;  $p = 0.001$ ) and using computer (hour/day) ( $2.3 \pm 1.6$  *vs*  $1.4 \pm 1.4$ ;  $p < 10^{-4}$ ) compared with girls.

Concerning physical activity, overweight subjects practiced lesser leisure activities compared with normal-weight and obese adolescents ( $\chi^2 = 5.91$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.05$ ). However, neither the percentage of subjects participating to the school physical activity session nor the total weekly score of physical activity or club organized activities (evaluated by the validated questionnaire) were different between groups.

Surprisingly, the percentage of boys who practiced leisure activities was higher than girls (51.2 % vs 35.7%;  $\chi^2 = 23.44$ ,  $df = 1$ ,  $p < 10^{-4}$ ). Moreover, boys had higher score of total physical ( $\text{kcal.kg}^{-1}.\text{wk}^{-1}$ ) ( $43.9 \pm 45.3$  vs  $30.9 \pm 30.0$ ;  $p < 10^{-4}$ ) and of club organized activities ( $\text{kcal.kg}^{-1}.\text{wk}^{-1}$ ) ( $13.9 \pm 29.1$  vs  $4.1 \pm 11.8$ ;  $p < 10^{-4}$ ) compared with girls.

### **The impact of obesity on health, school performance and quality of life**

The impact of obesity on adolescents' health, school performance and quality of life are reported in table 5. No differences were detected between weight categories or between genders concerning the percentage of adolescents suffering from obesity related diseases. Only, the school grade was lower in obese compared to normal weight adolescents ( $p < 10^{-4}$ ). Moreover, normal-weight boys had lower school grade compared to girls (points/20) ( $12.9 \pm 2.1$  vs  $13.4 \pm 2.1$ ) ( $p = 0.006$ ).

With respect to total quality of life and its different related functioning, there were no differences between groups, whereas, physical functioning, emotional functioning and total quality of life score were higher in boys compared to girls in normal weight ( $p < 10^{-4}$ ) and overweight ( $p < 10^{-4}$ ) categories. In normal weight category: physical functioning (boys:  $84.4 \% \pm 13.4$  vs girls:  $78.6 \% \pm 14.1$ ), emotional functioning (boys:  $69.2 \% \pm 16.1$  vs girls:  $58.1 \% \pm 17.4$ ), total score (boys:  $78.9 \% \pm 9.7$  vs girls:  $74.5 \% \pm 9.9$ ), and in overweight category: physical functioning (boys:  $83 \% \pm 13.5$  vs girls:  $72.7 \% \pm 14.4$ ), emotional functioning (boys:  $68.7 \% \pm 16.5$  vs girls:  $53.9 \% \pm 16.6$ ), total score (boys:  $78.9 \% \pm 9.3$  vs girls:  $71.1 \% \pm 9.4$ ).

### **Regression analysis**

Tables 6 and 7 reported respectively the linear and multiple regressions for several parameters contribution in adolescence obesity using the BMI as independent factor. Table 6 showed that childhood and puberty characteristics contributed in 22% ( $R^2 = 0.22$ ,  $F = 24.40$ ,  $p < 10^{-4}$ ), family obesity and status, place residence, socio-economic status and professional level contributed in 30% to obesity ( $R^2 = 0.30$ ,  $F = 10.14$ ,  $p < 10^{-4}$ ), and finally life style characteristics contributed in 8.9% ( $R^2 = 0.089$ ,  $F = 13.16$ ,  $p < 10^{-4}$ ).

When all parameters were ranged together in a multiple regression, table 7 showed that the listed parameters contributed in 41.1% in obesity ( $R^2 = 0.411$ ,  $F = 8.54$ ,  $p < 10^{-4}$ ). In order of importance, the major contributors to adolescent's obesity are: puberty (puberty weight gain, 10 years old weight), life style (imbalanced diet), family status (mother professional level, mother's BMI, overweight brothers and sisters) and childhood feeding patterns (breast-feeding).

## **DISCUSSION**

This epidemiological study was the first to explore the obesity-related factors in Lebanese adolescents and to explain the intersex differences. The principal results were: that 1)- despite a greater physical activity boys were more affected by obesity compared to girls due to more obesity related parameters (in order of importance: puberty obesity, nutritional mistakes, family obesity and status, and childhood feeding pattern), 2)- obesity was more frequent in families with high socioeconomic status and socio-professional level.

### **The prevalence of obesity in Lebanese adolescents**

This study revealed that, 8.1 % of boys and 1.8 % of girls were obese, and, 23 % of boys and 12.7 % of girls were overweight. These results were in accordance with those of the first epidemiological study carried out in Lebanon (20) which used international cutoff points derived from the U.S. First National Health and Nutrition Examination Survey, to report obesity prevalence of 7.7 % and 2.9 % respectively among adolescent boys and girls (10-19 years old). Lately, Chakar and Salameh (2006) (21), using the cut off points of Cole et al, conducted a study among adolescent population in private schools and found higher obesity prevalence in comparison with our study especially in girls (10% and 4.2% of obese respectively among boys and girls aged 10-18 years old). This difference could be explained by the high socio-economic status of their participants (exclusively private schools), that could affect the obesity prevalence as the writers had mentioned. This paradoxical point (in occidental countries obesity is observed in low socio-economic families) is discussed later in the discussion.

Even if the prevalence of obesity was lower compared with other occidental (USA, France, Italy) (12, 27) and Middle East countries (Qatar, Kuwait, Egypt, Arabia Saudi) (28, 29, 30), the prevalence of overweight remained high in both genders, especially in boys which could predict an overweight/obesity at adult age. Thus, the identification of different factors influencing the weight status should help to explain the obesity prevalence in adolescents and the gender difference.

## **Obesity related parameters**

In our study, the main factors influencing overweight and obesity are: a) the weight at birth, 5 and 10 years old, b) baby's feeding patterns c) family obesity and socioeconomic status d) nutritional mistakes and sedentary behavior. Only those important contributors will be discussed.

Concerning childhood characteristics, as in other studies (12, 14, 15), birth weight, 5 years and 10 years old weights significantly contributed in adolescents' overweight and obesity. The control of the mother's nutrition during pregnancy is therefore of a fundamental importance, as well as the control of their babies' weight to avoid overweight at adolescence and later on adulthood.

Concerning baby feeding patterns, our results obviously differed from several old studies which concluded that breast-feeding, for more than 4 months, was associated with lower rates of obesity (12, 31). Indeed, we found more overweight and obese adolescents breastfed for a long period (exceeding 9 or 12 months) compared with normal weight ones. Yet, recent studies that were specifically interested to the relation between breast-feeding and obesity (14, 32) found that a) breast-feeding for more than 6 months was associated with leaner body shape at childhood (5 years old) but this association did not persist during adolescence or adulthood. That's why, the recent critical review of the World Health Organization's (32) concluded that breast-feeding causally reduces the risk of overweight or obesity is unwarranted at this time.

Another original result of our study concerns the contribution of family related parameters (socioeconomic state and weight status of parents and brotherhood) to the development of obesity at adolescence. Indeed, the contribution of the family socioeconomic status to adolescent's obesity in Lebanon differs from industrialized countries (33). In Lebanon, adolescent's obesity was associated with high socio-economic status and socio-professional levels of parents, whereas, in industrialized country obesity increases when socioeconomic status decreases. Actually, in developed countries, healthy food as vegetables and fruits are expensive and only wealthy people can regularly consume it while the unfortunate people



consume low-priced but more caloric food (pasta). Moreover, in those countries, the population is more instructed about obesity risks, which is not the case in developing countries as Lebanon. Indeed, in Lebanon, the higher income of parents allows the adolescents to adopt an unhealthy nutrition (fast food is expensive) and sedentary habits (computer and video games) but paradoxically, it allows them a higher access to leisure physical activities. Finally, concerning weight status of parents and brotherhood, similarly to other studies (12, 13), the linear regression revealed that those parameters contributed about 30% in adolescent's BMI.

Concerning the unhealthy nutrition, the fast food is well known to be directly related to obesity because of its high content in saturated fat and sugar. Regardless of the socioeconomic status, other nutritional mistakes as skipping meals (never take a breakfast) are more frequent in obese adolescents compared with normal weight ones. Other studies shows that these alimentary disorders as frequently consuming fast food (34) or never taking a breakfast (35) are often found in adolescent population. But surprisingly, in our study, overweight and obese adolescents were aware from having alimentary disorders since they estimated having more imbalanced dietary compared with normal weight adolescents.

It is clear that obesity is aggravated when alimentary disorders are coupled with an increase in sedentary behaviors and a decrease in physical activity practice (11). Indeed, increase of viewing television or having a personal television in bedroom (36), computer use (10) and decrease in leisure activity (11) are positively associated to adolescent's obesity. All these behavioral changes at adolescence are partially responsible of the decrease in amount of sleep (37) which decreases the energetic expenditure. In our study, obese adolescents who belong to high socioeconomic family status were more frequent to possess a personal car, a television in their room, a personal computer, and to use significantly longer their computers compared with normal weight adolescents. This sedentary behavior added to the alimentary disorders contributed in 8.9 % of adolescent's BMI and those two parameters were correlated to it.

Traditionally, the behavioral disorders are associated with decrease in physical practice, which is not the case in Lebanon. Indeed, obese adolescents who belonged to affluent families are more numerous to be subscribed in a costly leisure sport compared with normal weight ones. However, their score of physical activity estimated by the Deheeger et al. (1997) (23) questionnaire, which include numerous items concerning physical activity, is not different

from the score of the normal weight adolescents. These results show that the occasional physical practice performed in leisure clubs, does not overcome their important inactivity.

Thus, we can conclude that in Lebanon, the ignorance of wealthy parents allows their children to adopt an unhealthy nutrition and sedentary habits but in paradox, allow them to have more access to leisure physical activities. This led us to conclude that the physical practice can not counteract the deleterious effects of sedentary behaviors and alimentary disorders. In a public health goal, it is certainly important to encourage physical practice but our study highlights the importance of daily physical activity (walking, stairs ...) and the fight against inactivity in preventing obesity among the young.

### **Intersex difference**

The paradox, which consisted of having higher sedentary behaviors and nutritional disorders and practiced more leisure physical activity in obese adolescents compared with non obese ones, is more pronounced in boys compared with girls. Indeed, sedentary behaviors (possessing a television in the bedroom, a personal computer or a car and spending more time on watching television and using computer) and alimentary disorders (skipped more the breakfast meal, consumed more frequently fast-food) are more frequently found in boys. However, boys reported practicing more physical activity (more leisure activities and higher score of total physical activity ( $\text{kcal.kg}^{-1}.\text{wk}^{-1}$ )) compared with the girls. Once more, the occasional physical activity does not counteract the deleterious effect of the excessive sedentary behaviors and alimentary disorders in boys.

The previous cited factors allow us to explain the higher prevalence of obesity among boys compared with girls. Similarly to Lebanon, recent studies in occidental (USA, France) (38, 39), Asiatic (China) (40) and Middle East (Qatar and Kuwait) (28, 29) countries showed higher prevalence of overweight and obesity in boys compared with girls due to a worst life style (41, 42) with the same paradoxical higher physical activity practice (37, 43). However, the underlying mechanisms could be different; the cultural parameters are playing certainly a determinant role. Moreover, at adolescence, girls are more sensitive to their body shape and image; they pass more time in personal care (43) and consequently decrease their physical activity compared to boys (3-5) who spend their free time practicing some leisure activities

(43). That is why we found that boy's obesity was more related to deteriorate alimentary habits and sedentary behaviors, whereas, girl's obesity seems to be associated with family related parameters (parents obesity, obese brothers and sisters).

### *Obesity impact*

Obesity impact on adolescent's health and school performance were also examined. The frequency of obesity-related diseases (diabetes, cardiovascular diseases, dyslipidemia...) was not different between groups. This is not surprising since the obesity related diseases are rarely found in young obese except in those who suffered from a morbid obesity. The only parameter which presents a difference between weight categories was the school performance. Indeed, overweight and obese adolescents had lower grades at school compared with normal weight ones.

With respect to gender differences, the sensitivity of girls toward their body image makes the impact of obesity higher on their quality of life compared with boys. Indeed, the total score of quality of life, and the physical and emotional related functioning's were lower in girls compared to boys. This difference in quality of life did not appear between weight categories in the overall population.

## **CONCLUSION**

Among Lebanese adolescents, 17.1 % are overweight and 4.5 % are obese and there was more overweight and obese boys compared with girls. Even if the Lebanese obesity prevalence was low compared with other countries, the overweight prevalence remains high and presents a serious risk for Lebanese adolescent's health population.

Similar to developed countries, obesity underlines the importance of behavioral disorders in obesity onset. But contrary to developed countries, where such disorders are found in low socio-economic levels, in Lebanon disorders are found in high socio-economic classes where people eat unhealthier food, are more sedentary but practice more leisure activities. These

results indicate the need for a nutrition education program for parents and for the population aware of the importance of daily physical activity to overcome the weight gain

## **LIMITATIONS**

The major limitations of this study were that the anthropometric parameters which permitted to classify the adolescents into weight status were self-reported. In order to minimize the overestimation of height and underestimation of weight, parents control was strongly recommended. However, several epidemiologic studies were based on self-reported questionnaire (38, 41) to identify adolescent's obesity and other studies found the self-reported and the measured weight and height were fairly reliable in adolescent population (44). The absence of percentile curves to define overweight and obesity in Lebanese population leads us to use the BMI cut-off points defined by Cole et al (2000) (26). Even if many previous studies were based on this reference, results could involve some risk of misclassification. Finally, all the obesity related parameters were also self-reported but we still found significant associations between the obesity status and most of the studied parameters. Moreover, these associations were in the expected directions.

## **Acknowledgments:**

This study was supported by the French-Lebanese cooperative research program (CEDRE), and was assisted by the University of Balamand (Lebanon). We acknowledge all the participant schools and students whose cooperation was essential in the implementation of this project.

|                    | Females |      | Males |      | Chi-square<br><i>p</i> -value | Total |      |
|--------------------|---------|------|-------|------|-------------------------------|-------|------|
|                    | % OV    | % OB | % OV  | % OB |                               | % OV  | % OB |
| 14 years (n = 136) | 14.0    | 1.3  | 17.5  | 1.9  | 0.79                          | 15.4  | 1.5  |
| 15 years (n = 234) | 12.2    | 0.8  | 22.6  | 10.4 | >10 <sup>-4</sup> *           | 17.0  | 5.2  |
| 16 years (n= 319)  | 15.3    | 0.6  | 26    | 7.8  | >10 <sup>-4</sup> *           | 20.5  | 4.1  |
| 17 years (n=220)   | 12.8    | 2.7  | 20.3  | 10.1 | 0.01*                         | 15.2  | 5.1  |
| 18 years (n= 91)   | 6.4     | 2.1  | 23.8  | 7.1  | 0.07*                         | 12.3  | 6.7  |
| Total (n=1000)     | 12.7    | 1.8  | 23.0  | 8.1  | >10 <sup>-4</sup> *           | 17.1  | 4.5  |

Table 1: Prevalence of overweight and obesity in adolescents related to age and gender. OV: overweight, OB: obese.

Values are expressed in percentage.

Chi-square are relative to categories x gender x age differences.

\* Significativity is fixed for  $p = 0.05$

|  | Normal weight | overweight | obesity     | <i>p</i> value                |
|--|---------------|------------|-------------|-------------------------------|
| <b>Childhood</b>                         |               |            |             |                               |
| Weight (kg)                              |               |            |             |                               |
| Birth                                    | 3.2 ± 0.7     | 3.38 ± 0.8 | 3.4 ± 0.7   | 0.002* - <i>a</i>             |
| 5 years old                              | 19.1 ± 4.9    | 21.5 ± 6.2 | 25.4 ± 14.3 | 10 <sup>-4</sup> * - <i>a</i> |
| 10 years old                             | 33.1 ± 7.2    | 38.6 ± 9.9 | 44.7 ± 18.3 | 10 <sup>-4</sup> * - <i>a</i> |
| baby's feeding patterns                  |               |            |             | 0.005* - <i>b</i>             |
| Breast-feeding (%)                       | 81.9          | 90.4       | 95          |                               |
| Bottle-feeding (%)                       | 18.1          | 9.6        | 5           |                               |
| Breast feeding months                    | 5.8 ± 6.4     | 6.5 ± 5,3  | 9.1 ± 8.2   | 0.013* - <i>a</i>             |
| ≥ 9 months (%)                           | 21.1          | 29.1       | 40.6        | 0.005* - <i>b</i>             |
| ≥ 12 months (%)                          | 17.3          | 24.6       | 37.5        | 0.003* - <i>b</i>             |
| Childhood activity                       |               |            |             | 0.086 - <i>b</i>              |
| Slightly active %                        | 7.2           | 13.8       | 4.9         |                               |
| Moderately active %                      | 41.3          | 36.9       | 43.9        |                               |
| Very active %                            | 51.4          | 49.4       | 51.2        |                               |
| <b>Puberty</b>                           |               |            |             |                               |
| Puberty status                           |               |            |             | 0.15 - <i>b</i>               |
| Pubescent (%)                            | 71.3          | 69.6       | 60.0        |                               |
| Not pubescent (%)                        | 8.5           | 11.4       | 15.9        |                               |
| menarche age in girls (years)            | 12.2 ± 1.1    | 11.8 ± 1.3 | 11.6 ± 1,1  | 0.004* - <i>a</i>             |
| Irregular menstrual cycle (girls) (%)    | 28.7          | 30.4       | 40.0        | 0.7 - <i>b</i>                |
| Puberty weight gain (%)                  | 45.3          | 63.3       | 74.4        | 10 <sup>-4</sup> * - <i>a</i> |
| Puberty weight gain (kg)                 | 2.3 ± 3.8     | 4.8 ± 6.4  | 9.0 ± 10.2  | 10 <sup>-4</sup> * - <i>a</i> |
| Ceasing physical activity at puberty (%) | 13.2          | 17.1       | 19.0        | 0.29 - <i>b</i>               |

Table 2: Childhood and puberty characteristics in normal-weight, overweight and obese adolescents.

Values are expressed in mean ± SD or in percentage (%).

\* Significativity is fixed for  $p = 0.05$ .

a:  $p$  values for one way ANOVA test.

b:  $p$  values for  $\chi^2$  test.

|   | Normal weight | overweight  | obesity       | <i>p</i> value                |
|---|---------------|-------------|---------------|-------------------------------|
| <b>Family obesity</b>                               |               |             |               |                               |
| Father's BMI  | 27.1 ± 3.7    | 28.2 ± 3.5  | 29.3 ± 5.3    | 10 <sup>-4</sup> * - <i>a</i> |
| Mother's BMI  | 24.3 ± 4.1    | 26.2 ± 4.3  | 28.4 ± 6.3    | 10 <sup>-4</sup> * - <i>a</i> |
| Parents BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> (%)              | 26            | 49.7        | 58.3          | 10 <sup>-4</sup> * - <i>b</i> |
| Parents BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> (%)              | 3.9           | 9.4         | 19.4          | 10 <sup>-4</sup> * - <i>b</i> |
| Parents suffering from obesity related diseases (%) | 25.1          | 32.9        | 31            | 0.09 - <i>b</i>               |
| Overweight brothers or sisters (%)                  | 21.9          | 39.1        | 56.1          | 10 <sup>-4</sup> * - <i>b</i> |
| <b>Family status</b>                                |               |             |               |                               |
| First born (%)                                      | 38.1          | 35.9        | 31.8          | 0.6 - <i>b</i>                |
| Only child (%)                                      | 4.2           | 4.2         | 4.5           | 0.99 - <i>b</i>               |
| Birth order   |               |             |               |                               |
| First (%)   | 37            | 33.1        | 30.2          | 0.75 - <i>b</i>               |
| Last (%)  | 36.7          | 38.1        | 44.2          |                               |
| Number of family children                           | 3.6 ± 1.5     | 3.5 ± 1.4   | 3.6 ± 1.3     | 0.82 - <i>a</i>               |
| <b>Place of residence</b>                           |               |             |               |                               |
| Urban (%)   | 57.9          | 57.5        | 65.9          | 0.56 - <i>b</i>               |
| Rural (%)   | 41.2          | 42.5        | 34.1          |                               |
| <b>Socio-economic status</b>                        |               |             |               |                               |
| Parent's salary (\$)                                | 1449 ± 1211   | 1878 ± 2711 | 2306 ± 424.62 | 0.01* - <i>a</i>              |
| Parents possessing a university degree (%)          | 24.0          | 17.6        | 37.5          | 0.02* - <i>a</i>              |
| Number of cars by family                            | 1.7 ± 1.0     | 1.5 ± 1.8   | 1.9 ± 1.1     | 0.002* - <i>a</i>             |
| Father's socio-professional level (%)               |               |             |               |                               |
| 1   | 0.9           | 2,0         | 2,4           |                               |
| 2   | 11.6          | 15.8        | 19.5          |                               |
| 3   | 13.2          | 32.2        | 26.8          | 10 <sup>-4</sup> * - <i>b</i> |
| 4   | 22.1          | 28.9        | 34.1          |                               |
| 5   | 38.4          | 18.4        | 7.3           |                               |
| 6   | 13.9          | 2.6         | 9.8           |                               |

Table 3: Family obesity and status, place of residence, socio-economic status and professional level in normal-weight, overweight and obese adolescents. Values are expressed in mean ± SD or in percentage (%). \* Significativity is fixed for  $p = 0.05$ . a:  $p$  values for one way ANOVA test. b:  $p$  values for  $\chi^2$  test.

|  | Normal weight | overweight  | obesity     | <i>P value</i>         |
|--|---------------|-------------|-------------|------------------------|
| <b>Alimentary habits</b>   |               |             |             |                        |
| Breakfast  |               |             |             | 0.50 - b               |
| Never (%)  | 7.2           | 8.3         | 11.4        |                        |
| Rarely (%)   | 50            | 55.4        | 50          |                        |
| Always (%)   | 42.8          | 36.3        | 38.6        |                        |
| Fast-food (time/week)  | 1.9 ± 1.4     | 2.2 ± 1.6   | 2.4 ± 1.9   | 0.03* - a              |
| Estimated imbalanced diet (%)  | 49.9          | 77.2        | 81.4        | 10 <sup>-4</sup> * - b |
| <b>Sedentary behaviors</b>   |               |             |             |                        |
| TV viewing (h/day)   | 4.0 ± 1.97    | 4.17 ± 1.87 | 4.25 ± 2.02 | 0.37 - a               |
| Bedroom TV (%)   | 31.5          | 37.3        | 40.9        | 0.17 - b               |
| Computer using (h/day)   | 1.7 ± 1.5     | 1.7 ± 1.5   | 2.2 ± 1.8   | 0.04* - a              |
| Personal computer (%)  | 80.6          | 78          | 88.6        | 10 <sup>-4</sup> * - b |
| Sleeping (h/day)   | 8.4 ± 1.3     | 8.2 ± 1.3   | 8.1 ± 1.3   | 0.05* - a              |
| Sitting (h/day)  | 8.3 ± 1.9     | 8.3 ± 2.0   | 8.8 ± 2.1   | 0.21 - a               |
| Personal car (%)   | 4.3           | 4.2         | 6.8         | 0.7 - b                |
| <b>Physical activity</b>   |               |             |             |                        |
| Practicing to physical activity session in school (%)                | 75.3          | 71.3        | 74.8        | 0.42 - b               |
| Practicing leisure activity (%)                                      | 43.6          | 33.9        | 48.8        | 0.05* - b              |
| Total Physical activity (kcal.kg <sup>-1</sup> .wk <sup>-1</sup> )   | 35.8 ± 37.1   | 34.4 ± 40.9 | 32.6 ± 34.2 | 0.66 - a               |
| Club organized activities (kcal.kg <sup>-1</sup> .wk <sup>-1</sup> ) | 8.6 ± 22.3    | 7.1 ± 18.8  | 6.9 ± 21.9  | 0.67 - a               |

Table 4: life style: nutrition, physical inactivity and activity in normal-weight, overweight and obese adolescents.

Values are expressed in mean ± SD or in percentage (%).

\* Significativity is fixed for  $p = 0.05$ .

a:  $p$  values for one way ANOVA test.

b:  $p$  values for  $\chi^2$  test.



|  | Normal weight | overweight  | obesity     | <i>p</i> value              |
|--|---------------|-------------|-------------|-----------------------------|
| <b>Suffering from obesity-related diseases (%)</b> | 1.4           | 1.8         | 2.3         | 0.86 – <i>b</i>             |
| <b>School grade (points/ 20)</b>                   | 13.2 ± 2.1    | 12.9 ± 2.1  | 11.9 ± 2.2  | 10 <sup>-4</sup> – <i>a</i> |
| <b>Quality of life assessment (PedsQL 4.0)</b>     |               |             |             |                             |
| Physical functioning (%)                           | 80.7 ± 14.1   | 78.7 ± 14.8 | 79.1 ± 13.8 | 0.22 – <i>a</i>             |
| Emotional functioning (%)                          | 62.1 ± 17.7   | 62.5 ± 18.0 | 67.1 ± 21.1 | 0.22 – <i>a</i>             |
| Social functioning (%)                             | 85.3 ± 15.0   | 83.0 ± 15.8 | 83.4 ± 12.5 | 0.18 – <i>a</i>             |
| School functioning (%)                             | 76.0 ± 17.3   | 76.4 ± 16.2 | 74.3 ± 18.3 | 0.77 – <i>a</i>             |
| <b>Total score (%)</b>                             | 76.1 ± 10.0   | 75.7 ± 10.1 | 77.3 ± 10.0 | 0.68 – <i>a</i>             |

Table 5: The impact of obesity on health, school grade and quality of life in normal-weight, overweight and obese adolescents.

Values are expressed in mean ± SD or in percentage (%).

\* Significativity is fixed for  $p = 0.05$ .

a:  $p$  values for one way ANOVA test.

b:  $p$  values for  $\chi^2$  test

|  | $\beta$ | <i>P value</i> |
|--|---------|----------------|
| <b>Childhood and puberty</b>   |         |                |
| Birth weight   | 0.028   | 0.51           |
| 10 years old weight  | 0.300   | $< 10^{-4}$ *  |
| physical activity sports cessation   | 0.088   | 0.04*          |
| Puberty weight gain (kg)   | 0.258   | $10^{-4}$ *    |
| Breast-feeding   | 0.086   | 0.04*          |
| <b>Family obesity and status, residence and socio-economic and professional status</b> |         |                |
| Father BMI   | 0.168   | 0.01*          |
| Mother BMI   | 0.205   | 0.07*          |
| Number of family children  | 0.083   | 0.22           |
| Overweight brothers or sisters   | 0.282   | $< 10^{-4}$ *  |
| Parent's salary  | 0.072   | 0.32           |
| Father's socio-professional level  | -0.029  | 0.69           |
| Mother's socio-professional level  | -0.255  | 0.001*         |
| <b>Life style characteristics</b>  |         |                |
| Total Physical activity (kcal.kg <sup>-1</sup> .wk <sup>-1</sup> )                     | 0.053   | 0.24           |
| Club organized activities (kcal.kg <sup>-1</sup> .wk <sup>-1</sup> )                   | -0.080  | 0.07*          |
| Computer using (h/day)   | 0.087   | 0.01*          |
| Sleeping (h/day)   | 0.102   | 0.006*         |
| Estimated balanced diet  | 0.246   | $< 10^{-4}$ *  |

Table 6: Linear regression analysis for obesity-related parameters: the childhood and puberty characteristics, life style characteristics, Family obesity and status, place of residence, socio-economic status and professional level. \* Donated a significant contributor to the model.

|                                   | $\beta$ | <i>P value</i>       |
|-----------------------------------|---------|----------------------|
| 10 years old weight               | 0.362   | < 10 <sup>-4</sup> * |
| Physical activity cessation       | 0.135   | 0.090                |
| Breast-feeding                    | 0.194   | 0.014*               |
| Puberty weight gain (kg)          | 0.391   | < 10 <sup>-4</sup> * |
| Club organized activities         | -0.077  | 0.332                |
| Computer using (h/day)            | 0.123   | 0.122                |
| Sleeping (h/day)                  | 0.022   | 0.785                |
| Estimate having balanced diet     | 0.328   | < 10 <sup>-4</sup> * |
| Father BMI                        | 0.130   | 0.101                |
| Mother BMI                        | 0.297   | < 10 <sup>-4</sup> * |
| Overweight brothers and sisters   | -0.238  | 0.002*               |
| Mother's socio-professional level | -0.308  | < 10 <sup>-4</sup> * |

Table 7: Multiple regression analysis for obesity-related parameters. \* Donated a significant contributor to the model.

## REFERENCES

1. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS. et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; **337**: 926–7.
2. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005; **111(15)**: 1999-2012. Review.
3. Sallis JF. Epidemiology of physical activity and fitness in children and adolescents. *Crit. Rev.Sci.Nutr.* 1993; **33**: 405-408.
4. Kimm SY, Glynn NW, Kriska AM, Barton BA, Kronsberg SS, Daniels SR, Crawford PB, Sabry ZI, Liu K. Decline in physical activity in black girls and white girls during adolescence. *N Engl J Med.* 2002; **347(10)**: 709-15.
5. Stevens J, Murray DM, Baggett CD, Elder JP, Lohman TG, Lytle LA et al. Objectively assessed associations between physical activity and body composition in middle-school girls: the Trial of Activity for Adolescent Girls. *Am J Epidemiol* 2007; **166(11)**: 1298-305
6. Agras WS, Mascola AJ: Risk factors for childhood overweight. *Current Opinion in Pediatrics* 2005; **17(5)**: 648-652.
7. Rennie K, Johnson L, Jebb SA: Behavioural determinants of obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; **19**: 343-358.
8. Must A, Bandini LG, Tybor DJ, Phillips SM, Naumova EN, Dietz WH. Activity, inactivity, and screen time in relation to weight and fatness over adolescence in girls. *Obesity (Silver Spring)* 2007; **15(7)**: 1774-81.
9. Richardson LP, Garrison MM, Drangsholt M, Mancl L, LeResche L. Associations between depressive symptoms and obesity during puberty. *Gen Hosp Psychiatry.* 2006; **28(4)**: 313-20.
10. Rey-López JP, Vicente-Rodríguez G, Biosca M, Moreno LA. Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; **18(3)**: 242-51.Review.
11. Patrick K, Norman GJ, Calfas KJ, Sallis JF, Zabinski MF, Rupp J, Cella J. Diet, physical activity, and sedentary behaviors as risk factors for overweight in adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; **158(4)**: 385-90.

12. Celi F., Bini V., de Giorgi G., Molinari D., Faraoni F., di Stefano G. et al. Epidemiology of overweight and obesity among school children in three provinces of central Italy, 1993-2001: study of potential influencing variables. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; **57**: 1045-51.
13. Giugliano R, Carneiro EC. Factors associated with obesity in school children. *J Pediatr (Rio J)* 2004; **80(1)**:17-22.
14. Michels KB, Willett WC, Graubard BI, Vaidya RL, Cantwell MM, Sansbury LB, Forman MR. A longitudinal study of infant feeding and obesity throughout life course. *Int J Obes (Lond)* 2007; **31(7)**: 1078-85.
15. Monteiro PO, Victora CG, Barros FC, Monteiro LM. Birth size, early childhood growth, and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; **27(10)**:1274-82.
16. Shrewsbury V, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; **16(2)**: 275-84. Review.
17. Doyle AC, le Grange D, Goldschmidt A, Wilfley DE. Psychosocial and physical impairment in overweight adolescents at high risk for eating disorders. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; **15(1)**:145-54.
18. Gibson LY, Byrne SM, Blair E, Davis EA, Jacoby P, Zubrick SR. Clustering of psychosocial symptoms in overweight children. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008; **42(2)**:118-25
19. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol.* 2006; **35(1)**:93-9. Review.
20. Sibai A., Hwalla N., Adra N., Rahal B. Prevalence and Covariates of Obesity in Lebanon: Findings from the First Epidemiological Study. *Obesity Research*. 2003; **11**: 1353-1361.
21. Chakar H, Salameh PR. Adolescent obesity in Lebanese private schools. *Eur J Public Health*. 2006; **16(6)**: 648-51.
22. Hwalla N, Sibai AM, Adra N. Adolescent obesity and physical activity. *World Rev Nutr Diet*. 2005; **94**: 42-50.
23. Deheeger M, Rolland-Cahera MF, Fontvieille AM. Effet bénéfique de l'activité physique et de l'alimentation chez des enfants à l'âge de 12 ans. *Information dietetique* 1997; **3**: 30-36.

24. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999; **37(2)**: 126-39.
25. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Montoye HJ, Sallis JF et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993; **25(1)**: 71-80.
26. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; **320(7244)**: 1240-3.
27. Speiser P. Consensus statement: Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; **90**: 1871-1887.
28. Bener A. Prevalence of obesity, overweight, and underweight in Qatari adolescents. *Food Nutr Bull.* 2006; **27(1)**: 39-45.
29. Al-Isa AN. Body mass index, overweight and obesity among Kuwaiti intermediate school adolescents aged 10-14 years. *Eur J Clin Nutr.* 2004; **58(9)**: 1273-7.
30. Jackson RT, Rashed M, Al-Hamad N, Hwalla N, Al-Somaie M. Comparison of BMI-for-age in adolescent girls in 3 countries of the Eastern Mediterranean Region. *East Mediterr Health J.* 2007; **13(2)**: 430-40.
31. Woo JG, Dolan LM, Morrow AL, Geraghty SR, Goodman E. Breastfeeding helps explain racial and socioeconomic status disparities in adolescent adiposity. *Pediatrics.* 2008; **121(3)**: e458-65.
32. Cope MB, Allison DB. Critical review of the World Health Organization's (WHO) 2007 report on 'evidence of the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analysis' with respect to obesity. *Obes Rev.* 2008
33. Shrewsbury V, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring).* 2008; **16(2)**: 275-84. Review.
34. Rodríguez G, Moreno LA. Is dietary intake able to explain differences in body fatness in children and adolescents? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006; **16(4)**: 294-301.
35. Dubois L, Girard M, Potvin Kent M, Farmer A, Tatone-Tokuda F. Breakfast skipping is associated with differences in meal patterns, macronutrient intakes and overweight among pre-school children. *Public Health Nutr.* 2008; **18**: 1-10.

36. Adachi-Mejia AM, Longacre MR, Gibson JJ, Beach ML, Titus-Ernstoff LT, Dalton MA. Children with a TV in their bedroom at higher risk for being overweight. *Int J Obes (Lond)*. 2007; **31(4)**: 644-51.
37. Knutson KL. Sex differences in the association between sleep and body mass index in adolescents. *J Pediatr*. 2005; **147(6)**: 830-4.
38. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, King MA, Pickett W. Overweight and obesity in Canadian adolescents and their associations with dietary habits and physical activity patterns. *J Adolesc Health*. 2004; **35(5)**: 360-7.
39. Eisenmann JC, Bartee RT, Smith DT, Welk GJ, Fu Q. Combined influence of physical activity and television viewing on the risk of overweight in US youth. *Int J Obes (Lond)*. 2008; **32(4)**: 613-8
40. Li M, Yan H, Dibley MJ, Chang SY, Sibbritt D. Prevalence of overweight and obesity and its associated risk factors in students aged 11-17 in Xi'an in 2004. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2006; **28(2)**: 234-9.
41. Larsen JK, Ouwens M, Engels RC, Eisinga R, van Strien T. Validity of self-reported weight and height and predictors of weight bias in female college students. *Appetite*. 2008; **50(2-3)**: 386-9.
42. Berkey CS, Rockett HR, Gillman MW, Field AE, Colditz GA. Longitudinal study of skipping breakfast and weight change in adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; **27(10)**: 1258-66.
43. Jago R, Anderson CB, Baranowski T, Watson K. Adolescent patterns of physical activity differences by gender, day, and time of day. *Am J Prev Med*. 2005; **28(5)**: 447-52.
44. Brener ND, Billy JO, Grady WR. Assessment of factors affecting the validity of self-reported health-risk behavior among adolescents: evidence from the scientific literature. *J Adolesc Health*. 2003; **33(6)**: 436-57. Review





## **ETUDE N°2**

### STRESS OXYDANT INDUIT PAR UN EXERCICE EXHAUSTIF CHEZ DES ADOLESCENTS EN SURPOIDS : ROLE DE L'INSULINO-RESISTANCE ET DE L'INFLAMMATION BASALES.

A l'adolescence, il est fréquent d'observer chez les filles une diminution importante de l'activité physique qui, associée à l'imprégnation œstro-progestative, induit une augmentation de la masse grasse exposant ainsi les filles à un risque élevé d'obésité (Stevens et coll. 2007, Biro et coll. 2006). Le développement du tissu adipeux s'accompagne d'une sécrétion d'adipocytokines conduisant à un état inflammatoire et une à IR particulièrement prononcés dans cette population. Or, ces deux facteurs sont bien connus pour engendrer un SO pour l'organisme. Nous faisons alors l'hypothèse que l'IR et l'inflammation associées à l'obésité chez les filles vont aggraver le SO au repos et en réponse à un exercice exhaustif dans cette population.

17 adolescentes non-obèses et 29 adolescentes en surpoids ont participé à cette deuxième étude. Nous avons évalué dans le sang : 1) au repos certains paramètres d'IR (HOMA, insuline/glucose, leptine/adiponectine), d'inflammation (IL-6, CRP, MPO, nombre de globule blancs) et le SO (GSH/GSSG, IsoPs, ROOH, LDLox, SOD, GPx, Vitamine C,  $\alpha$ -tocopherol,  $\beta$ -carotène) ; 2) En réponse à un exercice exhaustif sur bicyclette ergométrique, le statut prooxydant et l'inflammation. Nous avons ensuite recherché si le niveau des marqueurs du SO post-exercice était corrélé aux valeurs basales d'inflammation et d'IR. Nous avons également estimé l'apport calorique, vitaminique et en macronutriments des adolescentes par des semainiers alimentaires (Annexe D) ainsi que la dépense énergétique par un questionnaire validé (Deheeger et coll. 1997).

L'apport énergétique total et en carbohydrate des adolescentes en surpoids est significativement supérieur comparé à celui des adolescentes saines. A cela s'ajoute un score d'activité physique inférieur dans le groupe en surpoids.

Au repos, les adolescentes obèses présentent des valeurs plus élevées d'IR (HOMA, leptine/adiponectine) et d'inflammation (CRP) comparées aux adolescentes saines. Ces altérations sont associées à un SO modéré dans cette population (diminution du rapport GSH/GSSG,  $\alpha$ -tocophérol/cholestérol total et de l'activité de la GPx).

Concernant les réponses à l'exercice, la puissance pic et la  $\dot{V}O_{2pic}$  sont supérieures, en valeurs absolues, chez les filles en surpoids comparées aux filles non-obèses. De plus, l'exercice n'a entraîné un SO que dans le groupe des filles en surpoids et obèses (augmentation significative des IsoPs, ROOH, MPO). Comme attendu, l'inflammation et l'IR basales contribuent au SO post-exercice dans cette population (corrélations entre : leptine/ adiponectine et GSSG post-exercice (tous les sujets) et LDLox post-exercice (adolescentes en surpoids), IL-6 repos et ROOH post-exercice et CRP repos et F2-IsoPs post-exercice). Néanmoins, quand on normalise la variation de ces marqueurs de SO et d'inflammation par la variation de la consommation d'oxygène durant l'exercice, la différence entre les deux groupes disparaît.

En conclusion, chez des adolescentes en surpoids où l'IR et l'inflammation restent très modérées, ces facteurs ne constituent pas les principales causes de la majoration du SO post-exercice. La surconsommation d'oxygène chez les sujets en surpoids est la cause principale. Les facteurs à l'origine de la surconsommation d'oxygène sont discutés dans ce travail.

**Title:**

Exercise-induced oxidative stress in overweight adolescent girls: roles of basal insulin-resistance and inflammation and oxygen over-consumption.

**Running title:**

Post-exercise oxidative stress in overweight girls.

**Authors:**

Hala Youssef<sup>1</sup>, Carole Groussard<sup>1</sup>, Joël Pincemail<sup>3</sup>, Elie Moussa<sup>2</sup>, Christophe Jacob<sup>2</sup>, Sophie Lemoine<sup>1</sup>, Margueritte Zind<sup>2</sup>, Jean-Olivier Defraigne<sup>3</sup>, Josiane Cillard<sup>1</sup>, Paul Delamarche<sup>1</sup>, Arlette Gratas-Delamarche<sup>1</sup>

1- Laboratory « Mouvement Sport Santé » (EA1274). University of Rennes 2, ENS Cachan. UFR-APS. Avenue Charles Tillon CS 24414, 35044 Rennes Cedex, France.

2- Laboratory « Physiologie et de Biomécanique de la Performance Motrice ». University of Balamand. P.O.BOX 100 Tripoli, Liban.

3- University of Liège - CHU, Department of Cardiovascular surgery and CREDEC, B35 Sart Tilman hospital 4000, Liège, Belgium.

**Correspondence:**

Hala Youssef

Laboratory « Mouvement Sport Santé » (EA1274). University of Rennes 2, ENS Cachan. UFR-APS. Avenue Charles Tillon CS 24414, 35044 Rennes Cedex, France.

Tel: 00 (33) (0) 2 99 14 17 75

Fax: 00 (33) (0) 2 99 14 17 74

e-mail: [hala.youssef@gmail.com](mailto:hala.youssef@gmail.com)

## ABSTRACT

**Hypothesis:** Basal insulin-resistance (IR) and inflammation exacerbate post-exercise oxidative stress (OS) in overweight adolescent girls.

**Design:** Cross-sectional study, effect of incremental ergocycle exercise until exhaustion on OS markers.

**Subjects:** Normal-weight (control) (n = 17, BMI: 20–24.2 kg/m<sup>2</sup>) and overweight adolescent girls (n = 29, BMI: 24.1–36.6 kg/m<sup>2</sup>).

**Measurements:** Dietary measurement, physical activity assessment (validated questionnaires), fat distribution parameters (by dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry) and maximal oxygen consumption ( $\dot{V}O_{2peak}$ ). Blood assays include: (1) At fasting state: blood cell count, lipid profile, and IR parameters (leptin/adiponectin ratio [L/A], homeostasis model assessment of insulin resistance [HOMA-IR], insulin/glucose ratio [I/G]; (2) Before exercise: inflammation and OS markers (interleukin-6 [IL-6], C-reactive protein [CRP], myeloperoxidase [MPO], reduced glutathione/oxidized glutathione ratio [GSH/GSSG], 15 F<sub>2</sub>α-isoprostanes [F<sub>2</sub>-Isop], lipid hydroperoxides [ROOH], oxidized low density lipoprotein [ox-LDL]) and, antioxidant status (superoxide dismutase [SOD], glutathione peroxidase [GPX], vitamin C, α-tocopherol, and β-carotene); and (3) After exercise: inflammation and OS markers.

**Results:** At rest, overweight girls had a deteriorated lipid profile and significantly higher values of IR parameters and inflammation markers, compared with the control girls. These alterations were associated with a moderate rest OS state (lower GSH/GSSG ratio, α-tocopherol/total cholesterol [TC] ratio, and GPX activity). In absolute values, overweight girls exhibited higher peak power output and oxygen consumption ( $\dot{V}O_{2peak}$ ), compared with the control girls. Exercise exacerbated OS only in the overweight group (significant increase in F<sub>2</sub>-Isop, ROOH and MPO). As hypothesized, basal IR and inflammation state were correlated with the post-exercise OS. However, the adjustment of F<sub>2</sub>-Isop, ROOH and MPO variation per exercise  $\dot{V}O_2$  variation canceled the intergroup differences.

**Conclusion:** In overweight adolescent girls, the main factors of OS, after incremental exhaustive exercise, are not the basal IR and inflammation states, but oxygen over-consumption.

**Key words:** Adolescent girls, Exercise, Inflammation, Insulin resistance, Obesity, Oxidative stress.

## **INTRODUCTION**

Obesity and overweight are among the most important health problems in the industrialized countries, and also an emerging problem in the developing countries like Lebanon, where over 16.5% of adults and 5% of adolescents are obese (1).

Children and adolescents are increasingly affected by this epidemiologic disease (2), which tracks into adulthood, affecting long-term health. Adolescence represents a particularly vulnerable period for the development of obesity (3). Mostly in girls, adolescence period is characterized by puberty, inducing insulin resistance (IR) (4) and decrease in physical activity (5), which are related to the gain in fat mass (4,6). The enlargement of adipose tissue induces an imbalance in the secretion of adipocytokines, leading to a chronic, low-grade inflammatory state (7), which accentuates IR, leading the adolescents into a vicious circle.

Thus, the adolescent girls are exposed to a high risk of obesity, a chronic disease characterized by an IR, and a low-grade inflammation level (8,9) two factors well known to induce oxidative stress (OS) (9,10,11). In addition, other factors, such as hyperleptinemia (12), hyperlipidemia (13), and weak antioxidant (AO) defenses (14-18), could also contribute to OS in obese subjects.

Currently, it is well admitted that the exhaustive aerobic exercise induces OS in healthy adults (19,20). Also, Vincent et al. (2005) recently demonstrated that obesity promotes the susceptibility to OS during this type of exercise, in post-menopausal old women (21). They proposed several hypothesized mechanisms including increase in circulating lipids (13) and inflammation markers (22), and decrease in AO availability (16). These authors (21) explained the post-exercise lipid peroxidation in post-menopausal women, by a combination of different influent factors, such as excess of fat mass, age, exercise intensity, and exercise duration. However, these results cannot be extrapolated to adolescent girls for several reasons, such as the difference in age, obesity history, and estrogenic state.

Since obesity development at adolescence is characterized by low-grade inflammation and IR that are known to induce OS at rest, we hypothesize that these parameters will also exacerbate OS, in response to incremental exhaustive exercise in overweight adolescent girls.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Subjects**

The subjects included in this study were recruited from several high schools in Lebanon. Written informed consent was obtained from the parents of each subject before the study and the survey was approved by the Ethical Committee on Human Research.

46 post-menarcheal adolescent girls (17 normal-weight and 29 overweight or obese), aged between 14 and 19 years, participated in this study. Some inclusion criteria required for participation include: 1) no regular physical activities; 2) no metabolic, cardiovascular, or any other existing chronic health problems; 3) no regular drugs consumption; 4) no regular smoking; and 5) no AO supplementation in the past 6 months.

### **Study groups**

After the determination of BMI values ( $BMI = \text{Weight [kg]} / (\text{Height [m]})^2$ ), the participants were stratified into two groups: control (normal-weight) and overweight groups, based on the criteria proposed by Cole et al. (2000) (23). Waist and hip circumferences were also measured and Dual energy X-ray absorption (DEXA) was used to assess the total body percentage of body fat (%BF) (QDR-4500WE; Hologic, software version 8.26, whole-body analysis).

### **Experimental protocol**

#### ***Testing procedure***

Participants came to the laboratory in the morning, after an overnight fasting for 12 h. Following medical examination and anthropometric measurements (height, weight, and hip and waist circumference), participants took a standardized breakfast. One hour after breakfast, participants performed an incremental exhaustive exercise on an electrically braked cycle ergometer (Monark: ergomedic 839E electronic test cycle, USA), as described earlier (24). Heart rate was continuously monitored by electrocardiogram (Schiller AT-102 ECG machine,

California, USA). Oxygen consumption was measured by a breath-by-breath gas monitoring system (medical graphics CPX/D Saint Paul, Minnesota, USA).

### ***Questionnaires***

After taking the standardized breakfast, subjects answered the validated questionnaires related to physical activity (25). These questionnaires were proposed in their original language, since all subjects were Francophone. Subjects were also assisted while answering. The score for physical activity was calculated as MET (metabolic equivalent task) expressed by hour per week, based on the data of Ainsworth et al. (1993) (score = intensity × duration × frequency) (26).

A diet record for 1 week was provided to each participant. The only instructions specified to the participants, before recording their dietary intake, were to eat normally and not to consume any AO supplementation during the entire experimental period. Subjects were asked to return their dietary record 1 week later and the dietary quantification was controlled and validated by an expert interviewing every participant. Dietary assessment for caloric intake, AO, and macronutrient was analyzed by the same technician, using Nutrilog 1.20b software.

### ***Blood sampling***

#### *Time of collection and analyzed markers*

Blood samples were collected from an antecubital vein in two different Vacutainer tubes (EDTA and dry) at fasting state, before and immediately after exercise.

At fasting state, the dry Vacutainer aided in the determination of lipid profile and metabolic parameters of IR (triglycerides [TG], total cholesterol [TC], high density lipoprotein-cholesterol [HDL-C], apolipoprotein A and B [ApoA-1 and Apo-B], glucose, insulin, leptin, adiponectin), whereas the EDTA Vacutainer was used for complete blood count.

Before exercise, while sitting quietly on the bicycle, 1) the EDTA vacutainer was used to evaluate 15 F<sub>2</sub>α-isoprostanes (F<sub>2</sub>-Isop) lipid hydroperoxide (ROOH), oxidized low density lipoprotein (ox-LDL), myeloperoxidase (MPO), α-tocopherol, vitamin C, and β-carotene in plasma; superoxide dismutase (SOD) in erythrocytes; glutathione peroxidase (GPX), reduced and oxidized glutathione (GSH and GSSG) in whole blood; while 2) the dry vacutainer was used to evaluate interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) in serum.

Immediately after exercise, 1) the EDTA vacutainer was used to evaluate F<sub>2</sub>-Isop, ROOH, ox-LDL and MPO in plasma, and GSH and GSSG in whole blood; while 2) the dry vacutainer was used to evaluate IL-6 and CRP in serum.

### *Samples preparation*

Before centrifugation, for GSSG measurement, 100 µL of whole blood was added to 10 µL of scavenger, provided in the GSSG's kit. For SOD activity, 500 µL of the whole blood was centrifuged (1500 g, 10 min, 4°C) and plasma was removed. Then, the erythrocytes were washed four times with 3 mL of 0.9% NaCl. Thereafter, 2 mL of cold distilled water was added to the erythrocytes, mixed and left to stand at 4°C for 15 min. The lysate was diluted with 0.01 mmol/L phosphate buffer of pH 7 for SOD activity determination.

For the rest of the assays, blood was immediately centrifuged either at 1500 g for 10 min (4°C) to separate plasma, or at 3000 g for 20 min (4°C) to separate serum (ORTO ALRESA mod.Digicen.R, Spain). For F<sub>2</sub>-Isop, butylated hydroxytoluene (0.05%) (BHT) was added to the plasma to avoid oxidation. Aliquots were immediately frozen and stored at -80°C (Angelantoni Industré SPA Biomedical division Polar 530v, Italy) until analysis.

### *Biochemical analysis*

A complete blood count was performed using an automated cell counter (Hemat 8 SEAC, Calenzano, Florence, Italy), while differential leukocyte count was done by microscopic examination of May-Grünwald-Giemsa stained blood smears.

Lipid fractions were measured by colorimetric enzymatic test from Bio Direct, France: TG by the GPO-PAP, RC 1260-02 kit, TC by the GHOD-PAP, RC 1227-30 kit, and HDL-C by the RC 1239-02 kit. The low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) was calculated by the following equation:  $LDL-C = TC - HDL-C - (TG/5)$ . The ApoA-1 and Apo-B were measured using Turbox<sup>®</sup>, Orion Diagnostica, Finland. Immunoassays were used to quantify the IR-related factors, such as leptin (leptin Elisa EIA 2395 – DRG instruments GmbH, Germany) and adiponectin (Adiponectin Elisa KAPME09, Biosource, Belgium). The amount of glucose in serum was quantified using enzymatic test (GOD-PAP, RC 1236-02, Bio Direct, France) and the amount of insulin was determined using immunoenzymatic assay (INS-EASIA, KAP1251, BioSource Europe SA Belgium). The inflammation markers such as IL-6 were determined by IL-6 EASIA, KAC 1261, BioSource Europe SA Belgium, while CRP and



MPO were determined by AD324CP, Audit Diagnostics, Ireland and calorimetric kit with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Elisa K 6631, Immundiagnostik, Germany), respectively.

For non-enzymatic AO quantification, a spectrophotometric method was used to quantify vitamin C (Perkin Elmer Lambda 40 Norwalk, USA) (27), while an HPLC procedure was used simultaneously (Alliance Waters, USA) coupled with a diode array detector (PDA 2996, Waters, USA) for plasma  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene (28). Enzymatic AO activities of SOD and GPX were determined by Ransod and Ransel kits, respectively, from Randox, England.

Pro-oxidant parameters, such as GSH/GSSG ratio was determined by the GSH/GSSG-412 kit (Bioxytech, Oxis international, Inc., Portland, WA, USA). The analysis of ROOH as the markers of oxidative damage to lipids was performed with the commercial kit (Oxystat, Biomedica Gruppe, Austria). The ox-LDL in the plasma samples was determined spectrophotometrically with a competitive ELISA (Elisa kit, Immundiagnostik, Germany).

$F_2\alpha$ -isoprostanes assay: The  $F_2\alpha$ -isoprostanes analysis consisted on isoprostanes extraction from plasma by thermolysis according to previous studies (29) and LC/MS analysis. However, for extraction some modifications were added to the previous studies. 990  $\mu$ L of plasma, 10  $\mu$ L of deuterated 8-isoprostanes as internal standard (80 ng.mL<sup>-1</sup>), 10  $\mu$ L BHT (10 mmol.L<sup>-1</sup>), 10  $\mu$ L deferiprone (20 mmol.L<sup>-1</sup>), 10  $\mu$ L desferal (20 mmol.L<sup>-1</sup>) and 1 ml of 15% KOH were added and the sample was incubated for 60 min at 40°C. The alkali was neutralized (to pH 7.2-7.4) by the addition of 3.5 mL of 1 mol.L<sup>-1</sup> KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> and 2mL of 0.1 mol.L<sup>-1</sup> of phosphate buffer (pH 7). Samples were loaded into the  $F_2\alpha$ -isoprostanes affinity column (Cayman chemical company, USA); which had been prepared according to the manufacturer's instructions. The column was washed with 2x2 mL of 0.1 mol.L<sup>-1</sup> phosphate buffer (pH 7) and 2x2 mL of ultrapure water.  $F_2\alpha$ -isoprostanes were eluted with 2 mL of 95% ethanol. The eluate was evaporated to dryness under vacuum in a SpeedVac (Sc110A-UVS400A Savant). The sample was redissolved in 130 $\mu$ L of solution containing 2 solvents: solvent B representing 60% (H<sub>2</sub>O and 0.5% of NH<sub>3</sub>) and solvent C representing 40% (55% acetonitrile, 45% methanol and 0.5% of NH<sub>4</sub>OH). 130  $\mu$ L of the sample were injected into to HPLC system and analyzed it as described below.

The equipment used for the LC/MS analysis was the Surveyor HPLC system from Thermo Finnigan interfaced with a LCQ Deca mass spectrometer. The HPLC system consisted of a quaternary pump with a graphit column (Thermo Hypercarb 100 x 3mm, 5 $\mu$ m). The mass

spectrometer was equipped with an ionic trap, an ESI prob and a turbomolecular pump (Thermo Finnigan). The sample was chromatographed with a gradient: 1) from startup till 3 min 50: 60% of solvent B and 40% of solvent C, 2) from 3 min 50 till 22<sup>th</sup> min: 100% of solvent C, 3) from 22<sup>th</sup> min till 40<sup>th</sup> min 60% of solvent B and 40% of solvent C. The total time from injection to injection was 40 minutes. The column temperature was maintained at 30°C. A flow diverter was used to divert the column eluate to waste from 0 to 15 min and from 25 to 40 min of the run.

The sample was analyzed in SIM mode for the molecular ions of F<sub>2</sub>α-isoprostanes (m/z 353.2) and the deuterated internal standard (m/z 357.2). The concentration of F<sub>2</sub>α-isoprostanes in the sample was calculated from the areas ratio of the peaks m/z 353.2 and m/z 357.2.

### **Statistics**

Results were expressed in mean ± SEM, and the post-exercise plasmatic values were corrected by taking into account the plasmatic volume variations (30). Data were analyzed using Statistica 7.1 software. Normal distribution of data was tested by Kolmogorov–Smirnov tests. Descriptive variables were compared between the two groups using an unpaired student's *t*-test for parametric data and Mann–Whitney *U*-tests for non-parametric data. Repeated measurements were compared between the two groups using two-way ANOVA (group and time) for the parametric data, and Wilcoxon matched pair tests for non-parametric data, separately in each group. Pearson (parametric data) or Spearman test (non-parametric data) was used to detect the correlations between the variables.

## RESULTS

### Subjects characteristics

Table 1 reports the characteristics of subjects, 17 normal-weight (control) and 29 overweight adolescent girls. Concerning anthropometric characteristics, weight, BMI, the amount of absolute and relative body fat, the fat-free mass, and the waist-to-hip ratio (WHR) were significantly higher in the overweight group. Among serum lipids, only HDL-C was significantly lower in the overweight group, while no differences were noted for TG, TC, LDL-C, ApoA-1, and Apo-B.

### Dietary and physical activity assessment

Dietary intake details are shown in Table 2. The daily caloric intake was significantly higher in the overweight group ( $p < 0.05$ ). With respect to the average of macronutrient intake, only dietary carbohydrate was statistically higher in overweight group ( $p < 0.05$ ). For AO intake, no differences were found between the two groups.

Physical activity estimation, expressed by METs (kcal/kg/week) was significantly lower in overweight girls, compared with the control girls ( $7.98 \pm 1.03$  vs.  $17.75 \pm 4.99$ ) ( $p < 0.05$ ).

### Resting insulin resistance and inflammation markers

The IR and inflammation markers are listed in Table 3. According to the criteria defined by the International Diabetes Federation, in children and adolescents (31), only 2 of our 46 subjects presented a metabolic syndrome.

With respect to the metabolic parameters associated with IR, leptin, and insulin concentrations were significantly higher in the overweight group whereas adiponectin concentration was significantly lower. Consequently, leptin/adiponectin ratio (L/A), insulin/glucose ratio (I/G), and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) were also higher in this group.

Insulin resistance was related to body composition. For example, L/A, HOMA-IR, and I/G were correlated with the fat mass ( $r = 0.54, 0.50, \text{ and } 0.49$ , respectively;  $p < 0.05$ ) and L/A and HOMA-IR were correlated with the BMI ( $r = 0.46 \text{ and } 0.66$ , respectively;  $p < 0.05$ ).

Taking the inflammation markers into account, only the circulating granulocytes and CRP were higher in overweight girls. The other inflammation markers (IL-6 and MPO) were not different between the two groups.

### Resting pro-oxidant and antioxidant markers

The comparison of the pro-oxidant and AO markers between the control and overweight groups are shown in Table 3. The overweight adolescents presented a moderate OS, since only the GSH/GSSG ratio,  $\alpha$ -tocopherol/TC ratio, and erythrocyte-GPX activity were significantly lower in this group. Otherwise, no intergroup differences were observed for other parameters (F<sub>2</sub>-Isop, ROOH, ox-LDL, vitamin C and  $\beta$ -carotene levels, and SOD activity).

Moreover, blood AO status was negatively correlated with the body composition and energy intake. The  $\alpha$ -tocopherol was correlated with the fat mass percentage ( $r = -0.45$ ;  $p < 0.05$ ), while the  $\alpha$ -tocopherol/TC ratio was correlated with the waist circumference, total energy, and carbohydrates intake ( $r = -0.40$ ,  $-0.50$  and  $r = -0.47$ , respectively;  $p < 0.05$ ). The GPX activity was also negatively correlated with the BMI ( $r = -0.37$ , respectively;  $p < 0.05$ ).

Pro-oxidant markers were correlated with the body composition and lipid availability. The GSSG was correlated with waist circumference ( $r = 0.42$ , respectively;  $p < 0.05$ ) and ox-LDL was correlated with the circulating TC, LDL, and Apo-B ( $r = 0.63$ ,  $r = 0.54$ , and  $r = 0.53$ , respectively;  $p < 0.05$ ). In the overweight group, additional correlations appeared between the F<sub>2</sub>-Isop and the fat mass ( $r = 0.56$ ;  $p < 0.05$ ).

Some other correlations were also found between the pro-oxidant and AO markers and the IR parameters in both the groups: SOD, GSSG were correlated with L/A ( $r = -0.40$  and  $0.66$  respectively;  $p < 0.05$ ). In the overweight group, additional correlations appeared between the ox-LDL and adiponectin ( $r = -0.43$ ;  $p < 0.05$ ).

### Exercise responses

The data about the exercise responses are presented in Table 1. When expressed as relative values to body weight (BW), the overweight group showed a considerably lower  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  and output power ( $-16.8\%$  and  $-25\%$ , respectively) compared with the control girls. Moreover,  $\dot{V}O_{2\text{peak}}$  ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) declined as the BMI ( $r = -0.71$ ;  $p < 0.05$ ) and percentage

of fat mass increased ( $r = -0.87$ ;  $p < 0.05$ ). However, when expressed in absolute values, overweight girls exhibited higher peak power output and oxygen consumption, compared with the control girls. For the same workload (W), oxygen consumption ( $L \cdot \text{min}^{-1}$ ) was higher in overweight girls, reflecting a higher energetic cost in this group.

### **Post-exercise oxidative stress and inflammation markers**

Lipid peroxidation, and inflammation markers, before and after exercise are shown in Table 4, and Figure 1. No significant changes for IL-6, CRP, GSH/GSSH, and ox-LDL were observed in both groups after exercise. Only the overweight group showed a significant post-exercise increase in F<sub>2</sub>-Isop (Figure 1a), ROOH (Figure 1b) and MPO (Figure 1c). However, the differences between the two groups disappeared when the exercise-changes in F<sub>2</sub>-Isop, ROOH and MPO were expressed by the VO<sub>2</sub> variation (as  $\Delta F_2\text{-Isop}/\Delta VO_2$ ,  $\Delta ROOH/\Delta VO_2$  and  $\Delta MPO/\Delta VO_2$  [Fig. 2]).

### **Correlations between resting parameters (IR, inflammation, and AO) and post-exercise oxidative stress markers**

Some significant correlations were established between the resting IR and inflammation markers and the post-exercise OS markers.

Accordingly, the resting L/A was correlated with the post-exercise GSSG ( $r = 0.52$ ,  $p < 0.05$ ), and WHR with post-exercise F<sub>2</sub>-Isop ( $r = 0.46$ ,  $p < 0.05$ ). In the overweight group, there were some additional correlations between the resting L/A and adiponectin and the post-exercise ox-LDL ( $r = 0.38$  and  $-0.68$ , respectively;  $p < 0.05$ ).

Concerning the inflammation markers, the resting IL-6 correlated with the post-exercise ROOH ( $r = 0.45$ ,  $p < 0.05$ ), while the resting CRP was correlated with the post-exercise F<sub>2</sub>-Isop and MPO ( $r = 0.59$  and  $0.42$ ,  $p < 0.05$ ).

Resting AO status also influenced the post-exercise OS markers. The resting SOD was indeed correlated with the post-exercise GSSG ( $r = -0.68$ ,  $p < 0.05$ ), while the resting GPX was correlated with the post-exercise GSH/GSSG ( $r = 0.46$ ,  $p < 0.05$ ) and the resting  $\alpha$ -tocopherol/TC ratio was correlated with the post-exercise ox-LDL ( $r = -0.43$ ,  $p < 0.05$ ).

## DISCUSSION

This study hypothesizes on whether the basal insulin resistance and inflammation exacerbate OS, after incremental exhaustive exercise in overweight adolescent girls. As expected the overweight adolescent girls exhibited higher post-exercise OS markers (F<sub>2</sub>-Isop, ROOH and MPO), compared with the control adolescent girls. However, when F<sub>2</sub>-Isop, ROOH and MPO variations are expressed per change in the oxygen consumption during exercise, the differences between the two groups disappeared. Thus, the main responsible factor is the over-consumption of oxygen, which limited the contribution of basal IR and inflammation state to the exercise-induced OS in the overweight group.

### **Overweight induces oxidative stress at rest**

Overweight adolescent girls presented a moderate OS state, since only the GSH/GSSG ratio,  $\alpha$ -tocopherol/TC ratio, and erythrocyte-GPX activity were significantly lower in this group. As previously established by Suzuki et al. (2003) (32), no lipid peroxidation was found in overweight subjects at rest. This result could be justified by the depletion of the AOs (GSH and  $\alpha$ -tocopherol), which is well known to be involved in lipid peroxidation removal (33). The low activity in erythrocyte-GPX is not paradoxical. Indeed, it is well admitted that the AO enzyme activity is stimulated in response to an OS state, as in the early days of the development of obesity. In a rat model, Vincent et al. (34) and Dobrian et al. (35) found a significant increase in the AO enzymes activities (GPX, SOD) after 7–10 weeks of diet-induced obesity. Inversely, if obesity persisted for a long time in rats (7 months) (36) or in humans (17), a depletion in those AO enzymes sources occurred, leading to a low level of activity. Supporting the earlier studies on human models (17), we found that the GPX activity was lower in overweight group and was negatively correlated with the BMI ( $r = -0.37$ ,  $p < 0.05$ ). Contrastingly, the SOD activity was not decreased in the overweight group. This is not surprising, since as demonstrated by Olusi et al. (2002) (17), the SOD activity did not show a significant depletion below BMI 40 kg/m<sup>2</sup>.

Other factors, such as excess of lipid availability (12, 37), dietary mistakes (38), IR (39, 40), and chronic inflammation (22,41), make obesity an important target for OS. In our study, the

overweight group exhibited significantly higher %FM, dietary intake, IR markers, and several other correlations were found between those parameters and OS markers.

Concerning inflammation markers, only circulating granulocytes and CRP were higher in the overweight girls. The IL-6 level was not significantly different between the two groups ( $p = 0.08$ ). However, the overweight girls had 4-fold higher IL-6 values than the control subjects, which contributed to the significant increase in CRP production by the liver (42). Furthermore, the MPO, which is a marker for neutrophil infiltration in damaged tissues, was not higher in overweight girls. This result suggests the absence of resting damage and may also explain the absence of difference in lipid peroxidation between the two groups.

### **Overweight exacerbates exercise-induced oxidative stress and inflammation**

In our study, the maximal exercise induced a significant increase in F<sub>2</sub>-Isop, ROOH and MPO only in overweight adolescent girls. According to the literature, several factors might be incriminated to explain the higher susceptibility of this group to exercise-induced OS, such as increased lipid substrate, insufficient AO, IR and inflammation state, and finally, oxygen over-consumption.

Even if it is known that maximal fat oxidation in obese volunteers occurs at a lower exercise intensity (43,44) which could play a protective role against lipid peroxidation, obese subjects have higher circulating lipids. This plasma lipid substrates are known to be the main target of lipid peroxidation in obese subjects, where lipid peroxidation is faster in this population, compared with the lean subjects (13). By analyzing 3 lipid peroxidation markers including the F<sub>2</sub>-Isop which is considered as the most reliable lipid peroxidation marker (45), this study demonstrated for the first time that exercise induces higher lipid peroxidation in overweight adolescent subjects compared with the control subjects.

With respect to the AO availability, many studies showed a deficit of circulating AOs in obese adults (46,47) and children (15,16,48). Several authors hypothesized that this lack in AO could exacerbate post-exercise OS, since AO supplementation decreases the post-exercise OS in young overweight adults (49). Furthermore, our study supports this hypothesis, since the resting AO status was lower in overweight group and was correlated with the post-exercise OS (resting SOD and post-exercise GSSG; resting GPX and post-exercise GSH/GSSG).

The responsibility of IR and inflammation has been examined in previous studies, but was never evaluated (11). Since adolescence, especially in overweight girls, represents a sensitive period for the development of IR and low-grade inflammation, we hypothesized that those factors could exacerbate post-exercise OS. As expected, significant relationships were established between the basal IR and inflammation markers and the post-exercise OS markers between the L/A ratio and GSSG, IL-6 and ROOH, CRP and MPO, CRP and F<sub>2</sub>-Isop, respectively. Thus, this study indicates that the basal IR and inflammation state contribute to the higher susceptibility of overweight adolescent girls to exercise-induced OS. However, when adjusting the change in F<sub>2</sub>-Isop ( $\Delta F_2\text{-Isop}$ ), ROOH ( $\Delta ROOH$ ) and MPO ( $\Delta MPO$ ) by exercise, change in  $\dot{V}O_2$  ( $\Delta \dot{V}O_2$ ) the differences between the two groups disappeared. This result makes us conclude that the exercise-induced oxygen over-consumption is the major contributor to exercise-induced OS in overweight adolescent girls.

It is well known that the increase in oxygen consumption is the main factor in exercise-induced OS. This increase in oxygen uptake is more pronounced in overweight subjects (21,50,51). For comparative exercise duration and for the same output power, overweight girls consumed more oxygen and consequently had higher energetic cost ( $\dot{V}O_2/\text{Power}$ ). The higher energetic cost in obese subjects is often explained by the excessive weight and the additive mechanical work required to swing legs that have a greater mass and moment of inertia (52). Indeed, only in overweight subjects, a significant correlation was found between  $\dot{V}O_{2\text{peak}}/\text{Power}_{\text{max}}$  and post-exercise ox-LDL ( $r = 0.48; p < 0.05$ ).

Our results obviously varied from those established by Vincent et al. (2005) (21) in older women, where the adjustment of ROOH variation by  $\Delta \dot{V}O_2$  exaggerated the difference between the obese and non-obese old women. They suggested that other factors as age and obesity simultaneously contribute to exacerbate the exercise-induced OS in older women.

In conclusion, exercise exacerbates OS only in the overweight group. The main responsible factor is the oxygen over-consumption which limited the contribution of the basal IR and inflammation states.



## **ACKNOWLEDGEMENTS**

This study was supported by the French-Lebanese cooperative research program (CEDRE), and was technically assisted by the University of Balamand (Lebanon) and the Laboratory of Probiox (Belgium). We thank Christophe Brandily for Isoprostanes assays development.

|  | Control (n = 17) | Overweight (n = 29) | P-value  |
|--|------------------|---------------------|----------|
| Age (year)   | 16.9 ± 0.3       | 16.2 ± 0.2          | NS       |
| Weight (kg)  | 54.5 ± 1.2       | 78.1 ± 2.2          | < 0.0001 |
| Height (m)   | 1.59 ± 0.01      | 1.62 ± 0.01         | NS       |
| BMI (kg.m <sup>-2</sup> )  | 21.5 ± 0.3       | 29.6 ± 0.7          | < 0.0001 |
| % body fat   | 30.1 ± 1.3       | 39.1 ± 0.9          | < 0.0001 |
| Fat-free mass (kg)   | 37.3 ± 1.1       | 44.8 ± 1.1          | < 0.001  |
| WHR  | 0.79 ± 0.02      | 0.84 ± 0.01         | 0.05     |
| TG (mg.dL <sup>-1</sup> )  | 75.4 ± 17.4      | 85.5 ± 10.8         | NS       |
| TC (mg.dL <sup>-1</sup> )  | 138.1 ± 7.4      | 142.8 ± 5.5         | NS       |
| HDL-C (mg.dL <sup>-1</sup> )   | 51.3 ± 6.6       | 41.2 ± 1.4          | < 0.05   |
| LDL-C (mg.dL <sup>-1</sup> ) (calculated)  | 71.8 ± 11.1      | 84.5 ± 5.8          | NS       |
| Apo A-1 (g.L <sup>-1</sup> )   | 1.38 ± 0.08      | 1.23 ± 0.08         | NS       |
| Apo B (g.L <sup>-1</sup> )   | 0.89 ± 0.10      | 1.03 ± 0.07         | NS       |
| Power max (W)  | 104.7 ± 2.7      | 117.2 ± 2.1         | < 0.01   |
| Power max (W.kg <sup>-1</sup> )  | 1.9 ± 0.1        | 1.5 ± 0.1           | < 0.0001 |
| $\dot{V}O_{2peak}$ (L.min <sup>-1</sup> )  | 1.8 ± 0.1        | 2.2 ± 0.1           | < 0.0001 |
| $\dot{V}O_{2peak}$ (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )                             | 33.2 ± 1.2       | 28.5 ± 0.7          | < 0.001  |
| $\dot{V}O_{2peak} / \text{Power} \times 1000$<br>(L.min <sup>-1</sup> .W <sup>-1</sup> ) | 17.2 ± 0.4       | 18.8 ± 0.5          | < 0.05   |
| $\Delta \dot{V}O_2$ (L.min <sup>-1</sup> )   | 1.45 ± 0.2       | 1.8 ± 0.2           | < 0.0001 |

Table 1. Body composition, serum lipids and lipoproteins data's and exercise responses in control and overweight adolescents.

Values are means ± SEM. NS: not significant, BMI: body mass index, FFM/FM: fat-free mass/fat mass ratio, WHR: waist to hip ratio, TG: Triglycerides, TC: total cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, Apo A: Apolipoprotein A, Apo B: Apolipoprotein B, W: watt,  $\dot{V}O_{2peak}$ : peak oxygen uptake.

$$\Delta \dot{V}O_2 = \dot{V}O_{2peak} - \dot{V}O_{2rest}$$

| Nutrient                              | Control              | Overweight           | P value |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Total energy (kcal.d <sup>-1</sup> )  | 1781 ± 131           | 2091 ± 83            | < 0.05  |
| Protein (kcal.d <sup>-1</sup> )       | 261 ± 18<br>(15.0%)  | 302 ± 16<br>(14.70%) | NS      |
| Carbohydrates (kcal.d <sup>-1</sup> ) | 785 ± 58<br>(44.54%) | 977 ± 45<br>(46.95%) | < 0.05  |
| Fat (kcal.d <sup>-1</sup> )           | 732 ± 74<br>(40.46%) | 805 ± 48<br>(38.35%) | NS      |
| Beta-carotene (µg)                    | 1502 ± 312           | 1048 ± 187           | NS      |
| Vitamin A (µg)                        | 342 ± 64             | 300 ± 40             | NS      |
| Vitamin C (mg)                        | 53 ± 6               | 64 ± 9               | NS      |
| Vitamin E (mg)                        | 4.8 ± 0.4            | 5.1 ± 0.3            | NS      |

Table 2. The daily dietary intake (macronutrients and major antioxidant vitamins) in control and overweight subjects.

Values are means ± SEM. NS: not significant.

|   | Control       | Overweight    | P-value |
|---|---------------|---------------|---------|
| <b>Insulin resistance parameters</b>                |               |               |         |
| L/A   | 3.2 ± 0.8     | 11.4 ± 2.4    | < 0.001 |
| HOMA-IR   | 1.02 ± 0.10   | 1.96 ± 0.2    | < 0.001 |
| I/G x 100   | 6.7 ± 0.6     | 12.7 ± 1.6    | < 0.05  |
| <b>Inflammation markers</b>                         |               |               |         |
| IL-6 (pg.mL <sup>-1</sup> )                         | 5.1 ± 1.2     | 20.7 ± 8.6    | NS      |
| CRP (mg.dL <sup>-1</sup> )                          | 1.7 ± 0.2     | 3.1 ± 0.4     | <0.05   |
| MPO (ng.mL <sup>-1</sup> )                          | 34.4 ± 3.1    | 36.3 ± 2.1    | NS      |
| WBC (x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup> )          | 6.8 ± 0.3     | 7.3 ± 0.4     | NS      |
| Granulocytes (x 10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup> ) | 63.0 ± 1.9    | 67.9 ± 1.4    | < 0.05  |
| <b>Pro-oxidant markers</b>                          |               |               |         |
| GSH/GSSG  | 33.5 ± 9.3    | 15.9 ± 2.8    | < 0.05  |
| F <sub>2</sub> -Isop (pg.mL <sup>-1</sup> )         | 26.7 ± 3.2    | 25.2 ± 1.9    | NS      |
| ROOH (μmol.L <sup>-1</sup> )                        | 316.1 ± 35.6  | 356.2 ± 22.1  | NS      |
| ox-LDL (U.L <sup>-1</sup> )                         | 45.1 ± 2.7    | 47.1 ± 1.9    | NS      |
| <b>Antioxidant status</b>                           |               |               |         |
| SOD (UI.g Hb <sup>-1</sup> )                        | 1100.7 ± 37.1 | 1142.1 ± 30.1 | NS      |
| GPX (UI.g Hb <sup>-1</sup> )                        | 52.1 ± 3.3    | 43.1 ± 1.8    | < 0.05  |
| Vitamin C (μg.mL <sup>-1</sup> )                    | 9.5 ± 0.8     | 9.8 ± 0.6     | NS      |
| α-tocopherol (mg.L <sup>-1</sup> )                  | 9.2 ± 0.3     | 8.4 ± 0.3     | NS      |
| α-tocopherol / TC                                   | 7.1 ± 0.3     | 6.2 ± 0.2     | < 0.05  |
| β-carotene (mg.L <sup>-1</sup> )                    | 0.18 ± 0.03   | 0.14 ± 0.01   | NS      |

Table 3. Insulin resistance associated parameters and inflammation and OS markers in control and overweight adolescent girls. Values are means ± SEM. NS: not significant, L/A: leptin/adiponectin ratio, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, I/G: insulin/glucose ratio, IL-6: interleukin-6, CRP: C-reactive protein, MPO: myeloperoxidase, WBC = white blood cells, GSH/GSSG: reduced glutathione to oxidized glutathione ratio, F<sub>2</sub>-Isop: 15 F<sub>2α</sub>-Isoprostanes, ROOH: lipid hydroperoxides, ox-LDL: oxidized LDL.SOD: superoxide dismutase, GPX: glutathione peroxides, TC: total cholesterol.

|              | Control      |               | Overweight   |               | P-value |
|--------------|--------------|---------------|--------------|---------------|---------|
|              | Pre-exercise | Post-exercise | Pre-exercise | Post-exercise |         |
| IL-6 (pg/l)  | 5.1 ± 1.2    | 6.8 ± 1.41    | 20.7 ± 8.5   | 27.4 ± 13.3   | NS      |
| CRP (mg/dl)  | 1.8 ± 0.3    | 2.5 ± 0.3     | 2.9 ± 0.5    | 3.2 ± 0.6     | NS      |
| GSH/GSSG     | 33.5 ± 9.3   | 30.2 ± 4.9    | 15.9 ± 2.8   | 28.3 ± 6.9    | NS      |
| ox-LDL (U/L) | 45.1 ± 2.7   | 47.1 ± 3.4    | 47.1 ± 1.9   | 47.9 ± 1.5    | NS      |

Table 4. Baseline and post-exercise inflammation and Oxidative stress markers in control and overweight adolescents.

Values are means ± SEM. NS: not significant. IL-6: Interleukin-6, CRP: C-Reactive Protein, GSH/GSSG: reduced glutathione to oxidized glutathione ratio, ox-LDL: Oxidized LDL

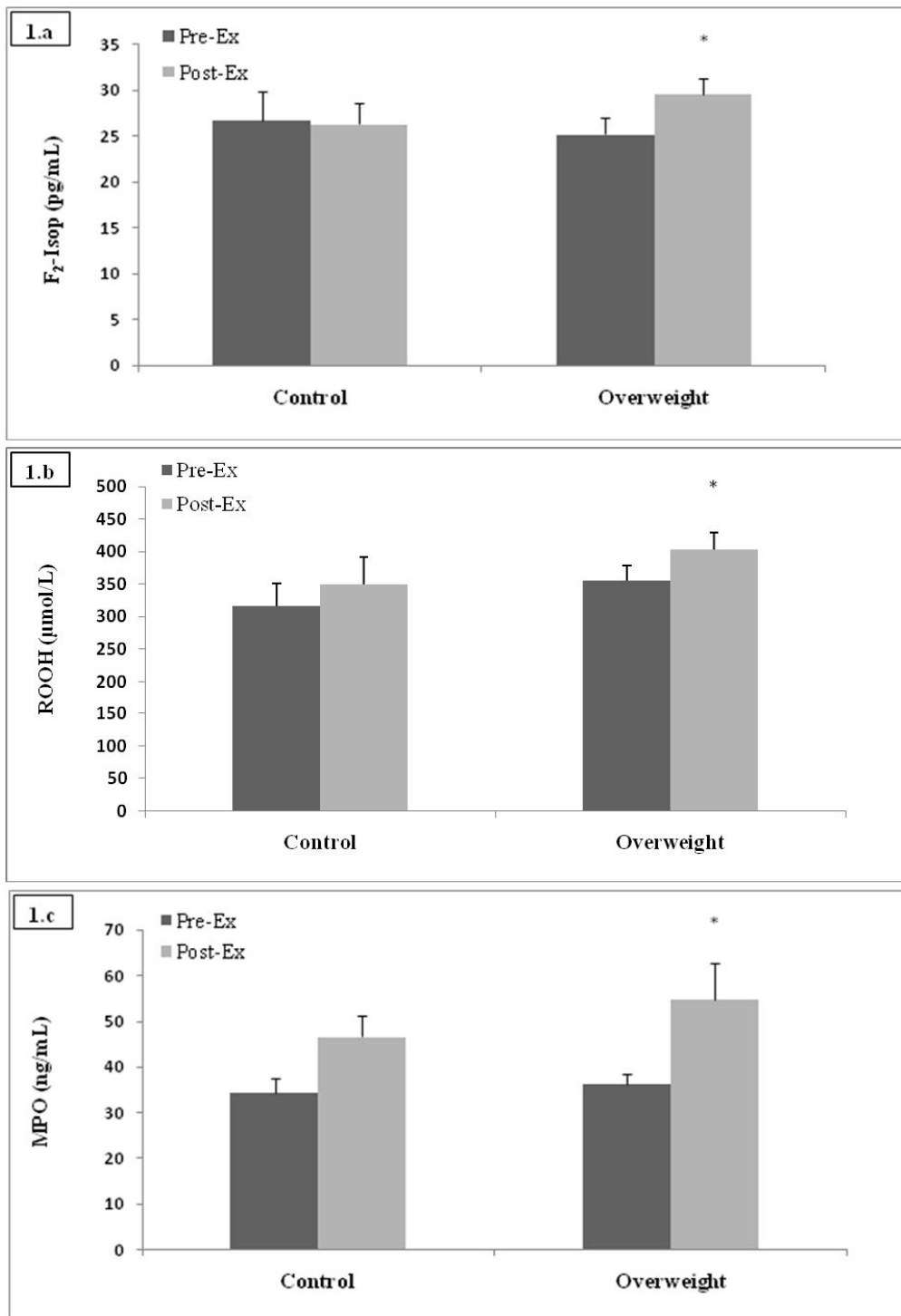


Figure 1. Pre and post-exercise plasma F<sub>2</sub>α-isoprostanes (F<sub>2</sub>-Isop) (1.a), lipid hydroperoxides (ROOH) (1.b) and myeloperoxidase (MPO) (1.c) in control and overweight adolescent girls.

Values are means ± SEM. \*  $p < 0,05$

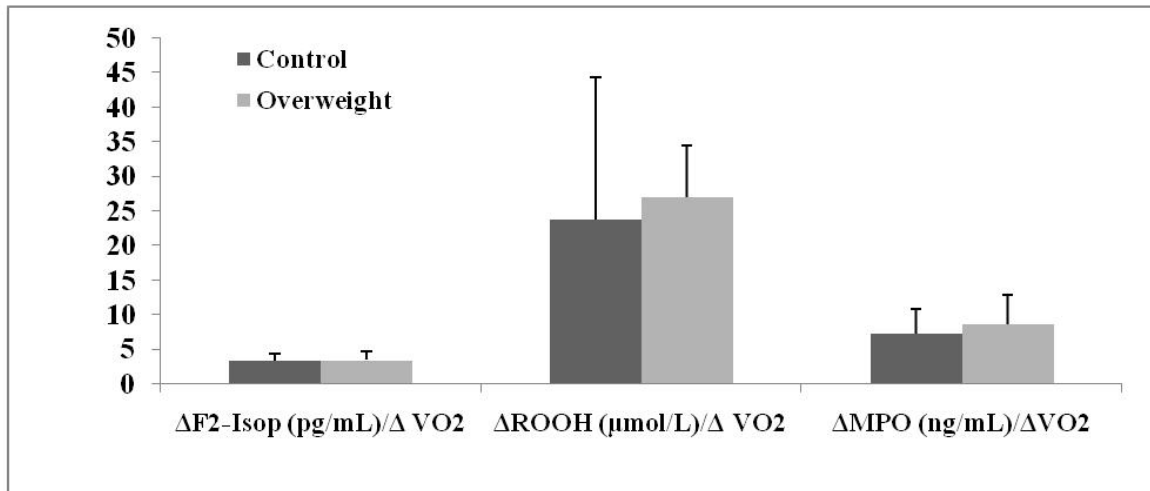


Figure 2. Absolute change in  $F_2\alpha$ -isoprostanes ( $F_2$ -Isop), lipid hydroperoxides (ROOH), and myeloperoxidase (MPO) levels per change in exercise oxygen consumption ( $\Delta F_2$ -Isop /  $\Delta \dot{V}O_2$ ,  $\Delta ROOH / \Delta \dot{V}O_2$  and  $\Delta MPO / \Delta \dot{V}O_2$ ) in control and overweight adolescents.

## REFERENCES

1. Sibai AM, Hwalla N, Adra N, Rahal B. Prevalence and covariates of obesity in Lebanon: findings from the first epidemiological study. *Obes Res* 2003; **11/11**: 1353-61.
2. Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS. Childhood obesity: public-health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002; **360**: 473-82. Review.
3. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S et al. Overweight in children and adolescents: pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005; **111/15**: 1999-2012. Review.
4. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999; **48/10**: 2039-44.
5. Biro FM, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Androl* 2006; **29/1**: 272-7.
6. Stevens J, Murray DM, Baggett CD, Elder JP, Lohman TG, Lytle LA et al. Objectively assessed associations between physical activity and body composition in middle-school girls: the Trial of Activity for Adolescent Girls. *Am J Epidemiol* 2007; **166/11**: 1298-305.
7. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23/6**: 1042-7.
8. Herder C, Schneitler S, Rathmann W, Haastert B, Schneitler H, Winkler H et al. Low-Grade Inflammation, Obesity, and Insulin Resistance in Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92/12**: 4569-4574.
9. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005; **111/15**: 1985-91.
10. Kelly AS, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr* 2006; **1/4**: 248-52.



11. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond)* 2006; **30/3**: 400-18. Review.
12. Atabek ME, Vatansev H, Erkul I. Oxidative stress in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; **17/8**: 1063-8.
13. Van Gaal LF, Vertommen J, De Leeuw IH. The in vitro oxidizability of lipoprotein particles in obese and non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998; **137**: S39-S44.
14. Strauss RS. Comparison of serum concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in a cross-sectional sample of obese and non obese children (NHANES III). National Health and Nutrition Examination Survey. *J Pediatr* 1999; **134/2**: 160-5.
15. Decsi T, Molnár D, Koletzko B. Lipid corrected plasma alpha-tocopherol values are inversely related to fasting insulinaemia in obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; **20/10**: 970-2.
16. Molnár D, Decsi T, Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; **28/10**: 1197-202.
17. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; **26/9**: 1159-64.
18. Zhu YG, Zhang SM, Wang JY, Xiao WQ, Wang XY, Zhou JF. Overweight and obesity-induced oxidative stress in children. *Biomed Environ Sci* 2006; **19/5**: 353-9.
19. Alessio HM, Hagerman AE, Fulkerson BK, Ambrose J, Rice RE, Wiley RL. Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2000; **32/9**: 1576-81.
20. Jammes Y, Steinberg JG, Brégeon F, Delliaux S. The oxidative stress in response to routine incremental cycling exercise in healthy sedentary subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2004; **144/1**: 81-90.
21. Vincent HK, Vincent KR, Bourguignon C, Braith RW. Obesity and postexercise oxidative stress in older women. *Med Sci Sports Exerc* 2005; **37/2**: 213-9.
22. Davì G, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopicolli M et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002; **288/16**: 2008-14.

23. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; **320/7244**: 1240-3.
24. Heyman E, Delamarche P, Berthon P, Meeusen R, Briard D, Vincent S, DeKerdanet M, Delamarche A. Alteration in sympathoadrenergic activity at rest and during intense exercise despite normal aerobic fitness in late pubertal adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2007; **33/6**: 422-9.
25. Deheeger M, Rolland-Cahera MF, Fontvieille AM. Effet bénéfique de l'activité physique et de l'alimentation chez des enfants à l'âge de 12 ans. *Information dietetique* 1997; **3**: 30-36.
26. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Montoye HJ, Sallis JF et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc* 1993; **25/1**: 71-80.
27. Omaye ST, Tumbull JD, Sauerlich HE. Selected methods for the determination of ascorbic acid in animal cells, tissues and fluids. *Methods Enzymol* 1979; **62**: 3-11.
28. Zhao B, Tham SY, Lai MH, Lee LK, Moochhala SM. Simultaneous determination of vitamins C, E and beta-carotene in human plasma by high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection. *J Pharm Pharm Sci* 2004; **30**: 200-204.
29. Sircar D, Subbaiah PV. Isoprostane measurement in plasma and urine by liquid chromatography-mass spectrometry with one-step sample preparation. *Clin Chem* 2007; **53/2**: 251-8.
30. Van Beaumont W. Evaluation of hemoconcentration from hematocrit measurements. *J Appl Physiol.* 1972; **32/5**: 712-3.
31. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; **8/5**: 299-306.
32. Suzuki K, Ito Y, Ochiai J, Kusuhara Y, Hashimoto S, Tokudome S et al. Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003; **4/3**: 259-66.

33. Powers SK, Lennon SL, Quindry J, Mehta JL. Exercise and cardioprotection. *Curr Opin Cardiol* 2002; **17/5**: 495-502.
34. Vincent HK, Powers SK, Stewart DJ, Shanely RA, Demirel H, Nalto H. Obesity is associated with increased myocardial oxidative stress. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; **23**: 67-74.
35. Dobrian AD, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension* 2000; **35**: 1009-1015.
36. Roberts CK, Barnard RJ, Sindhu RK, Jurczak M, Ehdaie A, Vaziri ND. Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome. *Metabolism* 2006; **55/7**: 928-34.
37. Mutlu-Türkoğlu U, Oztezcan S, Telci A, Orhan Y, Aykaç-Toker G, Sivas A et al. An increase in lipoprotein oxidation and endogenous lipid hydroperoxides in serum of obese women. *Clin Exp Med* 2003; **2/4**: 171-4.
38. Risérus U, Vessby B, Arnlöv J, Basu S. Effects of cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. *Am J Clin Nutr* 2004; **80/2**: 279-83.
39. Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J* 2006; **70/11**: 1437-42.
40. Konukoglu D, Serin O, Turhan MS. Plasma leptin and its relationship with lipid peroxidation and nitric oxide in obese female patients with or without hypertension. *Arch Med Res* 2006; **37/5**: 602-6.
41. Davì G, Falco A. Oxidant stress, inflammation and atherogenesis. *Lupus* 2005; **14/9**: 760-4. Review.
42. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; **265/3**: 621-36. Review.
43. Pérez-Martin A, Dumortier M, Raynaud E, Brun JF, Fédou C, Bringer J et al. Balance of substrate oxidation during submaximal exercise in lean and obese people. *Diabetes Metab (Paris)* 2001; **27**: 466-474.
44. Zunquin G, Theunynck D, Sesboue B, Arhan P, Bougle D. Comparaison of fat oxidation during exercise between lean and obese pubertal boys: clinical implications. *Br. J. Sports Med.* 2008.

45. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004; **142**: 231–255.
46. Viroonudomphol D, Pongpaew P, Tungtrongchitr R, Phonrat B, Supawan V, Vudhivai N et al. Erythrocyte antioxidant enzymes and blood pressure in relation to overweight and obese Thai in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; **31/2**: 325-34.
47. Viroonudomphol D, Pongpaew P, Tungtrongchitr R, Changbumrung S, Tungtrongchitr A, Phonrat B et al. The relationships between anthropometric measurements, serum vitamin A and E concentrations and lipid profiles in overweight and obese subjects. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003; **12/1**: 73-9.
48. Shin MJ, Park E. Contribution of insulin resistance to reduced antioxidant enzymes and vitamins in nonobese Korean children. *Clin Chim Acta* 2006; **365/1-2**: 200-5.
49. Vincent HK, Bourguignon CM, Vincent KR, Weltman AL, Bryant M, Taylor AG. Antioxidant supplementation lowers exercise-induced oxidative stress in young overweight adults. *Obesity (Silver Spring)* 2006; **14/12**: 2224-35.
50. Goran M, Fields DA, Hunter GR, Herd SL, Weinsier RL. Total body fat does not influence maximal aerobic capacity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; **24/7**: 841-8.
51. Hulens M, Vansant G, Lysens R, Claessens AL, Muls E. Exercise capacity in lean versus obese women. *Scand J Med Sci Sports* 2001; **11/5**: 305-9.
52. Royer TD and Martin PE. Manipulations of leg mass and moment of inertia: effects on energy cost of walking. *Med Sci Sports Exerc* 2005; **37**: 649–656.

### **ETUDE N°3**

#### **3 MOIS D'ENTRAÎNEMENT AÉROBIE MULTIVARIE REDUISENT LA PEROXIDATION LIPIDIQUE ET LA REPONSE INFLAMMATOIRE EN REPONSE A UN EXERCICE EXHAUSTIF CHEZ DES ADOLESCENTES EN SURPOIDS.**

A l'adolescence, la diminution de la pratique sportive surtout chez les filles (Stevens et coll. 2007) et les désordres alimentaires associés (Rennies et coll. 2005) favorisent la prise de poids. Ces problèmes comportementaux et les désordres métaboliques et hormonaux associés à l'obésité font des adolescents une cible privilégiée du stress oxydant (SO) (Kelly et coll. 2006; Sinaiko et coll. 2005). En effet, plusieurs études rapportent un SO supérieur chez les adolescents obèses par rapport aux non-obèses (augmentation de la peroxidation lipidique et diminution du statut antioxydant) (Lima et coll. 2004, Atabek et coll. 2004, Sinaiko et coll. 2005, Zhu et coll. 2006, Desideri et coll. 2005). Le travail précédent démontre également que le risque de SO est également plus élevé dans cette population lors d'un exercice aigu isolé.

L'entraînement aérobic est connu pour son rôle adaptatif et bénéfique sur le stress oxydant chez les sujets sains (Gomez-Cabrera et coll. 2008) ainsi que chez les sujets obèses (Beards et coll. 1996, Park et coll.1998, Roberts et coll. 2002, Wycherlet et coll. 2008). Dans la population obèse, les études montrent que l'effet bénéfique de l'entraînement sur la diminution du SO au repos est souvent associé à une amélioration de la composition corporelle, des paramètres de l'insulino-résistance et de l'inflammation (Park et coll.1998, Roberts et coll. 2002, Wycherlet et coll. 2008). Par contre, les études portant sur l'effet de l'entraînement sur la réponse à l'exercice sont rares chez les sujets obèses et se limitent aux adultes (Vincent et coll. 2005, Shin et coll. 2008). Ces études mettent en évidence une amélioration de la réponse à l'exercice (diminution de la peroxidation lipidique et augmentation de l'activité des antioxydants enzymatiques). Toutefois, ces résultats ne sont pas transposables à notre population, puisque le climat hormonal (femmes ménopausées) et l'âge sont connus pour moduler le SO. Il importe donc de vérifier chez des adolescentes en surpoids si 3 mois d'entraînement aérobic augmenteront la résistance de l'organisme au SO induit par l'exercice exhaustif.

7 adolescentes non-obèses et 14 en surpoids ont participé à un entraînement aérobie multi-varié à raison de 3 entraînements de deux heures par semaine. 9 adolescentes non-obèses et 9 en surpoids servent de groupe contrôle. Brièvement, le protocole d'entraînement débute par une période d'exercices éducatifs, du renforcement musculaire, des exercices d'endurance en continu et des jeux collectifs pour initier les adolescentes à l'exercice musculaire. Puis progressivement les séances d'endurance augmentent en intensité. Certains paramètres anthropométriques (% masse grasse, poids, taille), métaboliques (IR : leptine, acide urique, glucose), inflammatoire (MPO) ainsi l'aptitude physique ( $P_{pic}$ ,  $\dot{V}O_{2pic}$ ) ont été mesurés avant et après cette période. Des paramètres sanguins de la peroxydation lipidique (F<sub>2</sub>-IsoPs, ROOH, LDLox) et d'inflammation (MPO) ont été évalués avant et après exercice maximal exhaustif sur bicyclette ergométrique.

Dans tous les groupes de poids, les jeunes filles entraînées ont amélioré leur composition corporelle (diminution du % MG et de la circonférence de la hanche, augmentation de masse maigre) et ont maintenu leur sensibilité à l'insuline. À l'inverse, les jeunes filles non entraînées ont pris du poids et de la masse grasse et ont détérioré leur sensibilité à l'insuline (augmentation des concentrations sanguines de la leptine et de l'acide urique). Aucune modification du SO n'est apparue au repos suite à la période de 3 mois dans les deux groupes. Par contre, l'entraînement a renforcé la résistance de l'organisme vis-à-vis du SO induit par l'exercice (diminution des LDLox, des IsoPs, ROOH, MPO) surtout chez les adolescentes en surpoids et obèses. Ces améliorations sont corrélées aux variations anthropométriques, ainsi qu'aux variations d'IR et d'inflammation en réponse à l'entraînement.

En conclusion, l'entraînement aérobie améliore la tolérance de l'organisme au stress oxydant induit par un exercice exhaustif chez des adolescentes en surpoids.

**Title:**

3-month multivariate aerobic training suppressed exercise-induced lipid peroxidation and inflammation in overweight adolescent girls

**Running title:**

Training suppressed post-exercise lipid peroxidation in overweight girls

**Authors:**

Hala Youssef<sup>1</sup>, Carole Groussard<sup>1</sup>, Sophie Lemoine-Morel<sup>1</sup>, Joël Pincemail<sup>2</sup>, Christophe Jacob<sup>3</sup>, Elie Moussa<sup>3</sup>, Abdallah Fazah<sup>3</sup>, Josiane Cillard<sup>1</sup>, Jean-Claude Pineau<sup>4</sup>, Paul Delamarche<sup>1</sup>, Arlette Gratas-Delamarche<sup>1</sup>

1- Laboratory « Movement, sport and health sciences » (EA1274). University of Rennes 2, ENS Cachan. UFR-APS. Avenue Charles Tillon CS 24414, 35044 Rennes Cedex, France.

2- University of Liège - CHU, Department of Cardiovascular surgery. CREDEC, B35 Sart Tilman 4000, Liège, Belgium.

3- Laboratory « Physiologie et Biomécanique de la Performance Motrice ». University of Balamand. P.O.BOX 100 Tripoli, Lebanon.

4- Dynamique de l'évolution humaine UPR 2147 CNRS, Paris, France.

**Correspondence Author:**

Hala Youssef

Tel : (+33) 2 99 14 17 75

Fax : (+33) 2 99 14 17 74

E-Mail : [hala.youssef@gmail.com](mailto:hala.youssef@gmail.com)

Funds: This study was supported by the French-Lebanese cooperative research program (CEDRE)

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate whether aerobic training is capable of reducing lipid peroxidation and inflammation at rest and after maximal exhaustive exercise in overweight adolescent girls.

**Study design:** Longitudinal comparative study involving a 12-week multivariate aerobic training program. The study sample consisted of 39 adolescent girls including 16 Non-obese (9 non-trained and 7 trained) and 23 overweight/obese (9 non-trained and 14 trained) with a BMI range of 20 to 35.5 kg/m<sup>2</sup>.

Measurements consisted on fat distribution parameters by ultrasound technique, anthropometry, aerobic fitness ( $\dot{V}O_{2peak}$ ) by ergocycle; and the following blood assays: 1) resting insulin-resistance parameters (glucose, leptin and uric acid), and 2) pre and post-exercise lipid peroxidation (15F<sub>2</sub>α-isoprostanes [F<sub>2</sub>-Isop], lipid hydroperoxide [ROOH], oxidized LDL [ox-LDL]) and inflammation (myeloperoxidase [MPO]) markers.

**Results:** In the overweight/obese group, the 12-week training program significantly increased their fat-free mass and decreased their percentage of fat mass and hip circumference but did not modify their aerobic fitness. Inversely, in the overweight/obese non-trained subjects, weight and percentage of fat mass increased, and aerobic fitness decreased during the same period. Training also prevented the deterioration of adolescence-induced insulin sensitivity observed in both non-trained groups and suppressed the exercise-induced lipid peroxidation and/or inflammation in non-obese (ox-LDL) and overweight/obese girls (F<sub>2</sub>-Isop, ROOH, ox-LDL, MPO).

**Conclusion:** 12-week aerobic training increased tolerance to exercise-induced oxidative stress in overweight/obese adolescent girls partially due to an improvement in body composition.

**Key words:** Aerobic training, Exercise, Lipid peroxidation, Inflammation, Obesity, Adolescent girls.



## **INTRODUCTION**

The prevalence of adolescent obesity and its comorbidities are increasing worldwide. Adolescence obesity is associated with physical activity reduction, especially in girls (1), and alimentary disorders (2). These behavioral problems work in conjunction with obesity-induced metabolic and hormonal disorders (insulin resistance, inflammation) (3). Thus obese adolescents could be a target for oxidative stress (OS) (3,4). Indeed, several studies have reported higher lipid peroxidation markers (3, 5) and lower antioxidant status (6,7) for overweight and obese adolescents as compared to their non-obese counterparts. For this reason, a possible method of prevention for obesity-induced complications in adolescence (cardiovascular risk factors and diabetes) is to enhance physical activity in early stages (8). It is well known that insulin sensitivity decreases in girls during adolescence (3). Previous studies have demonstrated that aerobic training improved insulin sensitivity in obese youth (9). When combined with a caloric restriction, training decreased OS and inflammation markers at rest (10). However, the part of exercise intervention, in the OS decrease, remained unknown. Only two studies have investigated the isolated effect of aerobic training at rest, and both failed to show any modification of OS and inflammation markers in overweight children (11) and adolescent girls (9). Beneficial training effects are not always detectable at rest and can be otherwise observed in response to exercise (12). Therefore, we propose to explore a possible adaptive effect of training in response to exhaustive exercise. In our previous study (13), we demonstrated that maximal exhaustive exercise increased lipid peroxidation (lipid hydroperoxides [ROOH], isoprostanes [F<sub>2</sub>-Isop]) and inflammation (myeloperoxidase [MPO]) markers in overweight/obese adolescent girls but not in non-obese girls. Thus, we hypothesize that 3-month aerobic training could reduce lipid peroxidation and inflammation after a maximal exercise in overweight/obese adolescent girls.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Subjects**

The subjects included in this study were recruited from several high schools in Lebanon. Written informed consent was obtained from the parents of each subject before the study, and the survey was approved by the Ethical Committee on Human Research.

Thirty-nine postmenarcheal adolescent girls (16 non-obese and 23 overweight or obese named overweight group) ranging from 14 to 19 years of age participated in this study. Seven subjects among the non-obese group and 14 subjects among the overweight group participated in a 3-month aerobic training program (trained subgroup), while the other subjects belonged to the non-trained subgroup.

The following inclusion criteria were required for participation: 1) no regular physical activities, especially before and during the 3-month period, for subjects in the non-trained groups; 2) no metabolic, cardiovascular, or other current chronic health problems; 3) no regular drug consumption before and during the 3-month protocol; 4) no regular smoking; and 5) no antioxidant supplementation within the past 6 months and during the training period.

After determining BMI values ( $BMI = \text{Weight [kg]} / (\text{Height [m]})^2$ ), participants were stratified into two groups; the non-obese group and the overweight group, based on the criteria proposed by Cole et al. (2000) (14). Waist and hip circumferences were also measured, and a validated (to Dual energy x-ray absorption) portable device based on an ultrasound technique was used to assess total body percentage of fat mass (%FM) (15).

The non-obese and overweight subjects were randomly distributed to trained and non-trained groups.

The subject's dietary intake was controlled without any specific restrictions. Indeed, 2 diet records for one week were provided for participants at the beginning and at the end of the 3-month period to control their dietary intake and to ensure that they had not changed their diet. Participants were asked to eat normally and not to consume any antioxidant supplement.

### **Experimental protocol**

Participants came to the laboratory two times; at the beginning of the protocol and three months later. For each visit, subjects came in the morning, after 12-h overnight fasting. After a medical examination and anthropometric measurements (height, weight, %FM, and hip and waist circumferences), participants ate a standardized breakfast specific to Lebanese culture.

One hour after breakfast, aerobic fitness ( $\dot{V}O_2\text{peak}$ ) was evaluated using an incremental exhaustive exercise test on an electrically braked cycle ergometer (Monark ergomedic 839E electronic test cycle, Varberg, Sweden). During the exercise, the heart rate of each subject was continuously monitored via electrocardiogram (Schiller AT-102 ECG machine, Doral, FL, USA). Oxygen consumption was measured by a breath-by-breath gas analyzer (medical graphics CPX/D, Saint Paul, MN, USA).

### ***Aerobic training protocol***

Physical training (7 non-obese and 14 overweight) consisted of multivariate aerobic exercises. The program was scheduled for 12 weeks, with three nonconsecutive training sessions per week. The duration of each session was 2 hours. Phase 1 (week 1-3): each week consisted of three training sessions planned as follows: 1- educative running exercises, proprioception, and stretching; 2- continuous endurance running, and 3- team sports (volleyball, basketball, and soccer). Phase 2 (4-6): each week consisted of three training sessions planned as follows: 1- interval-training running; 2- continuous running, and 3- team sports. Phase 3 (7-12): each week consisted of three training sessions planned as follows: 1- several exercises based on team sports; 2- several “circuit” training exercises, and 3- 15/15 interval training running (15 seconds running at 80% to 100% of  $\dot{V}O_{2\text{max}}$  and 15 seconds of rest). The intensity and duration of the activities were adapted according to a follow-up to determine each subject’s aerobic fitness based on several field running tests. For aerobic running exercises, heart rate monitors were used to ensure that subjects were exercising at a heart rate associated with 70 to 75 % of  $\dot{V}O_2\text{peak}$ . Training was conducted by a professional team in physical activity.

### ***Blood sampling***

Blood samples were collected at the beginning of the experiment (before training) in order to establish the baseline and 3 months later. Blood was collected from an antecubital vein in two different Vacutainer tubes (with EDTA and dry) at fasting state, before, and immediately after exercise. For determination of serum glucose and leptin concentrations, blood samples were taken into dry Vacutainers at fasting state. For determination of plasma  $15\text{-F}_2\alpha$ -isoprostanes ( $\text{F}_2\text{-Isop}$ ), lipid hydroperoxides (ROOH), oxidized LDL (ox-LDL), myeloperoxidase (MPO) and serum uric acid, blood samples were collected into EDTA (plasma) or dry (serum) Vacutainers before and immediately after exercise. Blood samples were immediately

centrifuged at 1500g for 10 min (4°C) to separate the plasma (ETDA tube) and at 3000g for 20 min (4°C) to separate the serum (ORTO ALRESA mod.Digicen.R, Spain).

For isoprostanes, 10 µL of an ethalonic solution of butylhydroxytoluene (100 mM) were added to 1 mL of plasma before being frozen at -80°C. The other aliquots were immediately frozen and stored at -80°C (Angelantoni Industré SPA Biomedical division Polar 530v, Italy) until analysis.

### ***Biochemical analysis***

With respect to the insulin-resistance related factors, glucose was quantified using an enzymatic test (GOD-PAP, RC 1236-02, Bio Direct, France); leptin was determined by an immunoassay kit (leptin Elisa EIA 2395 - DRG instruments GmbH, Marburg/Lahn, Germany); and uric acid was measured using “the multi-purpose liquid reagent kit” (AD803UA, Audit Diagnostics, Ireland).

In relation to inflammation, MPO was determined using a colorimetric kit with an enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa K 6631, Immundiagnostik, Frankfurt am Main, Germany). Concerning lipid peroxidation markers, lipid hydroperoxides (ROOH) were quantified using the commercial kit Oxystat, (Biomedica Gruppe, Divischgasse, Wien, Austria) and oxidized low-density lipoproteins (ox-LDL) were determined spectrophotometrically with a competitive enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa kit, Immunodiagnostik, Germany). Total 15 F<sub>2</sub>α-isoprostanes were measured by LC/MS analysis as described previously (13). Briefly, plasma was treated by KOH (15%w/v) for alcali hydrolysis at 37°C for 1h. The mixture was then neutralised using a phosphate buffer and purified with F<sub>2</sub>-isoprostane affinity column and then analysed by LC/MS.

### **Statistics**

The results were expressed as mean ± s.e.m., and post-exercise plasma values were corrected by considering the plasmatic volume variations. The data was analyzed using Statistica 7.1 software. The normal distribution of data was tested using Kolmogorov-Smirnov tests. The descriptive variables between groups were compared using unpaired student's *t*-tests for parametric data or Mann-Whitney U-tests for non-parametric data. At baseline, repeated measurements were compared between groups using two-way ANOVAs (group [non-trained and trained] and exercise [before and after exercise]), three-way ANOVAs for the effect of training at rest (group, category [non-obese and overweight], and time [baseline and 3-

month]), and four-way ANOVAs for effect of training on exercise response (group, category, exercise, and time). The Pearson (parametric data) or Spearman test (non-parametric data) was used to detect correlations between variables.

## RESULTS

### Subjects characteristics

Table 1 reports the characteristics of the subjects, 16 non-obese (9 non-trained and 7 trained) and 23 overweight (9 non-trained and 14 trained) adolescent girls.

As expected, at baseline, the overweight girls presented significantly greater body weight, BMI, %FM, fat-free mass (FFM), and waist and hip circumference values as compared to the non-obese girls (table1). Aerobic fitness, relative  $\dot{V}O_{2peak}$  ( $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) and power output ( $\text{W}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) were significantly lower in the overweight groups in comparison to the non-obese groups (table1).

It should be noted that, at baseline, in each group (non-obese and overweight), the girls involved in the training program and the non-trained girls showed similar anthropometric and aerobic fitness values.

### Effect of 3-month training

#### *Anthropometric and aerobic fitness assessment in the different groups*

As reported in table 1, the trained overweight subgroup showed a significant increase in the FFM (3.2%) and a significant decrease in the %FM (-3.4%) and in the hip circumference (-4.2%) after the 3-month training program. In the overweight non-trained subjects, a significant increase in the weight (2.6%) and in the %FM (5.5%) was observed after 3 months. In addition their aerobic fitness (in relative  $\dot{V}O_{2peak}$ ) decreased.

In the non-obese trained subgroup, the 3-month training resulted in beneficial effects with a significant decrease in the %FM (-7.6 %), and increase in the FFM (4.5 %) and in the relative peak power output (14.4 %). Inversely, the non-trained non-obese group did not show any anthropometric changes after 3 months and in addition their aerobic fitness (in relative  $\dot{V}O_{2peak}$ ) decreased. Intragroup comparison showed that the girls in the trained group exhibited a higher peak output and  $\dot{V}O_{2peak}$  as compared to the girls in the non-trained group.

Improvement in aerobic fitness was associated with a concomitant beneficial change in body composition. Indeed,  $\Delta\dot{V}O_{2peak}/\text{kg}$  is negatively correlated ( $p<0.05$ ) to the 3-month value for weight ( $r=-0.64$ ), BMI ( $r=-0.65$ ), % FM ( $r=-0.72$ ), and waist circumference ( $r=-0.74$ ).

### ***Insulin resistance related parameters***

The baseline and 3-month values for three related insulin resistance parameters (glucose, leptin, and uric acid) are reported in Table 2. At baseline, no difference was observed between all the groups for glucose and uric acid values except for leptin values which were higher ( $p<0.05$ ) in the overweight girls involved in the training program (trained subgroup). Three months later, glucose values remained unchanged in all the groups. On the other hand, leptin and uric acid values increased in both non-trained subgroups (non-obese [57 % and 40 % respectively;  $p<0.05$ ] and overweight [84% and 10 % respectively;  $p<0.01$ ]) whereas these values remained unchanged in trained groups.

### ***Lipid peroxidation and inflammation related parameters***

#### *Lipid peroxidation and inflammation at rest, before and after training*

Table 2 reports the baseline and the 3-month values for lipid peroxidation and inflammation related markers at rest. Baseline values of F<sub>2</sub>-Isop, ROOH and MPO were not different between groups except for ox-LDL which was higher in the non-trained overweight girls compared to their non-obese counterpart ( $p<0.05$ ). Three month training did not affect any of these parameters.

#### *Lipid peroxidation and inflammation related parameters in response to maximal exhaustive exercise*

In the non-obese group (non-trained and trained subgroups), at baseline and after three months, maximal exhaustive exercise did not affect F<sub>2</sub>-Isop, ROOH, and MPO (data not shown) with exception to the ox-LDL, which increased significantly (in the trained subgroup) ( $p<0.05$ ) (figure 1). Three months training considerably reduced the change in ox-LDL induced by exercise ( $\Delta_{\text{ex}}\text{ox-LDL}$ ) ( $p<0.05$ ) (Figure 1).

In the overweight trained subgroup, figure 2 shows that, at baseline, exercise induced a significant increase in F<sub>2</sub>-Isop (Figure 2a), ROOH (Figure 2b), and MPO (Figure 2c)

( $p < 0.05$ ). After 3-month training, the exercise-induced increase in the above markers was not significant. In addition, the post-exercise values of F<sub>2</sub>-Isop and MPO after training were significantly lower compared with pre-training values. Considering the change in ox-LDL, 3-month training significantly decreased  $\Delta_{\text{ex}}$ ox-LDL induced by exercise (figure 1).

In the overweight non-trained subgroup, the exercise-induced increase in ROOH and MPO at baseline remained significant after 3 months ( $p < 0.05$ ) (data not shown).

## **Correlations**

### *Anthropometric parameters*

In both trained subgroups, changes in WHR induced by training were correlated to exercise-induced changes in ROOH ( $r = 0.52$ ;  $p < 0.05$ ), and modifications in %FM and hip circumference induced by training were correlated to exercise-induced changes in ox-LDL ( $r = 0.56$  and  $0.51$  respectively;  $p < 0.05$ ). In addition, in overweight trained subgroup, variations in %FM induced by training were also positively correlated to 3-month post-exercise F<sub>2</sub>-Isop values ( $r = 0.76$ ;  $p < 0.05$ ), and modifications in FFM induced by training were negatively correlated to 3-month post-exercise ROOH values ( $r = 0.53$ ;  $p < 0.05$ ).

### *Insulin resistance and inflammation related markers*

For all groups training-induced modifications in uric acid were correlated to 3-month post-exercise ox-LDL values ( $r = 0.39$ ,  $p < 0.05$ ) and training-induced modifications in MPO were correlated to 3-month post-exercise F<sub>2</sub>-Isop values ( $r = 0.39$ ,  $p < 0.05$ ).

### *Aerobic fitness*

In the trained subgroups, changes in power output induced by training were negatively correlated to changes in ROOH induced by exercise ( $r = -0.46$ ,  $p < 0.05$ ) and to post-exercise MPO values ( $r = -0.48$ ,  $p < 0.05$ ). It is noteworthy that the overweight trained group showed a higher correlation ( $r = -0.62$ ,  $p < 0.05$ ).

## DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study that reports beneficial effects of training in overweight adolescent girls in regards to exercise-induced lipid peroxidation and inflammation. These protective effects were associated with improved body composition, and preserved fitness level and insulin sensitivity. These findings are important since many disorders associated to obesity (e.g. cardiovascular disease and diabetes) can be aggravated by higher OS and inflammation in adolescents. Thus, interventions able to protect against OS are essential for adolescent girls, which are particularly vulnerable to overweight and obesity.

### *Training effects on anthropometric and insulin resistance parameters and fitness level*

A 3-month aerobic training program for overweight subjects induced favourable changes in their body composition as evidenced by the observed decrease in %FM and hip circumference, the increase in FFM, and the lower weight gain.

In other similar studies, 3-month training without dietary restriction did not change body composition in overweight children and adolescents (9,11), on the other hand, an improvement in body composition was reported after a 4-month training program (16). In the present study, a favourable effect on body composition is observed with only 3-month training. This could be explained by the intensity of the training sessions and also by the professional supervision.

Concerning insulin resistance, previous studies have reported that high levels of glucose, leptin, and uric acid in plasma are correlated to insulin resistance and are therefore considered as valid insulin resistance biomarkers (17-19). Thus, in the current study, the significant increase in leptin and uric acid in the non-trained groups indicated that inactivity contributed to a deterioration of insulin sensitivity. Inversely, a 3-month training program succeeded in preventing this deleterious effect in both non-obese and overweight trained groups. The concomitant improvement noticed in body composition was at least in part responsible for this protective effect since significant correlations were found between the changes in these biomarkers and the changes in body composition (leptin-BMI [ $r=0.45$ ], leptin-FM [ $r=0.36$ ], leptin-hip circumferences [ $r=0.51$ ], and uric acid-waist circumference [ $r=0.40$ ];  $p<0.05$ ).

In parallel to the insulin sensitivity deterioration, physical fitness of the non-trained groups declined as evidenced by the decrease in their relative peak oxygen consumption. Inversely,



the training program resulted in fitness improvement in the non-obese group and prevented fitness deterioration in the overweight group.

*Training effects on lipid peroxidation and inflammation markers at rest*

Before training, the overweight subjects exhibited higher ox-LDL levels as compared to the non-obese subjects. Nevertheless, the levels of the other lipid peroxidation and inflammation markers (F<sub>2</sub>-Isop, ROOH, and MPO) were not different between overweight and non-obese subjects suggesting that the overweight girls were not in a critical state of obesity-induced OS. These results differ from previous studies which reported higher OS in obese adults (20,21) and children (3,5). The reasons for the aforementioned discrepancy are likely due to a higher insulin resistance and a more advanced obesity stage in the population of the other studies.

Regarding the effect of training, we did not find any significant change in ox-LDL, ROOH, and MPO after 3 months. Nevertheless, a trend for F<sub>2</sub>-Isop, which decreased by 23 % in the overweight trained group, was observed. The lack of change of lipid peroxidation and inflammation related markers, at rest, in overweight subjects might be due to the short period of the training program. Indeed, our results are consistent with the findings of others (11) who reported that short periods of aerobic training (8 weeks) failed to show any rest adaptation. Significant changes were only observed either after long periods of training (6 months) (22) or in combined diet and exercise intervention studies (23).

*Training effects on lipid peroxidation and inflammation markers in response to exercise*

In accordance with our previous study (13), we found that maximal exhaustive exercise exacerbated OS in overweight adolescent groups. The current study is the first report showing that aerobic training without dietary restriction reduced exercise-induced OS, in overweight adolescent girls. Indeed, after 3-month training, no significant increase of F<sub>2</sub>-IsoP and MPO was observed immediately after exercise. In addition the post-exercise values of F<sub>2</sub>-IsoP and MPO were lower after training. Concerning the two other markers of lipid peroxidation (ROOH and ox-LDL), like F<sub>2</sub>-IsoP and MPO, after 3-month training, no significant increase of ROOH and ox-LDL was observed immediately after exercise.

In obese adults, only two studies investigated the effect of training on post-exercise lipid peroxidation (24, 25). Similar results were found in these studies which noticed that 6 months of resistance (24) or aerobic training (25) reduced post-exercise lipid peroxidation. With

respect to ox-LDL, to our knowledge, no other studies have evaluated the effect of aerobic training on changes in post-exercise ox-LDL in obese population. We supposed that in our study, the positive response of  $\Delta_{\text{ex}}$  ox-LDL to aerobic training was linked to the improvement in LDL resistance to oxidation as previously reported in healthy subjects, by Elosua et al. (26). Since ox-LDL plasma levels are now considered high predictive markers of cardiovascular risk, the decrease of exercise induced ox-LDL after training could likely contribute to reduce cardiovascular risk.

To date, in healthy populations, whether all these beneficial adaptations are due to a decrease in free radical production and/or an increase in antioxidant defences remains unclear (26). In obese populations, the situation is more complicated due to the eventual interactions between body composition, insulin resistance, inflammation state, and physical fitness.

The antioxidant system was not explored in the present study. Only some hypothesis might be assumed concerning the free radical generation system. Here, the main contributors to exercise OS could be xanthine oxidase (XO) (27), the respiratory electron transport chain, and inflammation enzymes. Moreover, some recent evidence suggested that XO-derived superoxide production is higher at rest in obese rats than in non-obese rats (28). Our study argues in favor of an adaptive effect of training on the XO pathway since the exercise-induced increase in uric acid (the end product of the XO pathway) was limited in the trained group and not in the non-trained group (3-month post-exercise uric acid values were significantly higher compared to the baseline values in both non-obese ( $4.6 \pm 0.4$  vs  $3.6 \pm 0.4$ ) and overweight ( $4.7 \pm 0.2$  vs  $3.7 \pm 0.3$ ) non-trained groups ( $p < 0.05$ ), and not statically different in both non-obese ( $4.3 \pm 0.4$  vs  $3.8 \pm 0.3$ ) and overweight ( $4.9 \pm 0.3$  vs  $4.3 \pm 0.3$ ) trained groups). This result was evidenced by the correlations between post-exercise uric acid levels and post-exercise ox-LDL ( $r = 0.37$ ,  $p < 0.05$ ) and between the % of change of uric acid from pre to post-exercise and the post-exercise  $F_2$ -Isop levels ( $r = 0.65$ ;  $p < 0.05$ ). This mechanism could be at least partially responsible for the lesser extend of lipid peroxidation.

In relation to inflammation enzymes, NADPHoxidase and MPO are the two potential generators of reactive oxygen species during exercise (29). In our study, training reduced exercise-induced increase in MPO activity in the obese group. It is noteworthy that, even if not significant, a lack of physical activity raised exercise-induced increase in MPO activity in both non-trained groups (the % of variation from pre to post exercise increased from baseline

to 3 months in non-obese group ( $31.1 \pm 36.8$  vs  $48.7 \pm 44.6$ ) and in overweight group ( $7.8 \pm 25.5$  vs  $47.7 \pm 56.5$ ). This data might be related to a post-exercise infiltration and activation of neutrophil in muscle as previously shown in trained rats (30).

As suggested before, the precise contributions of the respective parts of the improvement in body composition, insulin resistance, and inflammation states and of training itself in the beneficial effects listed previously remain elusive. However, the contribution of all these factors seems likely as evidenced by the following correlations. Firstly, we demonstrated that improvement in anthropometric and metabolic obesity related parameters was associated to the down-regulation of post-exercise OS. Indeed, the decrease in abdominal ( $\Delta$  WHR and  $\Delta$  hip circumference) and total ( $\Delta$  %FM) adiposity contributed to reduction in post-exercise lipid peroxidation markers (ROOH, ox-LDL, and F<sub>2</sub>-IsoP). Secondly, improvement in insulin sensitivity and inflammation states ( $\Delta$  uric acid and  $\Delta$  MPO) was also inversely correlated to post-exercise ox-LDL and F<sub>2</sub>-IsoP.

To summarize, 3 months of aerobic training did not change the level of lipid peroxidation and inflammation markers at rest but reduced exercise-induced OS in overweight adolescent girls. In addition, physical activity could prevent OS induced by metabolic and anthropometric disorders (increase in fat mass and insulin resistance state) associated with adolescence. More studies are needed to understand the mechanisms that lead to training-induced down-regulation in OS.

In conclusion, a 3-month multivariate aerobic training program improved tolerance to exercise-induced OS in overweight adolescent girls.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

This study was assisted on a technical basis by the University of Balamand (Lebanon) and the Laboratory of ProbioX (Belgium). We thank all participants and trainers who cooperated with the study for the successful completion of the training.

|  | Non-obese (n = 16)       |                            | Overweight (n = 23)         |                             |
|--|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|  | Non-trained (n = 9)      | Trained (n = 7)            | Non-trained (n = 9)         | Trained (n = 14)            |
| <b>Age (years)</b>   | 16.6 ± 0.5               | 17.1 ± 0.3                 | 16.3 ± 0.5                  | 16.1 ± 0.3                  |
| <b>Weight (kg)</b>   |                          |                            |                             |                             |
| Baseline   | 54.2 ± 1.2               | 53.8 ± 2.2                 | 74.6 ± 2.6 <sup>SSSS</sup>  | 74.7 ± 2.8 <sup>SSS</sup>   |
| 3-month  | 55.1 ± 1.6               | 54.7 ± 2.1                 | 76.5 ± 2.3 <sup>**</sup>    | 75.5 ± 2.7                  |
| Δ  | 0.9 ± 0.6                | 0.9 ± 0.1                  | 1.9 ± 0.7                   | 0.8 ± 0.5                   |
| <b>Height (cm)</b>   |                          |                            |                             |                             |
| Baseline   | 157.3 ± 0.02             | 159.8 ± 0.02               | 162.4 ± 0.01                | 160.5 ± 0.01                |
| 3-month  | 157.6 ± 0.01             | 160.0 ± 0.02               | 163.3 ± 0.01 <sup>**</sup>  | 161.6 ± 0.01 <sup>***</sup> |
| Δ  | 0.3 ± 0.001              | 0.2 ± 0.001                | 0.9 ± 0.002 <sup>S</sup>    | 1.1 ± 0.003 <sup>S</sup>    |
| <b>% fat mass</b>  |                          |                            |                             |                             |
| Baseline   | 27.2 ± 2.2               | 25.7 ± 0.9                 | 36.1 ± 1.2 <sup>SS</sup>    | 36.5 ± 1.8 <sup>SSS</sup>   |
| 3-month  | 27.9 ± 2.21              | 23.8 ± 0.98 <sup>***</sup> | 38.0 ± 1.89 <sup>**</sup>   | 35.2 ± 1.84 <sup>*</sup>    |
| Δ  | 0.7 ± 0.7                | -1.9 ± 0.3 <sup>#</sup>    | 1.9 ± 0.5                   | -1.3 ± 0.4 <sup>#</sup>     |
| <b>Fat-free mass (kg)</b>  |                          |                            |                             |                             |
| Baseline   | 39.6 ± 1.3               | 39.9 ± 1.5                 | 47.4 ± 0.8 <sup>SSSS</sup>  | 46.9 ± 1.4 <sup>SS</sup>    |
| 3-month  | 39.6 ± 1.1               | 41.6 ± 1.5 <sup>**</sup>   | 47.2 ± 0.9                  | 48.4 ± 1.3 <sup>**</sup>    |
| Δ  | 0.0 ± 0.5                | 1.7 ± 0.5 <sup>#</sup>     | -0.25 ± 0.6                 | 1.5 ± 0.4 <sup>#</sup>      |
| <b>Hip circumference</b>   |                          |                            |                             |                             |
| Baseline   | 95.8 ± 1.1               | 95.1 ± 1.8                 | 110.8 ± 1.9 <sup>SSSS</sup> | 111.3 ± 1.8 <sup>SSSS</sup> |
| 3-month  | 96.2 ± 0.9               | 95.1 ± 1.8                 | 110.5 ± 1.7                 | 108.5 ± 2.3 <sup>*</sup>    |
| Δ  | 0.4 ± 0.9                | 0.0 ± 0.3                  | -0.3 ± 1.0                  | -2.8 ± 1.1                  |
| <b>Power max (W.kg<sup>-1</sup>)</b>                                       |                          |                            |                             |                             |
| Baseline   | 1.88 ± 0.05              | 1.99 ± 0.12                | 1.65 ± 0.05 <sup>S</sup>    | 1.60 ± 0.07 <sup>S</sup>    |
| 3-month  | 1.73 ± 0.12              | 2.28 ± 0.15 <sup>**#</sup> | 1.54 ± 0.06                 | 1.55 ± 0.05 <sup>SSSS</sup> |
| Δ  | -0.15 ± 0.12             | 0.29 ± 0.06 <sup>#</sup>   | -0.11 ± 0.07                | -0.05 ± 0.04 <sup>S</sup>   |
| <b><math>\dot{V}O_{2peak}</math> (mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)</b> |                          |                            |                             |                             |
| Baseline   | 32.4 ± 1.7               | 34.3 ± 2.1                 | 30.0 ± 0.4 <sup>S</sup>     | 29.1 ± 1.1 <sup>S</sup>     |
| 3-month  | 29.5 ± 1.7 <sup>**</sup> | 35.5 ± 2.1 <sup>#</sup>    | 27.6 ± 0.7 <sup>*</sup>     | 28.2 ± 1.1 <sup>S</sup>     |
| Δ  | -2.9 ± 1.9               | 1.2 ± 0.9                  | -2.4 ± 1.0                  | -0.9 ± 0.7 <sup>S</sup>     |

Table 1: Anthropometric data and aerobic fitness values at baseline and after 3 months in non-obese and overweight subjects.

BMI: Body mass index, WHR: waist to hip ratio, W : watt,  $\dot{V}O_{2peak}$  : peak rate of oxygen consumption. Δ: the change in the variable from baseline to 3 months.

Values are in means ± SEM.

\$ significant baseline difference from non-obese group. # significant difference from non-trained subgroup.

\* significant difference from baseline to 3 months. \$ : p< 0.05; \$\$ : p<0.01; \$\$\$ : p<0.001; \$\$\$\$ : p< 0.0001 (same for \*, #).

|   | Non-obese (n = 16)  |                 | Overweight (n = 23)     |                          |
|---|---------------------|-----------------|-------------------------|--------------------------|
|   | Non-trained (n = 9) | Trained (n = 7) | Non-trained (n = 9)     | Trained (n = 14)         |
| <b>Insulin resistance parameters</b>                  |                     |                 |                         |                          |
| <i>Leptin (ng.mL<sup>-1</sup>)</i>                    |                     |                 |                         |                          |
| Baseline  | 14.2 ± 4.1          | 9.4 ± 1.7       | 14.9 ± 2.5              | 26.8 ± 4.5 <sup>§#</sup> |
| 3-month   | 22.7 ± 6.6*         | 13.5 ± 2.3      | 25.1 ± 4.7*             | 28.1 ± 3.6               |
| Δ   | 8.5 ± 3.2           | 4.1 ± 1.5       | 10.2 ± 3.9              | 1.3 ± 3.1 <sup>#</sup>   |
| <i>Glucose (mmol.L<sup>-1</sup>)</i>                  |                     |                 |                         |                          |
| Baseline  | 4.3 ± 0.1           | 4.7 ± 0.4       | 4.6 ± 0.1               | 4.4 ± 0.06               |
| 3-month   | 4.8 ± 0.1           | 5.0 ± 0.2       | 4.7 ± 0.1               | 4.7 ± 0.1                |
| Δ   | 0.5 ± 0.2           | 0.3 ± 0.5       | 0.1 ± 0.1               | 0.3 ± 0.1                |
| <i>Uric acid (mg.dL<sup>-1</sup>)</i>                 |                     |                 |                         |                          |
| Baseline  | 3.5 ± 0.3           | 4.0 ± 0.3       | 3.7 ± 0.3               | 4.3 ± 0.2                |
| 3-month   | 4.6 ± 0.5*          | 4.7 ± 0.4       | 4.9 ± 0.4*              | 4.9 ± 0.3                |
| Δ   | 1.1 ± 0.5           | 0.7 ± 0.4       | 1.2 ± 0.4               | 0.6 ± 0.3                |
| <b>Lipid peroxidation and inflammation parameters</b> |                     |                 |                         |                          |
| <i>Ox-LDL (U/l)</i>                                   |                     |                 |                         |                          |
| Baseline  | 42.9 ± 1.8          | 46.5 ± 6.6      | 52.9 ± 3.9 <sup>§</sup> | 45.1 ± 0.9               |
| 3-month   | 49.5 ± 3.2*         | 44.3 ± 2.5      | 53.3 ± 4.3              | 47.4 ± 1.9               |
| Δ   | 6.6 ± 2.8           | -2.2 ± 3.5      | 0.4 ± 4.9               | 2.3 ± 1.7                |
| <i>F<sub>2</sub>-Isop (pg.mL<sup>-1</sup>)</i>        |                     |                 |                         |                          |
| Baseline  | 25.9 ± 3.6          | 29.7 ± 8.4      | 27.0 ± 3.9              | 24.1 ± 1.9               |
| 3-month   | 19.4 ± 2.4          | 23.2 ± 4.3      | 27.7 ± 6.1              | 17.1 ± 1.8               |
| Δ   | -6.5 ± 4.0          | 6.5 ± 2.1       | 0.7 ± 8.3               | -7.0 ± 2.1               |
| <i>ROOH (μmol/l)</i>                                  |                     |                 |                         |                          |
| Baseline  | 308.8 ± 51.4        | 306.8 ± 56.9    | 340.3 ± 43.0            | 344.5 ± 30.6             |
| 3-month   | 321.4 ± 50.3        | 309.5 ± 27.8    | 367.4 ± 51.5            | 354.2 ± 48.8             |
| Δ   | 12.6 ± 28.7         | 2.7 ± 51.2      | 27.1 ± 37.9             | 9.7 ± 39.8               |
| <i>MPO (ng/mL)</i>                                    |                     |                 |                         |                          |
| Baseline  | 32.1 ± 3.7          | 38.0 ± 8.1      | 38.5 ± 3.7              | 34.4 ± 3.2               |
| 3-month   | 24.2 ± 1.9          | 32.7 ± 2.1      | 30.7 ± 5.5              | 33.2 ± 2.1               |
| Δ   | -7.9 ± 3.8          | -5.3 ± 7.7      | -7.8 ± 6.2              | -1.2 ± 3.3               |

Table 2: Insulin resistance related parameters, lipid peroxidation and inflammation markers, at rest, in non-obese and overweight subjects.

F<sub>2</sub>-Isop : 15 F<sub>2</sub>α-isoprostanes, ROOH: lipid hydroperoxides, Ox-LDL: oxidized LDL, MPO: myeloperoxidase, Δ: the change in the variable from baseline to month 3.

Values are in means ± SEM.

§ significant baseline difference from non-obese group. \* significant difference from baseline to 3-month.

# significant difference from non-trained subgroup. p<0.05

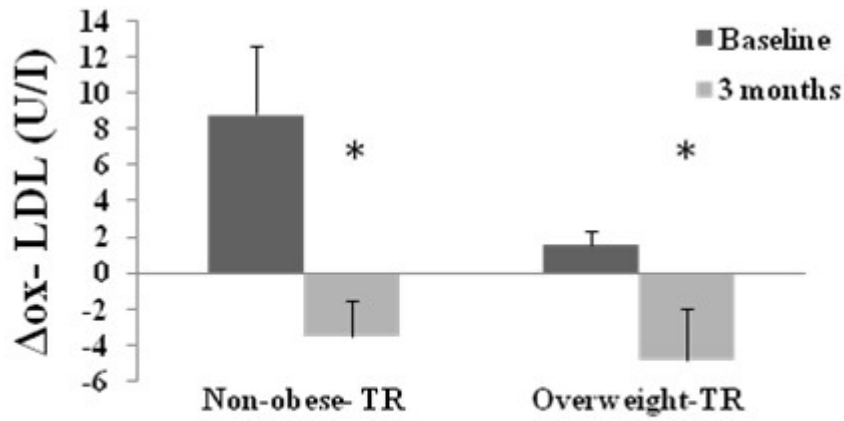


Figure 1 : Exercise-induced ox-LDL variation ( $\Delta$ ox-LDL) in non-obese and overweight trained groups at baseline and 3 months later. TR: trained.  $\Delta$ ox-LDL: calculated as difference from pre to post-exercise. \* : Significant difference from baseline to 3-month;  $p < 0.05$

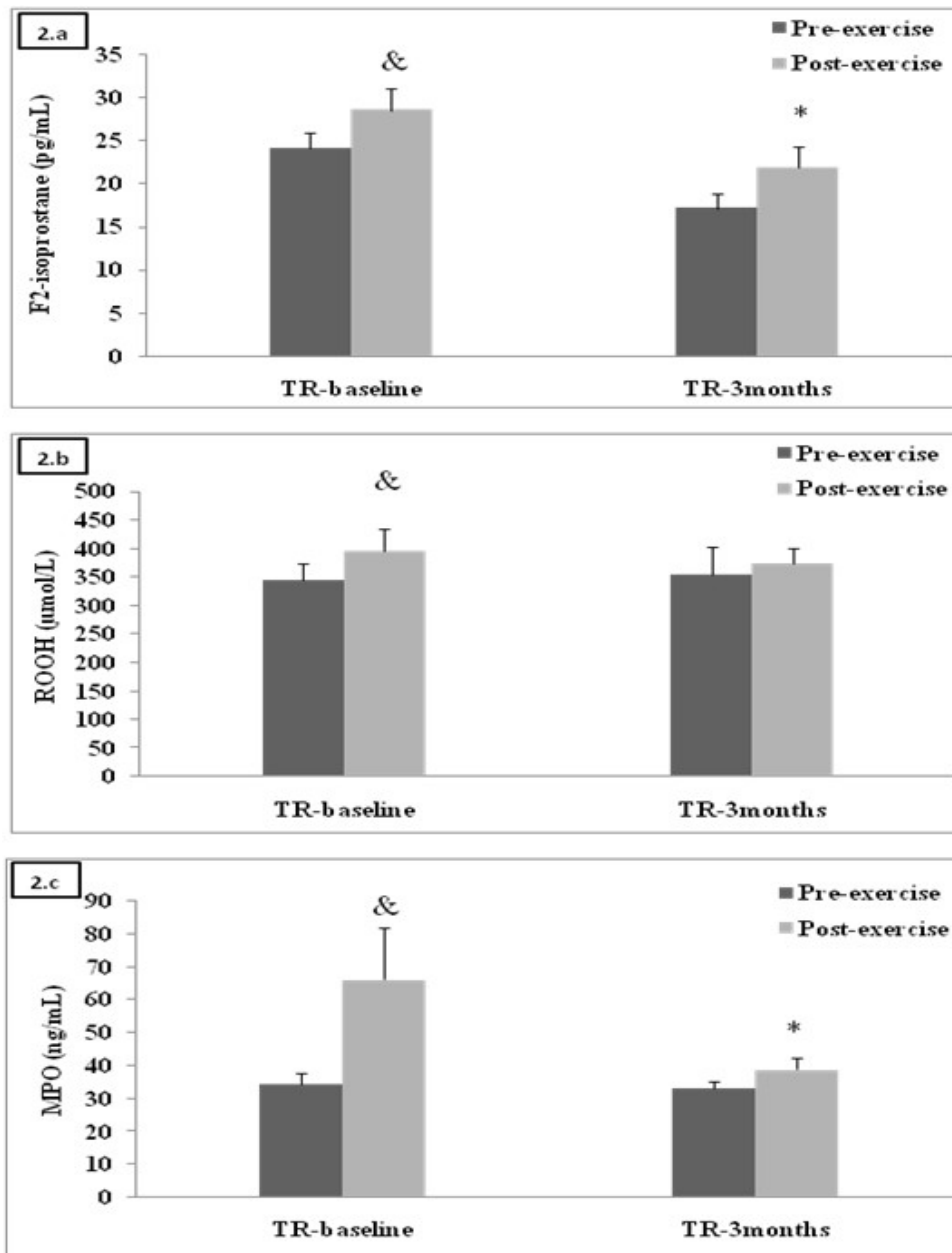


Figure 2: pre and post-exercise values at baseline and after 3 months only in trained overweight groups for F<sub>2</sub>-Isop (2.a), ROOH (2.b), MPO (2.c).

F<sub>2</sub>-Isop : 15 F<sub>2</sub>α-isoprostanes, ROOH: lipid hydroperoxides, MPO: myeloperoxydase. TR : trained. Values are in means ± SEM.

\* Significant difference from baseline to 3 months; p<0.05.

& Significant difference from pre to post exercise; p< 0.05.

## REFERENCES

1. Kimm SY, Glynn NW, Kriska AM, Barton BA, Kronsberg SS, Daniels SR et al. Decline in physical activity in black girls and white girls during adolescence. *N Engl J Med* 2002; 347(10): 709-15.
2. Rennie K, Johnson L, Jebb SA. Behavioural determinants of obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 19:343-58.
3. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005; 111(15):1985-91.
4. Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(9):1159-64.
5. Atabek ME, Vatansev H, Erkul I. Oxidative stress in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 17:1063-8.
6. Strauss RS. Comparison of serum concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). *National Health and Nutrition Examination Survey. J Pediatr* 1999; 134(2):160-5.
7. Molnár D, Decsi T, Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28(10):1197-202.
8. and its association with cardiovascular disease risk factors in adolescent girls from a college in central taiwan. *Kaohsiung J Med Sci.* 2008; 24(3):144-51.
9. Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, Triandafilopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M et al.. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism.* 2005; 54(11):1472-9.
10. Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis* 2007; 191(1):98-106.
11. Kelly AS, Steinberger J, Olson TP, Dengel DR. In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metabolism* 2007; 56(7):1005-9.



12. Miyazaki H, Oh-ishi S, Ookawara T, Kizaki T, Toshinai K, Ha S. et al. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2001; 84(1-2):1-6.
13. Youssef H, Groussard C, Pincemail J, Moussa E, Jacob C, Lemoine S. et al. Exercise-induced oxidative stress in overweight adolescent girls: roles of basal insulin resistance and inflammation and oxygene overconsumption. *Int J Ob* 2009; 33: 447-55.
14. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320(7244): 1240-3.
15. Pineau JC, Guihard-Costa AM, Bocquet M. Validation of ultrasound techniques applied to body fat measurement. A comparison between ultrasound techniques, air displacement plethysmography and bioelectrical impedance vs. dual-energy X-ray absorptiometry. *Ann Nutr Metab*. 2007; 51(5):421-7.
16. Owens S, Gutin B, Allison J, Riggs S, Ferguson M, Litaker M et al. Effect of physical training on total and visceral fat in obese children. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31(1):143-8.
17. Invitti C, Guzzaloni G, Gilardini L, Morabito F, Viberti G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003; 26(1):118-24.
18. Stylianou C, Galli-Tsinopoulou A, Farmakiotis D, Rousso I, Karamouzis M, Koliakos G et al. Ghrelin and leptin levels in obese adolescents. Relationship with body fat and insulin resistance. *Hormones* 2007; 6(4):295-303.
19. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Sari I et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens* 2006; 19(10):1055-62.
20. Mutlu-Türkoğlu U, Oztezcan S, Telci A, Orhan Y, Aykaç-Toker G, Sivas A et al. An increase in lipoprotein oxidation and endogenous lipid peroxides in serum of obese women. *Clin Exp Med* 2003; 2(4):171-4.
21. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F et al. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3):1728-33.

22. Park JY, Ferrell RE, Park JJ, Hagberg JM, Phares DA, Jones JM et al.. NADPH oxidase p22phox gene variants are associated with systemic oxidative stress biomarker responses to exercise training. *J Appl Physiol* 2005; 9(5):1905-11.
23. Roberts CK, Won D, Pruthi S, Kurtovic S, Sindhu RK, Vaziri ND et al. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1657–65.
24. Vincent HK, Bourguignon C, Vincent KR. Resistance training lowers exercise-induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults. *Obesity* 2006; 14(11): 1921-30
25. Shin YA, Lee JH, Song W, Jun TW. Exercise training improves the antioxidant enzyme activity with no changes of telomere length. *Mech Ageing Dev* 2008; 129: 254-60.
26. Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI et al. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis* 2003; 167(2): 327-34.
27. Viña J, Gimeno A, Sastre J, Desco C, Asensi M, Pallardó FV et al. Mechanism of free radical production in exhaustive exercise in humans and rats; role of xanthine oxidase and protection by allopurinol. *IUBMB Life* 2000; 49(6):539-44.
28. Erdei N, Tóth A, Pásztor ET, Papp Z, Edes I, Koller A et al. High-fat diet-induced reduction in nitric oxide-dependent arteriolar dilation in rats: role of xanthine oxidase-derived superoxide anion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 291(5): H2107-15.
29. Yamada M, Suzuki K, Kudo S, Totsuka M, Simoyama T, Nakaji S et al. Effect of exhaustive exercise on human neutrophils in athletes. *Luminescence* 2000; 15(1):15-20.
30. Morozov VI, Tsyplenkov PV, Golberg ND, Kalinski MI. The effects of high-intensity exercise on skeletal muscle neutrophil myeloperoxidase in untrained and trained rats. *Eur J Appl Physiol.* 2006; 97(6): 716-22.

# **SYNTHESE DES ETUDES ET DISCUSSION GENERALE**

---



## **SYNTHESE DES ETUDES - DISCUSSION**

Les principaux résultats de nos études sont les suivants:

- 1) Au Liban, à l'adolescence, les prévalences de surpoids et d'obésité sont de 17.1 % et 4.5 % et sont supérieures chez les garçons (23 % et 8.1 % respectivement) comparés aux filles (12.7 % et 1.8 % respectivement). Le surpoids et l'obésité sont associés à de multiples désordres : comportementaux et alimentaires, à une diminution de l'activité physique, à certains paramètres liés à l'enfance et à la puberté mais aussi aux statuts pondéral, socio-économique et socioprofessionnel des parents. Paradoxalement, les adolescents qui présentent une charge pondérale supérieure à celle des adolescentes, déclarent faire plus d'activité physique que ces dernières, mais le temps consacré aux activités passives est nettement supérieur. Ceci souligne l'importance de l'activité physique régulière, quotidienne (diminution des habitudes sédentaires), dans la lutte contre l'obésité.
- 2) Au repos, chez des adolescentes, le surpoids n'entraîne pas un SO majeur (diminution du rapport GSH/GSSG, de l' $\alpha$ -tocophérol plasmatique et de l'activité de la GPx érythrocytaire) alors qu'il l'aggrave significativement en réponse à un exercice exhaustif (augmentation des F2-Isop, ROOH, MPO). La surconsommation d'oxygène chez celles-ci semble jouer le rôle majeur dans l'augmentation des marqueurs de la peroxydation lipidique et de l'inflammation post-exercice, tandis que l'IR et l'inflammation basales jouent un rôle mineur.
- 3) Un entraînement aérobie multivarié, d'une durée de trois mois, réalisé par des adolescentes en surcharge pondérale atténue le SO induit par l'exercice exhaustif, ce qui signifie une meilleure résistance de l'organisme (atténuation de l'augmentation basale de la peroxydation lipidique post-exercice : F2-Isop, ROOH, LDLox). Cette adaptation est associée à une amélioration de la composition corporelle. L'entraînement permet également de préserver l'organisme contre la détérioration naturelle de la sensibilité à l'insuline et de l'aptitude physique, observée chez les adolescentes témoins.

## PREVALENCE ET CAUSES DE L'OBESITE CHEZ LES ADOLESCENTS LIBANAIS

L'obésité, considérée comme une véritable épidémie, et qui est un problème majeur de santé publique, prend des proportions inquiétantes dans les pays industrialisés, et commence même à apparaître dans les pays en voie de développement. Elle touche de plus en plus les jeunes, augmentant ainsi les risques de complications métaboliques et les maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. Différents pays développés ont tenté de définir les causes et les déterminants de l'obésité infantile et juvénile dans le but de mieux comprendre et de mieux réagir pour enrayer cette évolution. Cette démarche reste encore marginale dans les pays en voie de développement, et est totalement inédite au Liban, pays qui n'est pas épargné par l'obésité, qu'elle soit adulte, juvénile ou infantile.

C'est pourquoi dans la première partie de cette thèse, nous avons réalisé une étude épidémiologique conséquente afin 1) de dresser un état des lieux de l'obésité chez les adolescent(e)s libanais(es), 2) de cerner les facteurs et les déterminants de l'obésité dans cette population.

Cette étude épidémiologique est donc la première au Liban à faire un état des lieux de la prévalence du surpoids et de l'obésité et d'en explorer les facteurs associés. Notre étude montre que le Liban n'est pas épargné par ce fléau puisque 17.1 % et 4.5 % de la population est en surpoids et obèse, respectivement. Comme pour les pays occidentaux, les raisons sont principalement comportementales. A l'inverse de ces pays, l'obésité et le surpoids frappent les catégories socioprofessionnelles les plus hautes. Concernant les différences intersexes, les garçons sont plus touchés par le surpoids et l'obésité que les filles. Les raisons sont principalement d'ordre comportemental. Même si paradoxalement leur pratique d'activité physique est supérieure comparé aux filles, ces derniers sont plus passifs (heures passées devant la télévision ou l'ordinateur...), et présentent une déstructuration du comportement alimentaire plus importante que les filles. Ceci souligne l'importance de l'activité physique quotidienne dans la prévention de l'obésité. De plus, on retrouve plus de garçons obèses dans les familles ayant un statut socio-économique et professionnel élevé. Même si ces résultats apparaissent dans plusieurs pays occidentaux et Asiatiques, les facteurs déterminants semblent être différents et peuvent être liés à la culture du pays. Au Liban, une des causes de cette

différence intersexe peut être liée à la « culte enfant roi » ou le garçon semble jouer le rôle principal.

### **Représentativité de la population**

1000 élèves de plusieurs écoles privées et publiques de toutes les régions libanaises (569 filles et 431 garçons), âgés de 14 à 19 ans, ont été interrogés pour les besoins de cette étude. Même si le nombre de sujets semble faible pour la réalisation d'une étude épidémiologique nationale, il faut le relativiser par rapport à la population totale du pays qui est faible. Le taux de représentativité est donc très satisfaisant si celui-ci est comparé à celui d'autres études épidémiologiques nationales (Canada Fitness Survey 1981, Riddoch et al 1990). De plus, nous avons sciemment choisi d'interroger des élèves appartenant à la fois aux écoles privées et publiques, de milieux rural et urbain afin d'avoir une représentativité de toutes les catégories socioprofessionnelles.

### **Le Liban : pays en développement frappé par l'épidémie d'obésité**

Même si les prévalences de surpoids (17.1 %) et d'obésité (4.5 %) de l'adolescent Libanais sont inférieures à celles des adolescents des Etats-Unis et des pays qui l'entourent, elles constituent une vraie menace pour la population puisque l'excès de poids à l'adolescence augmente le risque de morbidité et mortalité à l'âge adulte. Par ailleurs, à cet âge, ces prévalences ne cessent d'augmenter puisqu'elles sont passées respectivement de 18.6 % et 4.8 %, en 2003 (Sibai et coll. 2003) à 24.4 % et 7.5 %, en 2006 (Chakar et Salameh 2006). Les plus gravement touchés par cette épidémie sont les garçons (en moyenne 2 à 2.5 fois plus touchés que les filles).

### **Causes de ce constat alarmant**

Les questionnaires distribués aux adolescents comprenaient des questions relatives à leur mode de vie (activité physique, inactivité), à leur alimentation (prise de petit déjeuner, fréquence de repas de type « fast-food »...), à leur enfance (poids à la naissance, activité, allaitement) et à leurs parents (poids, taille, éducation, travail, statut socio-économique et

socio-professionnel). Nous n'avons pas étudié leur comportement alimentaire en détail en analysant leurs repas par un semainier, mais les items choisis nous renseignaient plutôt sur leurs mauvaises habitudes (absence de petit déjeuner, fréquence de repas de type « fast-food »).

Nous avons mis en évidence certains paramètres déterminants dans la survenue du surpoids et de l'obésité, propres au Liban et nous avons également mieux compris pourquoi les garçons étaient plus touchés par ce phénomène.

Les principaux facteurs responsables de l'obésité juvénile dans le monde entier sont la déstructuration alimentaire (saut de repas, excès d'apport calorique...), les comportements sédentaires (temps passé devant la télévision ou l'ordinateur...), ainsi que la diminution de l'activité physique (Eisenmann et coll. 2008). Janssen et coll. (2005), en analysant les résultats de 34 pays du monde, confirment le rôle néfaste de l'inactivité et de la baisse de la pratique d'activité physique. Ces auteurs notent dans 88 % des pays participants, une corrélation négative entre l'IMC des adolescents et la pratique sportive et dans 65 % des pays, une corrélation positive entre l'IMC et le temps passé devant la télévision.

Ce constat est très préoccupant car le temps passé devant la télévision ou l'ordinateur des adolescents Libanais est presque le double de celui des adolescents Américains (4.1 vs 2.7 h/j pour la télévision respectivement et 1.9 vs 1.1 h/j pour l'ordinateur respectivement). De plus, le nombre d'adolescents possédant une télévision dans leur chambre est très élevé (36.5 % au Liban vs 49 % aux Etats). Or, pour Adachi-Mejia et coll. 2007, les adolescents qui possèdent une télévision dans leur chambre sont moins actifs et, de fait, sont plus exposés au surpoids et à l'obésité. Ainsi, 27.3 % des jeunes qui possèdent une télévision dans leur chambre, sont en surpoids. Ces chiffres sont supérieurs au Liban puisque 37.3 % des adolescents qui ont des télévisions dans leur chambre sont en surpoids et 40.9 % sont obèses.

Généralement, les comportements sédentaires sont souvent associés à une déstructuration du comportement alimentaire et à une diminution de la pratique d'activité sportive (Adachi-Mejia et coll. 2007, Blass et coll. 2006, Janssen et coll. 2005). De plus, l'augmentation du temps passé devant la télévision est aussi associée à l'augmentation de la prise alimentaire (augmentation de l'apport calorique en moyenne de 53 %). Ces calories supplémentaires viennent surtout d'aliments denses et savoureux (Blass et coll. 2006). Le saut de repas et notamment du petit déjeuner (PDJ) qui fait partie des déstructurations du



comportement alimentaire sont fréquents chez les adolescents Libanais. Par ailleurs, ces sauts de repas semblent être liés au statut pondéral des adolescents (Rampersaud et coll. 2005, Berkey et coll. 2003). Au Liban, 9 % des adolescents ne prennent jamais de PDJ, 52% en prennent très rarement, seulement 39 % en prennent un tous les jours. De plus, le pourcentage d'adolescents Libanais qui ne prennent jamais de PDJ est supérieur chez les sujets en surpoids et obèses comparés aux sujets non obèses (11.4 % et 8.3 % *vs* 7.2 %). Aux Etats-Unis, 26 % des adolescents ne prennent jamais de PDJ et seulement 18.5 % en prennent un tous les jours, parmi tous ces adolescents 26 % sont en surpoids (Berkey et coll. 2003). Les Européens sautent également ce repas. D'après la revue de question de Rampersaud et coll. (2005), selon les pays, le pourcentage d'adolescents qui ne prennent jamais de PDJ se situe entre 10 et 30%.

La prise fréquente de nourriture type « fast-food » est une autre forme de déstructuration du comportement alimentaire (Powell et coll. 2007, Larsen et coll. 2008). Au Liban, les adolescents en surpoids et obèses sont plus nombreux à consommer ce type de nourriture par rapport aux adolescents normo-pondérés (2.16 et 2.41 fois/semaines *vs* 1.93 fois par semaines). Ces résultats sont semblables à ceux des Etats Unis où les adolescents obèses consomment 2.15 fois de nourriture type « fast-food » par semaine. Cette tendance est inquiétante puisque la fréquence de consommation de nourriture type « fast-food » chez les adolescents Libanais est supérieure à celles des adolescents Américains (25.9 % *vs* 22.5 %) avec une dominance pour les garçons par rapport aux filles (32.9 % *vs* 20.3 % au Liban et 23.6 % *vs* 20.5 % aux Etats-Unis) (Larsen et coll. 2008). Ce constat est alarmant pour ces adolescents Libanais car leur santé risque d'être compromise à long terme. Ainsi, une étude longitudinale de Pereira et coll. (2005) réalisée sur 15 ans montre une forte corrélation entre la consommation de nourriture type « fast-food », la prise de poids et l'insulino-résistance suggérant que la nourriture type « fast-food » augmente le risque d'obésité et de diabète de type II.

Concernant l'activité physique, l'adolescence est une période où l'adhésion à la pratique sportive diminue fortement. Ainsi, aux Etats Unis, 78.7 % des adolescents ne pratiquent pas de sport de loisir (Patrick et coll. 2004) et en moyenne leur score d'activité physique est de 50,83 METs (kcal/kg/sem) (Utter et coll. 2003). Au Liban, ce pourcentage est heureusement bien inférieur mais n'est pas négligeable puisque plus de la moitié des adolescents (54.3 %)

ne pratiquent pas de sport. Ceux qui en font ont un score d'activité physique inférieur à celui des Etats Unis (34.2 METs). De plus, au Liban, la pratique d'une activité physique n'est pas accessible à tout le monde (Hwalla et coll. 2005) et est plutôt réservée aux personnes ayant des revenus élevés. Ainsi, les adolescents obèses attestent pratiquer plus d'activité de loisir que les non-obèses. De plus, dans les écoles publiques notamment, les séances d'EPS n'existent pas ou peu et sont mal encadrées.

En résumé, les adolescents Libanais adoptent les mêmes désordres comportementaux, responsables du surpoids et de l'obésité que leurs homologues occidentaux. Ceci est très inquiétant car certains de ces désordres sont mêmes plus prononcés chez eux, compromettant ainsi leur santé sur le long terme.

D'autres paramètres influencent la prise de poids à l'adolescence. Ces paramètres ne sont pas des causes directes amenant au surpoids mais contribuent à son développement.

Le statut socioéconomique et socioprofessionnel des parents influence de façon importante la prise de poids des adolescents. Contrairement aux paramètres comportementaux décrits précédemment, la relation notée au Liban entre obésité et statut socioéconomique et socioprofessionnel diffère de celle des pays occidentaux. En effet, dans les pays développés comme les Etats-Unis ou la France, le nombre d'adolescents en surpoids est moindre lorsque ceux-ci sont issus d'une famille dont le statut socio-économique des parents est élevé. Ceci est à mettre en relation avec les facteurs comportementaux décrits précédemment. En effet, les adolescents Américains et/ou Français qui ont des parents avec un niveau d'étude et un revenu élevés, ne possèdent pas de télévision dans leur chambre (Liort et coll. 2007). Ces adolescents ont donc moins de risques de développer une surcharge pondérale (Adachi-Mejia et coll. 2007). A l'inverse, au Liban, plus les statuts socioéconomique, socioculturel et socioprofessionnel des parents sont élevés, plus le statut pondéral des adolescents l'est aussi. Ce phénomène a déjà été noté dans quelques pays en voie de développement (Egypte, Chine, Cameroun, Afrique) (Jackson et coll. 2003, Fezeu et coll. 2006, Monteiro et coll. 2004) et peut être attribué à des différences culturelles. Même si les familles appartiennent à des catégories socioculturelles élevées, elles ne sont pas informées des dangers que constitue l'obésité, notamment à cet âge. Les moyens financiers élevés permettent à ces familles

d'offrir à leurs enfants de nombreux cadeaux utilisés dans la vie quotidienne (télévision, ordinateur, voiture) qui compromettent leur statut pondéral sur le long terme.

Un autre aspect culturel expose l'adolescent au surpoids et à l'obésité: la durée d'allaitement. En effet, au Liban, les enfants sont allaités en moyenne 7 mois et demi et les adolescents obèses sont en moyenne, allaités plus longtemps que les autres (9 mois). Ceci peut paraître paradoxal puisqu'actuellement les bienfaits de l'allaitement sur de nombreux points, notamment la prise de poids sont bien connus. Même s'il est bien démontré que l'allaitement excédant 4 mois prévient l'obésité à l'enfance (Celi et coll. 2003, Woo et coll. 2008), certaines études plus récentes montrent que l'allaitement de plus de 6 mois est associé à une morphologie plus mince à l'enfance (5 ans), cette dernière ne persistant pas à l'adolescence ou à l'âge adulte (Michels et coll. 2007, Cope and Allison 2008). Les enfants allaités plus de 6 mois ont donc plus de risques de devenir obèses à l'âge adulte comparés aux enfants n'ayant jamais été allaités (Michels et coll. 2007). Les raisons sont encore inexplicables.

Pour finir, le statut pondéral des parents influence celui de leurs enfants (Céli et coll. 2003, Dubois et Girard 2006). Comparés à leurs homologues normopondérés, les adolescents Libanais en surpoids et obèses ont très généralement des parents et des frères et sœurs obèses. Les raisons sont à la fois comportementales (l'éducation et le comportement des parents influence tous les membres de la famille) et génétiques.

### **Causes des différences intersexes**

Au Liban, la prévalence du surpoids et de l'obésité des adolescents est nettement supérieure à celle des adolescentes. En effet, 23 et 8.1 % des garçons sont en surpoids et obèses, respectivement contre 12,7 et 1,8 % chez les filles. Ces données peuvent paraître paradoxales si on les compare avec celles des pays occidentaux observées il y a quelques années (Speiser et coll. 2005, Celi et coll. 2003). En effet, il était fréquent d'observer plus de filles en surpoids ou obèses (Etats Unis : 31% et 15.1% chez les filles *vs* 28.2 % et 13.9 % chez les garçons ; France : 12.8 % et 4% chez les filles *vs* 9.8 % et 2.7 % chez les garçons). Toutefois, de nos jours, même dans les pays occidentaux, il semblerait que la prévalence de surpoids et d'obésité soit supérieure chez les garçons. Ainsi, aux Etats-Unis, 29.2 % des garçons et 16.9%

des filles sont en surpoids (Janssen et coll. 2005) ; 15.6 % des garçons et 8.2 % des filles sont obèses (Eisenmann et coll. 2008). Il en est de même en France, où les pourcentages d'adolescents en surpoids et obèses sont plus importants (21.7 % vs 13.2 % pour le surpoids). Ce résultat est conforme avec les données observées dans d'autres pays en voie de développement comme la Chine où la prévalence de surpoids et d'obésité est supérieure chez les garçons (16.3 % et 5 % vs 13.2 % et 2.1 %) (Li et coll. 2006).

Ce constat n'est pas surprenant. En effet, malgré une pratique d'activité sportive supérieure chez les garçons, ces derniers adoptent simultanément plus de comportements sédentaires. En effet, les adolescents sont plus nombreux à posséder une télévision dans leur chambre (41.8 % vs 26.7 %). Ils passent aussi plus de temps devant la télévision (4.2 h vs 3.78 h), et l'ordinateur (2.29 h vs 1.9 h). Ceci souligne l'importance du rôle de l'activité physique quotidienne dans la prévention de l'obésité. En effet, l'augmentation de la dépense énergétique induite par la pratique sportive n'est pas suffisante pour combler les comportements délétères liés à leur inactivité trop importante. La lutte contre l'obésité au Liban doit donc passer prioritairement par une sensibilisation sur les méfaits de l'inactivité et encourager les sujets à bouger plus au quotidien.

L'alimentation est le deuxième facteur qui peut expliquer les différences intersexes. L'alimentation est plus déstructurée chez les garçons. Ils déclarent manger plus souvent de la nourriture type « fast-food » (2.77 fois/sem vs 1.79 fois/sem) et prennent moins de petit déjeuner (9.6 % des garçons ne prennent jamais de PDJ contre 6.4 % chez les filles). Ces résultats sont en accord avec ceux observés dans les pays occidentaux. Ainsi aux Etats-Unis, les garçons mangent plus fréquemment de la nourriture type « fast-food » (23.6 % vs 20.5 %) (Larsen et coll. 2008) et prennent moins de PDJ (26.4 % vs 25.3 %) (Berkey et coll. 2003).

Dans tous les pays et malgré les habitudes sédentaires excessives des garçons, ces derniers pratiquent plus d'activité sportive que les filles. En effet, 51.2 % des garçons Libanais pratiquent une activité de loisir contre seulement 35.7 % chez les filles. De plus, le score d'activité physique total (METs) (43.93 vs 30.96) et le score d'activité dans un club organisé (METs) (13.90 vs 4.02) sont nettement plus élevés chez les garçons. Ces résultats sont aussi retrouvés aux Etats-Unis. Dans ce pays, les garçons sont plus actifs et moins sédentaires (Jago et coll. 2005) et ont aussi un score d'activité physique plus élevé (Knutson 2005). Pour

expliquer cette contradiction (prise de poids malgré une pratique sportive), Jago et coll. (2005) ont examiné, *via* un questionnaire, l'agenda personnel d'adolescents et d'adolescentes Américains. Ces auteurs trouvent alors que les garçons passent plus de temps à faire du sport tandis que les filles passent plus de temps à faire des soins personnels. Il est évident qu'à cet âge, les filles s'intéressent plus à leur image corporelle. De ce fait, au Liban, il y a moins d'adolescentes que d'adolescents en surpoids. De plus, dans ce pays, l'éducation des garçons est telle qu'ils peuvent pratiquer une activité physique à l'extérieur. Au contraire, les adolescentes du même âge doivent aider aux tâches ménagères. Une sédentarité alors s'installe chez celles-ci, responsable d'une prise poids et donc d'une surcharge pondérale. Puisque ces adolescentes, souffrant de surcharge pondérale, sont plus soucieuses et sensibles à leur image corporelle, leur qualité de vie en est donc altérée (santé, émotion et relations sociales).

### **Conséquences de l'obésité**

L'obésité qui frappe les adolescents est connue pour altérer leur qualité de vie en agissant négativement sur les paramètres psychosociaux (mauvaise estime de soi, diminution des performances scolaires et rejet social...), et sur la santé. Notre étude, qui s'intéressait à l'impact de l'obésité sur la qualité de vie, le rendement scolaire et les maladies chez les adolescents a montré que seules les notes scolaires diminuent significativement avec l'augmentation du statut pondéral.

### **Limites de l'étude**

Malheureusement, aucun des 1000 adolescents ayant participé à cette étude n'a été mesuré et pesé. Ces paramètres ont été rapportés par les sujets et contrôlés par les parents. Ceci a certainement pu sous-estimer la prévalence du surpoids et d'obésité. Malgré tout, on note une forte dominance des paramètres liés à l'obésité dans les groupes en surpoids et obèses ce qui conforte nos résultats : les adolescents obèses ont plus de paramètres associés à l'obésité surtout chez les garçons.

Cette première étude qui s'est intéressée aux causes et aux facteurs associés à l'obésité au Liban souligne l'importance des facteurs comportementaux dans la survenue de cette pathologie. Le Liban se démarque des pays occidentaux dans l'importance des facteurs socio-économiques et professionnels qui augmentent le risque d'obésité. Les garçons sont plus touchés par ce fléau en raison d'une passivité plus importante malgré une pratique d'activité sportive supérieure. Cette inactivité est liée au statut socio-économique des parents et à la culture du pays. Les garçons sont des « enfant rois », choyés par leurs parents, qui les couvrent de présents favorisant leur inactivité. Il ressort clairement ici que la lutte contre l'obésité doit obligatoirement passer par l'éducation des parents qui doivent prendre connaissance des risques de cette pathologie. Ceci permettra de favoriser l'augmentation de l'activité physique quotidienne et de diminuer les comportements sédentaires. Les pouvoirs publics Libanais doivent donc mettre en place une politique de lutte contre cette pathologie qui est déjà bien implantée dans ce pays et dont tous les indicateurs laissent penser qu'elle va augmenter de façon fulgurante. En effet, tous les facteurs de risques sont réunis et leurs niveaux se rapprochent voire même dépassent ceux du pays « modèle » : les Etats-Unis.

## SO, OBESITE ET EXERCICE

### **Choix de la population et du programme d'entraînement**

Nous avons choisi d'explorer les effets d'un entraînement chez des adolescentes pour plusieurs raisons. A cette période de la vie, il est fréquent d'observer chez les filles une diminution importante de l'activité physique qui, associée à l'imprégnation œstro-progestative, induit une augmentation de leur masse grasse, les exposant alors à un risque élevé d'obésité (Stevens et coll. 2007, Biro et coll. 2006).

L'obésité, qui est caractérisée par une expansion du tissu adipeux, augmente la sécrétion de cytokines adipocytaires (leptine, adiponectine, IL-6, TNF- $\alpha$  ...), ce qui conduit fatalement à une détérioration du profil lipidique, à un état d'insulino-résistance (IR) et à une inflammation chronique. L'entraînement aérobie peut améliorer ces différents paramètres

(profil lipidique, sensibilité à l'insuline et inflammation) s'il améliore aussi la composition corporelle. Ceci est logique puisque l'expansion du tissu adipeux est à la base des dérèglements métaboliques et hormonaux. C'est pourquoi, dans la plupart des études, l'entraînement est combiné à une restriction alimentaire (Becque et coll. 1988, Woo et coll. 2004, Sartorio et coll. 2003, McLaughlin et coll. 2002, Robert et coll. 2007). Lorsqu'il ne l'est pas, il est d'une durée suffisamment importante (entraînements isolés qui dépassent 4 mois) pour induire des modifications de la composition corporelle (Watts et coll. 2004, Nassis et coll. 2005, Kelly et coll. 2007, Bell et coll. 2007, Rector et coll. 2007, Kondo et coll. 2006).

Dans notre travail, nous avons choisi d'examiner l'effet d'un entraînement isolé (sans restriction alimentaire associée), ceci pour deux raisons : 1)- il est impossible de surveiller l'alimentation des adolescentes lorsqu'elles sont chez elles. 2)- certaines études ayant testé les effets d'un entraînement associé à une restriction alimentaires n'ont pas pu dissocier la part respective de chacun d'eux dans les améliorations observées.

Même si la communauté scientifique s'accorde sur les bienfondés de l'exercice physique dans la prévention de l'obésité juvénile, de nombreuses questions demeurent en ce qui concerne le type d'exercice le plus efficace pour modifier favorablement la composition corporelle. Dans cette optique, LeMura et Maziekas (2002) ont réalisé une méta-analyse dans laquelle ils identifient les caractéristiques optimales d'un programme d'entraînement pour une meilleure perte de poids chez des jeunes obèses. Il ressort une meilleure efficacité pour 1) les exercices de longue durée et de faible intensité car ceux-ci stimulent la lipolyse et l'utilisation des graisses via la beta-oxydation, 2) les combinaisons d'exercices aérobies comprenant de longues répétitions (8 à 12) avec des exercices en résistance destinés à améliorer la masse maigre 3) un entraînement physique combiné à des modifications comportementales (habitudes sédentaires et alimentaires) : ce dernier entraîne une perte de masse grasse plus importante chez les jeunes.

C'est pourquoi, nous avons choisi un entraînement aérobic multi-varié d'une durée de 3 mois, à raison de 3 séances par semaines et de 2h par séance. L'entraînement était partagé en 3 périodes :

1)- les 3 premières semaines comportaient : une séance composée d'éducatifs de course et d'exercices d'équilibre (proprioception), de renforcement musculaire sur machine ; une

séance d'endurance de course en continu et une séance de sport collectif (volley-ball, basket-ball, football, badminton à plusieurs etc.).

2)- les trois semaines suivantes comportaient : une séance de course en interval-training, une séance de course en continu, et une séance de jeux collectifs.

3)- les six dernières semaines comprenaient : une séance de différents exercices basés sur des sports collectifs, une séance d'exercice circuit-training et une séance de course en interval-training de type 15/15 (15 s d'exercice à 80 %-100 % de  $\dot{V}O_2$ max et 15 s de repos).

La durée et l'intensité des exercices étaient adaptées grâce au suivi des capacités physiques des adolescentes, basé sur des tests de terrain. L'entraînement débutait avec une partie préparatoire de renforcement musculaire et d'apprentissage puis l'intensité augmentait progressivement lors des séances. L'entraînement aérobie comprenait des séances longues (2h) composées d'exercices de nature et d'intensité variables (course continue, exercices éducatifs à base de jeu collectif, aérobics) ainsi que des séances courtes d'intensité élevée (course de 15/15 et d'autres exercices de circuit training, step).

Un intérêt particulier a été porté sur l'aspect ludique des séances proposées ainsi que sur la variété des caractéristiques de ces dernières (changement d'intervenant, d'activité, de cadre...) afin de conserver la motivation des participantes et les pousser à accomplir les séances jusqu'au bout.

### **Impact de l'obésité sur le SO au repos**

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à l'effet d'un entraînement aérobie sur le stress oxydant (SO), paramètre fortement associé aux dérèglements métaboliques et hormonaux lors de l'obésité (Olusi et coll. 2002, Van Gaal et coll. 1998, Davi et coll. 2002). L'effet de l'entraînement sur le SO a été étudié au repos mais aussi en réponse à un exercice exhaustif triangulaire. Ce type d'exercice est une source de production de radicaux libres et donc de dommages oxydatifs chez les sujets sains et chez les sujets obèses (Jammes et coll. 2004, Vincent et coll. 2005).

Dans ce travail, toutes les conditions étaient *a priori* réunies pour que les adolescentes en surpoids présentent un SO supérieur aux adolescentes normopondérées. En effet, leur pourcentage de masse grasse, leur apport énergétique total et en glucides, leurs paramètres



d'IR (leptine/adiponectine, insuline/glucose, HOMA) ainsi que leur inflammation (CRP) étaient plus élevés. Pourtant, au repos, le SO évalué par différents marqueurs n'était pas majeur chez les adolescentes en surpoids. En effet, la valeur d'un seul paramètre (le rapport GSH/GSSG) parmi quatre (F<sub>2</sub>-isoprostanés, LDLox, ROOH) était plus élevée chez ces adolescentes en surpoids. Ces résultats montrent que leur organisme est capable de combattre le SO à ce stade d'obésité. Il faut, dans ce cadre, tenir compte du fait que les taux de lipides circulants et les valeurs d'IR et d'inflammation, bien que supérieurs chez celles-ci, ne dépassent pas les seuils établis (pour attester d'un état d'IR ou d'inflammation, la leptinémie doit être supérieure à 12,4 ng/mL, le HOMA supérieur à 3.16, l'adiponectinémie inférieure à 8 µg/mL, et le niveau de CRP plasmatique supérieur à 1.04 mg/L). Ceci peut être expliqué par leur faible antécédent d'obésité. Ceci confirme les résultats de Kelley et coll. (2007) qui n'observent pas, chez des adolescents obèses (IMC de 32 kg/m<sup>2</sup>), d'IR, d'inflammation et de SO chroniques. Ces observations peuvent s'expliquer par une action efficace des antioxydants chargés de lutter contre la peroxydation lipidique. En effet, notre étude montre chez les adolescentes en surpoids, une diminution de l' $\alpha$ -tocophérol plasmatique (principal antioxydant liposoluble piégeant les radicaux lipidiques et donc inhibant la phase de propagation de la peroxydation lipidique) et du GSH. Dans les deux groupes d'adolescentes (en surpoids et normopondérées), l'apport des AO alimentaires est similaire démontrant alors que la diminution de l' $\alpha$ -tocophérol plasmatique est bien liée à son action antioxydante et non à un manque d'apport.

Même si les paramètres favorisant la survenue d'un SO (IR, inflammation, lipides circulants...), et le SO de repos ne sont pas majeurs, des corrélations existent entre : le statut prooxydant et les différents paramètres du SO et du profil lipidique (LDLox avec le cholestérol total, les LDL avec les APOB); le SO et la composition corporelle (F<sub>2</sub>-Isop et %MG, GSSG et circonférence de corrélations négatives sont également notées entre le profil AO et les différents facteurs cités ci-dessus:  $\alpha$ -tocophérol avec %MG et circonférence taille, GPX avec IMC et SOD, GPX avec L/A).

## **Impact de l'entraînement sur l'obésité et sur le SO au repos**

L'effet de l'entraînement isolé sur l'amélioration du niveau de SO a ensuite été étudié chez les adolescentes obèses. Notre étude rejoint celles réalisées par Beards et coll. (1996) et Park et coll. (1998), lesquels se sont intéressés à un entraînement combiné à une restriction alimentaire. Malgré l'amélioration de la composition corporelle (diminution du pourcentage de MG et de la circonférence des hanches, augmentation de la masse maigre) chez les adolescentes en surpoids, l'entraînement n'a pas diminué, au repos, la peroxydation lipidique. Ceci peut s'expliquer par l'absence d'amélioration des paramètres d'IR (leptine, acide urique, glucose) et d'inflammation (CRP, MPO). Ce résultat avait déjà été noté par Kelley et coll. (2007), qui en l'absence d'amélioration des paramètres suivants (leptine, adiponectine, CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ ) n'ont pas trouvé d'amélioration du SO. Malgré tout, l'entraînement a permis d'éviter les détériorations naturelles, observées chez les adolescentes non-entraînées, à savoir : les détériorations de la composition corporelle (augmentation du % MG et du poids, chez les adolescentes en surpoids), de l'IR (augmentation de la leptine et de l'acide urique chez les adolescentes en surpoids et non obèses) et a aussi limité l'augmentation du statut prooxydant de repos (adolescentes normopondérées non-entraînées). En effet, chez ces dernières, la concentration de LDLox a augmenté alors qu'elle est restée identique chez les adolescentes entraînées (normopondérées et en surpoids). Par ailleurs, quelque soit le poids des adolescentes, la variation de la concentration plasmatique de repos en ROOH, ( $\Delta$ ROOH) est toujours inférieure chez les entraînées.

Pour résumer, même si les valeurs d'IR, d'inflammation et de SO ne varient pas significativement dans les deux groupes d'adolescentes entraînées, l'entraînement semble tout de même protéger les adolescentes d'une détérioration naturelle et continue. Ces résultats peuvent s'expliquer par la durée de l'entraînement. Celle-ci était certainement insuffisante pour induire une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Enfin, en réponse à l'entraînement, l'amélioration de la composition corporelle (et notamment, du pourcentage de masse grasse) est meilleure chez les adolescentes normopondérées comparée aux adolescentes en surcharge pondérale. Ceci peut s'expliquer par une meilleure capacité de mobilisation et d'oxydation des graisses au repos et à l'exercice chez les sujets de poids normal (Ranneries et coll. 1998).

L'entraînement n'a pas augmenté l'aptitude physique des adolescentes en surpoids (amélioration de la Ppic seulement chez les adolescentes non obèses), mais la  $\dot{V}O_{2pic}$  relative a diminué chez les adolescentes non-entraînées (en surpoids et non obèses).

### **Impact de l'entraînement sur le SO en réponse à l'exercice**

Si l'entraînement n'a pas eu d'effets visibles sur le SO au repos, il peut en avoir en réponse à l'exercice. Ce dernier est en effet un agent stressant, favorisant l'adaptation de l'organisme, lorsqu'on le répète.

L'exercice physique exhaustif induit la production des EROs par différents mécanismes comme l'augmentation de la consommation d'oxygène (Davies et coll. 1982 ; Jenkins, 1988, Sjödin et coll. 1990), le phénomène d'ischémie reperfusion (Nioka et coll. 1998, Vina et coll. 2000) et l'inflammation (Suzuki et coll. 1996, Quindry et coll. 2003, Yamada et coll. 2000, Wetzstein et coll. 1998). Les sujets adultes obèses sont plus sensibles au SO induit par l'exercice pour plusieurs raisons: un coût énergétique supérieur (Wasserman et coll. 1994, Vincent et coll. 2005), une suractivation de l'activité de la xanthine oxydase (Saiki et coll. 2001, Erdei et coll. 2006), une inflammation supérieure (McMurray et coll. 2007), une plus grande quantité de lipides circulants susceptibles d'être oxydés (Vincent et coll. 2004, Pipek et coll. 1996), et enfin, un système de défense antioxydant affaibli (Reitman et coll. 2002, Strauss 1999, Desci et coll. 1997, Molnar et coll. 2004, Vincent et coll. 2004). C'est pourquoi Vincent et coll. (2005a, 2004) ont noté chez des femmes post-ménopausées et chez des hommes et des femmes adultes (42 ans en moyenne) un SO induit par l'exercice, supérieur chez les sujets obèses comparé aux sujets non-obèses. Ces résultats ne sont malheureusement pas transposables aux adolescentes obèses, en raison d'un âge et d'une imprégnation hormonale totalement différents. Or, ces deux facteurs sont connus pour moduler le SO. L'adolescence chez la fille étant caractérisée par une IR et une inflammation, nous avons testé l'implication de ces deux facteurs, caractéristiques de cette période et de cette population, dans la survenue du SO post-exercice.

Notre étude montre que l'exercice maximal exhaustif entraîne une augmentation de la peroxidation lipidique (F2-Isop, ROOH) et de l'activité de l'enzyme MPO seulement chez les adolescentes en surpoids. Le SO post-exercice observé chez les adolescentes en surpoids peut

s'expliquer par différents facteurs comme la diminution des AO de repos (diminution du niveau de l' $\alpha$ -tocophérol et de l'activité de la GPX), une inflammation (niveau de CRP significativement supérieur) et une IR basale supérieure (valeur supérieure de L/A, HOMA...). Notre hypothèse est en partie vérifiée puisque nous avons noté des corrélations entre ces différents facteurs (SOD, GPX,  $\alpha$ -tocophérol/cholestérol total, IL-6, CRP, L/A, rapport taille/hanche, adiponectine) et le SO post-exercice (GSSG, rapport GSH/GSSG, LDLox, ROOH, F2-Isop). Néanmoins, malgré ces corrélations, il semblerait que le paramètre principal responsable du SO post-exercice plus élevé chez les adolescentes en surpoids soit la surconsommation d'oxygène lors de l'exercice. En effet, lorsque l'on normalise la variation des paramètres de la peroxydation lipidique ( $\Delta$ F2-isoprostanes et  $\Delta$ ROOH) et de l'inflammation ( $\Delta$ MPO) par la variation de la consommation d'oxygène à l'exercice ( $\Delta \dot{V}O_2$ ), la différence entre les deux groupes disparaît. Le coût énergétique élevé des adolescentes en surpoids peut être expliqué par leur poids excessif, la charge mécanique supplémentaire qu'impliquent ce poids et la plus grande inertie de la masse mobilisée (Royer et coll. 2005). Le faible impact de l'IR et de l'inflammation basale sur le SO post-exercice dans notre population peut s'expliquer de différentes façons. Comme au repos, même si l'IR (leptine, HOMA, L/A ...) et l'inflammation (CRP) sont supérieures chez les adolescentes en surpoids (paramètres associés à un SO, leurs valeurs restent inférieures à celles retrouvées chez une population pathologique. Par ailleurs, nos adolescentes ne souffrent pas d'obésité morbide.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'entraînement est sans effet sur le SO de repos dans les deux groupes (en surpoids et normopondéré). Sachant que les adolescentes obèses sont plus sensibles au SO post-exercice que leurs homologues saines, il importe alors de vérifier si l'entraînement peut diminuer l'impact négatif d'un exercice exhaustif isolé. En effet, pour certains auteurs, l'entraînement agit comme un antioxydant (Vina et coll. 2008, Gomez-Cabrera et coll. 2008) puisqu'il augmente la résistance de l'organisme contre le SO induit par l'exercice (Rahnama et coll. 2007, Miyazaki et coll. 2001, Elosua et coll. 2003). Cet effet positif passe entre autre par une amélioration de la défense antioxydante et par une augmentation de la résistance de quelques paramètres à l'oxydation. Toutefois, cette réponse adaptative semble dépendre de l'intensité de l'entraînement (Rahnama et coll. 2007, Miyazaki et coll. 2001)

Dans notre étude, l'entraînement a pu augmenter la résistance de l'organisme des adolescentes en surcharge contre la peroxydation lipidique induite par l'exercice. En effet, chez les adolescentes en surpoids, l'augmentation basale (pré-entraînement) des F2-isoprostanes et des ROOH, en réponse à l'exercice devient non significative en réponse à l'entraînement. Elle persiste chez les adolescentes non entraînées. De plus, la variation des LDLox à l'exercice ( $\Delta_{\text{ex}}\text{LDLox}$ ) diminue après entraînement dans les deux groupes (en surpoids ou non-obèses). Ces améliorations confirment l'effet antioxydant de l'entraînement et peuvent s'expliquer par différents paramètres.

Tout d'abord, l'entraînement est connu pour améliorer la mobilisation et l'oxydation des lipides chez les sujets obèses (De Glisezinski et coll. 2003, Ranneries et coll. 1998), ce qui pourrait diminuer la disponibilité des lipides susceptibles d'être oxydés par les EROs à l'exercice.

De plus, l'entraînement induit une diminution des réponses inflammatoires *via* une diminution de l'infiltration des neutrophiles dans le muscle (Morozov et coll. 2006). La NADPHoxydase et la MPO sont deux enzymes productrices d'anion superoxyde et donc deux générateurs potentiels de SO à l'exercice (Yamada et coll. 2000). Dans notre étude, chez les adolescentes en surpoids, l'entraînement a diminué la concentration plasmatique de MPO traduisant une diminution de la dégranulation de neutrophiles suite à l'exercice alors qu'elle a augmenté chez les non-entraînés.

Le 3<sup>ème</sup> facteur qui peut être à la base de cette amélioration est la XO, laquelle contribue de manière importante à la genèse du SO à l'exercice (Gómez-Cabrera et coll. 2003, Viña et coll. 2000). Dans notre étude, l'activité de la XO n'a pu être mesurée mais l'acide urique, produit final du métabolisme des purines, l'a été. Nos résultats montrent que la concentration plasmatique de l'acide urique diminue avec l'entraînement, en réponse à l'exercice. De plus, des corrélations ont été notées entre l'acide urique plasmatique et la peroxydation lipidique post-exercice.

L'entraînement peut aussi augmenter la synthèse des antioxydants enzymatiques *via* l'activation des facteurs de transcription (NF $\kappa$ B) (Hollander et coll. 2001). Ces paramètres n'ont pas été mesurés dans notre étude mais peuvent être incriminés dans l'amélioration de la défense de l'organisme contre la peroxydation lipidique, suite à l'exercice exhaustif.

Enfin, même si l'entraînement n'a pas amélioré de façon significative l'IR et l'inflammation de repos, certaines corrélations existent entre la  $\Delta$  acide urique plasmatique au repos et le LDLox post-exercice et entre la  $\Delta$  MPO au repos et  $F_2\alpha$ -Isop post-exercice.

L'entraînement des adolescentes en surpoids pondérale était aussi destiné à améliorer leur qualité et leur mode de vie. Notre étude montre tout d'abord, que les adolescentes entraînées semblent augmenter significativement leur pratique d'activité physique (en dehors de l'entraînement proposé) tandis que les adolescentes non-entraînées restent relativement inactives. De plus, bien qu'aucune instruction alimentaire ait été donnée, l'apport calorique des adolescentes normopondérées (apport calorique total, protéines, glucide, lipide) et en surpoids (apport calorique total, protéines, glucide) diminue en réponse à l'entraînement, sans diminution de l'apport vitaminique. A l'inverse, les adolescentes en surpoids non-entraînées augmentent leur apport énergétique total et diminuent leur apport en vitamine C.

Aussi, l'analyse du questionnaire de qualité de vie validé (PedQL 4.0) montre que les adolescentes entraînées, quelque soit leurs poids, ont amélioré le score total de la qualité de vie. L'entraînement a également amélioré plusieurs facteurs liés à la qualité de vie (facteurs liés à la santé, à l'émotion et aux relations sociales) chez les adolescentes en surpoids.

En conclusion, l'entraînement aérobie d'une durée de trois mois a limité la détérioration de l'IR et de l'aptitude physique, a amélioré la composition corporelle et a diminué le SO post-exercice, chez des adolescentes en surpoids. De plus, l'entraînement a amélioré la qualité et le mode de vie des adolescentes. Néanmoins, on peut supposer qu'un entraînement plus long aurait pu induire une augmentation de l'aptitude physique, des améliorations plus importantes des paramètres liés à l'insulino-résistance et à l'inflammation permettant ainsi de mettre en évidence des améliorations du SO au repos.

## CONCLUSION ET PERCPECTIVES







## **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

Notre étude montre que la population adolescente Libanaise adopte des habitudes comportementales et un mode de vie malsains risquant d'augmenter fortement le risque d'obésité dans ce pays dans un futur proche. Les habitudes sédentaires, alimentaires et de pratique d'activité sportive de cette population semblent être comparables et même parfois plus inquiétantes que celles des pays développés. Il est alors nécessaire de tirer la sonnette d'alarme et de réagir dans le but de préserver la santé des jeunes. Pour cela, il est nécessaire de mettre en place des programmes d'éducation nutritionnelle et de combattre les comportements sédentaires (en favorisant l'activité physique quotidienne) car ce sont ces comportements qui ont le plus d'impact sur l'obésité. Il faut bien sûr continuer à encourager la pratique sportive chez les jeunes, en augmentant les heures d'éducation physique et sportive dans les écoles. De plus, il est indispensable de faciliter l'accès à la pratique physique en augmentant les lieux publics dédiés, et ceci pour le plus grand nombre, quels que soient les niveaux sociaux et économiques.

Concernant l'effet de l'entraînement sur les paramètres métaboliques et le stress oxydant, celui-ci semble être suffisamment intense pour induire des améliorations anthropométriques. En revanche, il ne semble pas être suffisamment long pour améliorer l'aptitude physique des sujets et les paramètres d'insulino-résistance et d'inflammation. Il n'améliore donc pas les paramètres du stress oxydant au repos. Toutefois, nos résultats montrent que l'entraînement limite la détérioration de ces paramètres, observée chez les adolescentes non-entraînées.

En réponse à l'exercice, les paramètres d'IR et d'inflammation influencent peu la peroxydation lipidique post-exercice; la surconsommation d'oxygène semble être le paramètre déterminant. Une étude similaire, réalisée chez une population plus à risque: adolescents atteints du syndrome métabolique ou du diabète de type II, où les valeurs d'IR et d'inflammation dépassent les seuils pathologiques, permettrait de vérifier l'impact réel de ces paramètres sur le SO à l'exercice.

L'entraînement semble jouer son rôle « antioxydant » chez les adolescentes, surtout celles présentant une surcharge pondérale, en augmentant la résistance de leur organisme contre le SO induit par l'exercice exhaustif. Cette adaptation est associée à une amélioration de la composition corporelle et de la réponse inflammatoire.

De plus, notre étude a montré que l'entraînement améliore la qualité de vie, les habitudes alimentaires et le taux de pratique d'activité physique chez des adolescentes appuyant l'effet bénéfique de la stratégie de l'entraînement physique dans le bien être des adolescents.

Par ailleurs, les mesures réalisées dans notre étude ont concerné exclusivement le territoire plasmatique. Il serait donc important de déterminer les différents marqueurs de SO mais aussi de l'IR et de l'inflammation au niveau tissulaire. En effet, il est bien connu que les mesures plasmatiques ne présentent qu'un reflet des adaptations. Evidemment, ces mesures tissulaires nécessitent des biopsies, difficilement réalisables chez les jeunes. Pour cela, il serait important d'utiliser le modèle animal physiologiquement proche de l'homme (rats et/ou miniporc). Chez le rat, la souche Wistar Ohawa Karlsburg (RIU) (WOKW) est connue pour développer un syndrome métabolique très semblable à celui des humains (Kloting et coll. 2006). Il serait alors intéressant d'étudier l'effet bénéfique d'un entraînement dans ce modèle au repos et à la suite d'un exercice exhaustif. Nous pourrions alors vérifier l'évolution des paramètres suivants et la comparer à un modèle de rat sain:

- L'expression et la sensibilité des récepteurs à l'insuline mais également l'expression des transporteurs de glucose dans différents tissus (muscle, foie, tissu adipeux). La quantité de leptine sécrétée par le tissu adipeux et l'expression de ses récepteurs dans l'hypothalamus (alpha-msh et neuropeptide Y) seront envisagées. De plus, l'effet des variations plasmatiques de ces hormones et de leurs récepteurs sur la lipolyse pourra être étudié lors d'un exercice isolé.
- L'expression des cytokines pro et anti-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, IL-8, IL-10...) dans les tissus adipeux et musculaire ainsi que la concentration plasmatique de la CRP sera évaluée. Il paraît aussi important de vérifier la part respective du tissu adipeux et du tissu musculaire dans la libération de l'IL-6 à l'exercice et d'étudier son effet anti-inflammatoire.
- L'activité et l'expression des enzymes antioxydantes au niveau tissulaire (muscle, tissu adipeux et hépatique) et vasculaire (lieu de dépôt des plaques d'athérome). Il serait également intéressant de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la diminution de l'activité des enzymes antioxydantes (variation éventuelle du contenu dépendant de facteurs de transcription comme le NF $\kappa$ B).

- Les différents marqueurs de SO (Isoprostane, LDLox...) au niveau musculaire et adipeux pourront être quantifiés. Ces derniers dosages seront mis en relations avec toutes mesures citées précédemment.

Toutefois, il est important de poursuivre les recherches appliquées chez l'Homme notamment en étudiant les mécanismes d'action responsables de la surproduction d'EROs à l'exercice chez le sujet obèse. L'utilisation de l'allopurinol (inhibiteur de la xanthine oxydase) permettra d'incriminer ou non le rôle majeur de la xanthine oxydase dans la production d'EROs à l'exercice chez l'obèse.

De plus, il serait important d'examiner l'effet de différents types d'entraînement (durée, intensité et type d'exercice) sur le SO. En effet, la majorité des études qui se sont intéressées à l'effet de l'entraînement sur le SO dans la population obèses utilisent de protocole d'exercice aérobie. Pourtant, Vincent et coll. (2006b) ont rapporté une diminution de la peroxydation lipidique suite à 6 mois d'entraînement de résistance. Cette étude a été réalisée chez les sujets âgés (60 à 72 ans). Actuellement, aucune étude, utilisant ce mode d'entraînement, a été réalisée chez le jeune obèse.

De plus, l'exercice choisi dans notre étude était un exercice maximal. Nous pourrions également examiner l'effet d'un entraînement sur le SO en réponse à d'autres types d'exercice. La réponse glycolitique, l'acidose et leur relation avec le SO, suite à un exercice court et intense, semble important à connaître pré et post-entraînement. Ceci pourra être aussi vérifié à la suite d'un exercice long (30 minutes), pendant lequel la mobilisation et l'oxydation des graisses deviennent majeures. La résistance des lipides circulants à l'oxydation radicalaire sera étudié avant et après l'entraînement.

De plus, il est nécessaire de s'intéresser aux différences intersexes, et de vérifier alors si un entraînement physique régulier chez les garçons anéanti le désordre de leurs comportements habituels. De plus, il serait important de réaliser chez cette population tous les protocoles cités précédemment. Nous pourrions alors vérifier l'impact de l'imprégnation hormonale, propre à chaque sexe, sur l'IR et l'inflammation et donc par conséquent, sur le SO.



## REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES





## REFERENCES

- Acikgoz O**, Aksu I, Topcu A, Kayatekin BM. Acute exhaustive exercise does not alter lipid peroxidation levels and antioxidant enzyme activities in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. *Neurosci Lett*. 2006; 406(1-2):148-51.
- Adachi-Mejia AM**, Longacre MR, Gibson JJ, Beach ML, Titus-Ernstoff LT, Dalton MA. Children with a TV in their bedroom at higher risk for being overweight. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31(4):644-51.
- Aeberli I**, Molinari L, Spinaz G, Lehmann R, l'Allemand D, Zimmermann MB. Dietary intakes of fat and antioxidant vitamins are predictors of subclinical inflammation in overweight Swiss children. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(4):748-55.
- Agras WS**, Mascola AJ: Risk factors for childhood overweight. *Current Opinion in Pediatrics* 2005; 17(5):648-652.
- Aguiló A**, Tauler P, Fuentespina E, Tur JA, Córdova A, Pons A. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise. *Physiol Behav*. 2005; 84(1):1-7.
- Ahima R.S**, Flier J.S., Leptin, *Annu. Rev. Physiol*. 2000; 62: 413–437.
- Alessio HM**, Goldfarb AH. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptive response to training. *J Appl Physiol*. 1988; 64(4):1333-6.
- Alessio HM**, Hagerman AE, Fulkerson BK, Ambrose J, Rice RE, Wiley RL. Generation of reactive oxygen species after exhaustive aerobic and isometric exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32(9):1576-81.
- Allison DB**, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996; 20(6):501-6.
- Amador M**, Ramos LT, Morono M, Hermelo MP. Growth rate reduction during energy restriction in obese adolescents. *Exp Clin Endocrinol*. 1990; 96(1):73–82.
- Amiel SA**, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV: Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986 (315):215–219.
- Anderson LA**, McTernan PG, Harte AL, Barnett AH, Kumar S. The regulation of HSL and LPL expression by DHT and flutamide in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetes Obes Metab*. 2002; 4(3):209-13.
- Araki S**, Dobashi K, Kubo K, Asayama K, Shirahata A. High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:5113-5116
- Anuradha CV**, Balakrishnan SD. Increased lipoprotein susceptibility to oxidation following long distance running in trained subjects. *Clin Chim Acta*. 1998 Mar 9;271(1):97-103
- Anuradha CV**, Balakrishnan SD, Menon P. Increased erythrocyte lipid peroxidation and osmotic fragility in sports people. *Med Sci Res*. 1995 (22) :406-12.
- Arita Y**, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257:79–83.
- Aronson D**, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol*. 2002; 8;1:1
- Arslanian SA**, Kalhan SC: Correlations between fatty acid and glucose metabolism. *Diabetes*. 1994; 43:908–914.
- Asami S**, Hirano T, Yamaguchi R, Itoh H, Kasai H. Reduction of 8-hydroxyguanine in human leukocyte DNA by physical exercise. *Free Radic Res*. 1998; 29(6) :581-4.
- Asayama K**, Hayashibe H, Dobashi K, et al. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res*. 2003; 11:1072–9.
- Ascensão A**, Magalhães J, Soares J, Oliveira J, Duarte JA. Exercise and cardiac oxidative stress. *Rev Port Cardiol*. 2003; 22(5):651-78. Review.

- Ashton T**, Rowlands CC, Jones E, Young IS, Jackson SK, Davies B, Peters JR. Electron spin resonance spectroscopic detection of oxygen-centred radicals in human serum following exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1998; 77(6):498-502.
- Astrand PO**, Rodahl K. 1986. Text book of work physiology : physiological bases of exercise. McGraw-Hill Book Company. New-York.
- Atabek ME**, Vatansev H, Erkul I. Oxidative stress in childhood obesity. *J. Ped. Endocrinol & Metab*. 2004; 17: 1063-1068.
- Atlantis E**, Barnes EH, Singh MA. Efficacy of exercise for treating overweight in children and adolescents: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30(7):1027-1040.
- Avogaro A**, de Kreutzenberg SV. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. *Clin Chim Acta*. 2005; 360:9-26.
- Baeuerle, P. A.**; Baltimore, D. Activation of DNA-binding activity in an apparently cytoplasmic precursor of the NF-kappa B transcription factor. *Cell*. 1988; 53:211-217.b
- Baeuerle, P. A.**; Baltimore, D. I kappa B: a specific inhibitor of the NFkappa B transcription factor. *Science*. 1988; 242:540-546.a
- Bakker SJ**, RG I, Teerlink T, Westerhoff HV, Gans RO, Heine RJ. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure? *Atherosclerosis* ;s 2000; 148: 17-21
- Balon T. W.**, Nadler J. L. Evidence that nitric oxide increases glucose transport in skeletal muscle. *J. Appl. Physiol*. 82(1): 359-363. 1997.
- Banerjee AK**, Mandal A, Chanda D, Chakraborti S. Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Mol Cell Biochem*. 2003; 253(1-2):307-12. Review.
- Bastard J.-P.**, Jardel C., Bruckert E., Blondy P., Capeau J., Laville M., Vidal H., Hainque B.. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss, *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000; 85: 3338-3342.
- Bastard J.P.**, Maachi M. and J.T. Van Nhieu et al., Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro, *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 2084-2089.
- Basu S**, Riserus U, Turpeinen A, Vessby B. Conjugated linoleic acid induces lipid peroxidation in men with abdominal obesity. *Clin Sci*. 2000; 99: 511-516.
- Bauche IB**, El Mkaem SA, Pottier AM, Senou M, Many MC, Rezsóhazy R, Penicaud L, Maeda N, Funahashi T, Brichard SM. Overexpression of adiponectin targeted to adipose tissue in transgenic mice: impaired adipocyte differentiation. *Endocrinology*. 2007; 148(4):1539-49.
- Baynes JW**, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med*. 2000; 28(12):1708-16. Review.
- Beaglehole R**. Challenging the public health workforce. *Scand J Public Health*. 2004;32(4):241-2.
- Beard CM**, Barnard RJ, Robbins DC, Ordovas JM, Schaefer EJ. Effects of diet and exercise on qualitative and quantitative measures of LDL and its susceptibility to oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 201-207.
- Becque MD**, Katch VL, Rocchini AP, Marks CR, Moorehead C. Coronary risk incidence of obese adolescents: reduction by exercise plus diet intervention. *Pediatrics*. 1988; 81(5):605-12.
- Belcastro AN**, Arthur GD, Albisser TA, Raj DA. Heart, liver, and skeletal muscle myeloperoxidase activity during exercise. *J Appl Physiol*. 1996; 80(4):1331-5.
- Bell LM**, Watts K, Siafarikas A, Thompson A, Ratnam N, Bulsara M, Finn J, O'Driscoll G, Green DJ, Jones TW, Davis EA. Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(11):4230-5.
- Bellizi M**, Graham H, Guillaume M, Dietz W. Prevalence of childhood and adolescent overweight and obesity in Asian and European countries. Obesity in childhood and adolescence. Nestlé' Nutrition Workshop Series Pediatric Program 2001; 49:4-6.
- Beltonowski J**, Wójcicka G, Jamroz A. Leptin decreases plasma paraoxonase 1 (PON1) activity and induces oxidative stress: the possible novel mechanism for proatherogenic effect of chronic hyperleptinemia. *Atherosclerosis*. 2003; 170(1):21-9.



- Bergholm R**, Makimattila S, Valkonen M, Liu ML, Lahdenpera S, Taskinen MR, Sovijarvi A, Malmberg P, Yki-Jarvinen H. Intense physical training decreases circulating antioxidants and endothelium-dependent vasodilatation in vivo. *Atherosclerosis*. 1999 145(2) :341-9.
- Berkey CS**, Rockett HR, Gillman MW, Field AE, Colditz GA. Longitudinal study of skipping breakfast and weight change in adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27(10):1258-66.
- Berkowitz RI**, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist J. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289 (14):1805-1812.
- Berlett, B.S.** and Stadtman, E.R. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J. Biol. Chem*. 1997; 272 : 20313-20316
- Biro FM**, Khoury P, Morrison JA. Influence of obesity on timing of puberty. *Int J Androl* 2006; 29(1): 272-7.
- Bjorntorp P**, Rosmond R. Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999; 892:297-307
- Bjorntorp P**. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev* 2001; 2:73-86.
- Blair SN**, Church TS. The fitness, obesity, and health equation: is physical activity the common denominator? *JAMA*. 2004; 292(10):1232-1234.
- Blass EM**, Anderson DR, Kirkorian HL, Pempek TA, Price I, Koleini MF. On the road to obesity: Television viewing increases intake of high-density foods. *Physiol Behav*. 2006; 88(4-5):597-604.
- Blessing DL**, Keith RE, Williford HN, et al. Blood lipid and physiological responses to endurance training in adolescents. *Pediatr Exerc Sci* 1995; 7:192-202.
- Block G**, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, Packer L. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 274-285.
- Bloomer RJ**, Falvo MJ, Fry AC, Schilling BK, Smith WA, Moore CA. Oxidative stress response in trained men following repeated squats or sprints. *Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38(8):1436-42.
- Boden G**, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32(Suppl 3):14-23.
- Bohr V**, Anson RM, Mazur S, Dianov G. Oxidative DNA damage processing and changes with aging. *Toxicol Lett*. 1998; 102-103:47-52.
- Böttner A**, Kratzsch J, Müller G, Kapellen TM, Blüher S, Keller E, Blüher M, Kiess W. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(8):4053-61.
- Bouloumie A**, Marumo T, Lafontan M, Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J*. 1999; 13(10):1231-8.
- Brambilla P**, Manzoni P, Sironi S, Simone P, Del Maschio A, di Natale B, Chiumello G. Peripheral and abdominal adiposity in childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994; 18(12):795-800.
- Brasier AR**, Recinos III A, Eledrisi MS. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1257-1266.
- Braun B**, Sharoff C, Chipkin SR, Beaudoin F. Effects of insulin resistance on substrate utilization during exercise in overweight women. *J Appl Physiol*. 2004; 97(3):991-7.
- Brites FD**, Evelson PA, Christiansen MG, Nicol MF, Basílico MJ, Wikinski RW, Llesuy SF. Soccer players under regular training show oxidative stress but an improved plasma antioxidant status. *Clin Sci (Lond)*. 1999 96(4) :381-5.
- Brownlee M**. The pathological implications of protein glycation. *Clin Invest Med*. 1995 Aug;18(4):275-81. Review.
- Bucala R**, Makita Z, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Jul 15;90(14):6434-8.
- Butler AC**, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of metaanalyses. *Clin Psychol Rev*. 2006; 26(1):17-31
- Cadenas E**, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med*. 2000; 29 (3-4): 222-30.

- Cai H**, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840–844.
- Campaigne BN**, Landt KW, Mellies MJ, et al. The effects of physical training on blood lipid profiles in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Phys Sports Med* 1985; 13:83–9.
- Canada Fitness Survey 1981**. “*Canadian youth and physical activity*” Canada Fitness Survey, Ottawa, Canada
- Cannon JG**, Orencole SF, Fielding RA, Meydani M, Meydani SN, Fiatarone MA, Blumberg JB, Evans WJ. Acute phase response in exercise : interaction of age and vitamin E on neutrophils and muscle enzyme release. *Am J Physiol*. 1990 259(6 Pt 2) :R1214-9.
- Canoy D**, Wareham N, Welch A et al. Plasma ascorbic acid concentrations and fat distribution in 19,068 British men and women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Norfolk cohort study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1203–1209.
- Caprio S**, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WV. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls:importance of the intraabdominal fat depot.*Am J Clin Nutr*. 1996; 64(1):12-7.
- Carlson LA**, Hallberg D, Micheli H. Quantitative studies on the lipolytic response of human subcutaneous and omental adipose tissue to noradrenaline and theophylline. *Acta Med Scand*. 1969; 185(6):465-9.
- Castell JV**, Gomez-Lechon MJ, David M, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett*. 1988; 232:347-350.
- Catalano PM**, Ehrenberg HM. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG*. 2006; 113:1126–1133.
- CDC**. Reports and manuals from the first National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I, 1971–75). <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nh1rrm.htm>. 2004.
- Ceddia RB**. Direct metabolic regulation in skeletal muscle and fat tissue by leptin: implications for glucose and fatty acids homeostasis. *International Journal of Obesity*. 2005; 29 : 1175–1183.
- Celi F**, Bini V, De Giorgi G, et al. Epidemiology of overweight and obesity among school children and adolescents in three provinces of central Italy, 1993–2001: study of potential influencing variables. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:1045–51.
- Chakar H**, Salameh PR. Adolescent obesity in Lebanese private schools. *Eur J Public Health*. 2006;16(6):648-51.
- Chance, B.**; Sies, H.; Boveris, A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol. Rev*. 1979; 59:527–605.
- Chang SP**, Chen YH, Chang WC, Liu IM, Cheng JT. Increase of anti-oxidation by exercise in the liver of obese Zucker rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004; 31:506 –11.
- Chanoine JP**, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293(23):2873–2883
- Chaput JP**, Brunet M, Tremblay A. Relationship between short sleeping hours and childhood overweight/obesity: results from the ‘Quebec en Forme’ Project. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30(7):1080-5.
- Charmandari E**, Brook CG, Hindmarsh PC. Classic congenital adrenal hyperplasia and puberty. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151 Suppl 3:U77-82.
- Charriere G**, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, Casteilla L. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003; 278:9850-9855.
- Chen SS**, Chang LS, Wei YH. Oxidative damage to proteins and decrease of antioxidant capacity in patients with varicocele. *Free Radic Biol Med*. 2001; 30(11):1328-34.
- Chevion S**, Moran DS, Heled Y, Shani Y, Regev G, Abbou B, Berenshtein E, Stadtman ER, Epstein Y. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(9):5119-23.
- Childs A**, Jacobs C, Kaminski T, Halliwell B, Leeuwenburgh C. Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise. *Free Radic Biol Med*. 2001; 31(6):745-53.

- Christiansen T**, Richelsen B, Bruun JM. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2005; 29:146-150
- Clarkson PM**, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(2 Suppl):637S-46S. Review.
- Clement K**, Viguerie N, Poitou C, Carette C, Pelloux V, Curat CA, Sicard A, Rome S, Benis A, Zucker JD, Vidal H, Laville M, Barsh GS, Basdevant A, Stich V, Canello R, Langin D. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J*. 2004; 18:1657-1669.
- Cohen B**, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin, *Science*. 1996; 274: 1185–1188.
- Cohen JI**. Stress and mental health: a biobehavioral perspective. *Issues Ment Health Nurs* 2000; 21:185–202.
- Cole TJ**, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *British medical journal*. 2000; 320(7244):1240–3.
- Cole TJ**, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child*. 1995; 73(1):25-9.
- Collins CE**, Warren J, Neve M, McCoy P, Stokes BJ. Measuring effectiveness of dietetic interventions in child obesity: a systematic review of randomized trials. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160(9):906–922.
- Considine R.V.**, Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Bauer T.L., Caro J.F., Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans, *N. Engl. J. Med*. 1996; 334: 292–295.
- Conwell LS**, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care*. 2004; 27(2):314-9.
- Cook JS**, Hoffman RP, Stene MA, Hansen JR: Effects of maturational stage on insulin sensitivity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77:725–730.
- Cooper CE**, Vollaard NB, Choueiri T, Wilson MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans*. 2002; 30(2):280-5.
- Cope MB**, Allison DB. Critical review of the World Health Organization's (WHO) 2007 report on 'evidence of the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analysis' with respect to obesity. *Obes Rev*. 2008 Jun.
- Cordido F**, Casanueva F, Vidal J, Dieguez C. Study of insulin-like growth factor I in human obesity. *Horm Res*. 1991; 36:187-191.
- Cottam DR**, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, Schauer PR. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg*. 2004; 14:589-600
- Cousin B**, Munoz O, Andre M, Fontanilles AM, Dani C, Cousin JL, Laharrague P, Casteilla L, Penicaud L. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J*. 1999; 13:305-312
- Cripps RL**, Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Fetal and perinatal programming of appetite. *Clin Sci (Lond)*. 2005; 109:1–11.
- Criswell D**, Powers S, Dodd S, Lawler J, Edwards W, Renshler K, Grinton S. High intensity training-induced changes in skeletal muscle antioxidant enzyme activity. *Med Sci Sports Exerc*. 1993; 25(10):1135-40.
- Csábi G**, Török K, Jeges S, Molnár D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr*. 2000; 159(1-2):91-4.
- Curat CA**, Miranville A, Sengenès C, et al. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages : induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes*. 2004; 53 : 1285-92.
- Cutfield WS**, Jefferies CA, Jackson WE, Robinson EM, Hofman PL. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children. *Pediatr Diabetes*. 2003; 4(3):119-25.

- Czarkowska-Paczek B**, Bartłomiejczyk I, Gabrys T, Przybylski J, Nowak M, Paczek L. Lack of relationship between interleukin-6 and CRP levels in healthy male athletes. *Immunol Lett*. 2005; 99(1):136-40.
- Dao HH**, Frelut ML, Peres G, Bourgeois P, Navarro J. Effects of a multidisciplinary weight loss intervention on anaerobic and aerobic aptitudes in severely obese adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28(7):870-8.
- Das UN**. Obesity, metabolic syndrome X, and inflammation. *Nutrition*. 2002; 18:430-432
- Davi G**, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopiccoli M, Nutini M, Sensi S, Patrono C. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*. 2002; 288(16):2008-14.
- Davies, K. J. A.**; Quintanilha, A. T.; Brooks, G. A.; Packer, L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1982 ; 107:1198–1205.c
- Davison GW**, Hughes CM, Bell RA. Exercise and mononuclear cell DNA damage: the effects of antioxidant supplementation. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2005; 15(5):480-92.
- Dawson B**, Henry GJ, Goodman C, Gillam I, Beilby JR, Ching S, Fabian V, Dasig D, Morling P, Kakulus BA. Effect of Vitamin C and E supplementation on biochemical and ultrastructural indices of muscle damage after a 21 km run. *Int J Sports Med*. 2002; 23(1):10-5.
- Dayan A**, Rotstein A, Pinchuk I, Vodovicz A, Lencovski Z, Lichtenberg D, Inbar O. Effect of a short-term graded exhaustive exercise on the susceptibility of serum lipids to oxidation. *Int J Sports Med*. 2005; 26(9):732-8.
- De Courten M**, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, Staten M, Dowse G, Alberti KG. Hyperleptinaemia: the missing link in the, metabolic syndrome? *Diabet Med*. 1997; 14(3):200-8.
- De Glisezinski I**, Crampes F, Harant I, Berlan M, Hejnova J, Langin D et al. Endurance training changes in lipolytic responsiveness of obese adipose tissue. *Am J Physiol* 1998; 275: E951-6.
- De Ridder CM**, de Boer RW, Seidell JC, Nieuwenhoff CM, Jeneson JA, Bakker CJ, Zonderland ML, Erich WB. Body fat distribution in pubertal girls quantified by magnetic resonance imaging. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992; 16(6):443-9.
- Decsi T**, Molnar D, Koletzko B. Reduced plasma concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in obese boys. *J Pediatr* 1997; 130: 653–655.
- Decsi T** and Molnar D. Insulin resistance syndrome in children : pathophysiology and potential management strategies. *Paediatr Drugs*. 2003; 5(5) :291–9.
- Deheeger M**, Rolland-Cachera MF, Fontvieille AM. Physical activity and body composition in 10 year old French children: linkages with nutritional intake? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; 21(5):372e9.
- Dernbach AR**, Sherman WM, Simonsen JC, Flowers KM, Lamb DR. No evidence of oxidant stress during high-intensity rowing training. *J Appl Physiol*. 1993 May;74(5) :2140-5.
- Desideri G**, De Simone M, Iughetti L, Rosato T, Iezzi ML, Marinucci MC. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3145-52.
- Di Meo S**, Venditti P. Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. *Biol Signals Recept* 2001; 10: 125-40.
- Dietz WH**: Health consequences of obesity in youth: Childhood predictors of adult disease. *Pediatrics*. 1998; 101(3):518-525.a
- Dietze D**, Koenen M, Röhrig K, Horikoshi H, Hauner H, Eckel J. Impairment of insulin signaling in human skeletal muscle cells by co-culture with human adipocytes, *Diabetes*. 2002; 51: 2369–2376.
- Dietze-Schroeder D**, Sell H, Uhlig M, Koenen M, Eckel J. Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing factors, *Diabetes*. 2005; 54: 2003–2011
- Dillard CJ**, Litov RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL. Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol*. 1978; 45(6):927-32.
- Dobrian AD**, Davies MJ, Prewitt RL, Lauterio TJ. Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity. *Hypertension*. 2000; 35: 1009–1015.

- Dousset E**, Steinberg JG, Faucher M, Jammes Y. Acute hypoxemia does not increase the oxidative stress in resting and contracting muscle in humans. *Free Radic Res.* 2002; 36(6):701-4.
- Doyle AC**, le Grange D, Goldschmidt A, Wilfley DE. Psychosocial and physical impairment in overweight adolescents at high risk for eating disorders. *Obesity (Silver Spring).* 2007; 15(1):145-54.
- Dubois L**, Girard M. Early determinants of overweight at 4.5 years in a population-based longitudinal study. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30(4):610-7.
- Durnin JV**, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974; 32(1):77-97.
- Dusserre E.**, Moulin P., Vidal H., Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues, *Biochim. Biophys. Acta.* 2000; 1500: 88-96.
- Ebbeling CB**, Leidig MM, Sinclair KB, Hangen JP, Ludwig D. A reduced-glycemic load diet in the treatment of adolescent obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157:773-779.
- Ebrahimipour P**, Fakhrzadeh H, Pourebrahim R, Hamidi A, Larijani B. Metabolic syndrome and related insulin levels in obese children. *Metab Syndr Relat Disord.* 2006; 4(3):172-8.
- Eisenmann JC**, Bartee RT, Smith DT, Welk GJ, Fu Q. Combined influence of physical activity and television viewing on the risk of overweight in US youth. *Int J Obes (Lond).* 2008; 32(4):613-8
- Ekelund U**, Brage S, Froberg K, Harro M, Anderssen SA, Sardinha LB, et al. TV viewing and physical activity are independently associated with metabolic risk in children: the European Youth Heart Study. *PLoS Med.* 2006; 3(12):e488.
- Elosua R.**, Molina L., Fito M., Arquer A., Sanchez-Quesada J.L., Covas M.I., Ordoñez-Llanos J., Marrugat J. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis.* 2003; 167: 327-334.
- Emerit J.**, Michelson A.M. Les radicaux libres en médecine et en biologie. *Sem. Hôp. Paris.* 58(45): 2670-2675. 1982.
- Engstrom G**, Hedblad B, Stavenow L, Lind P, Janzon L, Lindgarde F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes.* 2003; 52:2097-2101.
- Epstein LH**, Myers MD, Raynor HA, Saelens BE. Treatment of pediatric obesity. *Pediatrics.* 1998; 101:554-570.
- Epstein LH**, Wing RR, Penner BC, Kress MJ. Effect of diet and controlled exercise on weight loss in obese children. *J Pediatr.* 1985; 107(3):358-61.
- Erdei N**, Tóth A, Pásztor ET, Papp Z, Edes I, Koller A, Bagi Z. High-fat diet-induced reduction in nitric oxide-dependent arteriolar dilation in rats: role of xanthine oxidase-derived superoxide anion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 291(5):H2107-15.
- Erdeve O**, Siklar Z, Kocaturk PA, Dallar Y, Kavas GO. Antioxidant superoxide dismutase activity in obese children. *Biol Trace Elem Res.* 2004; 98: 219-228.
- Esterbauer H**, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med.* 1991;11(1) :81-128.
- Evans WJ**, Cannon JG. The metabolic effects of exercise-induced muscle damage. *Exerc Sport Sci Rev.* 1991;19 :99-125.
- Evans JL**, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2002; 23(5):599-622.
- Evelo CT**, Palmén NG, Artur Y, Janssen GM. Changes in blood glutathione concentrations, and in erythrocyte glutathione reductase and glutathione S-transferase activity after running training and after participation in contests. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1992; 64(4) :354-8.
- Ezzati M**, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-60.

- Fain J.N.**, Madan A.K., Hiler M.L., Cheema P., Bahouth S.W., Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans, *Endocrinology*. 2004; 145: 2273–2282.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 911-9.
- Favier A.** Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann Bio Clin*. 1997 (55) : 9-16.
- Fenkci V**, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril* 2003; 80: 123–127.
- Ferguson MA**, Gutin B, Le NA, et al. Effects of exercise training and its cessation on components of the insulin resistance syndrome in obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 22:889–95.
- Ferrannini E**, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest*. 1983; 72(5):1737-47.
- Festa A**, D'Agostino R Jr, Williams K, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25 : 1407-15.
- Fezeu L**, Minkoulou E, Balkau B, Kengne AP, Awah P, Unwin N, Alberti GK, Mbanya JC. Association between socioeconomic status and adiposity in urban Cameroon. *Int J Epidemiol*. 2006; 35(1):105-11.
- Fielding RA**, Manfredi TJ, Ding W, Fiatarone MA, Evans WJ, Cannon JG. Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 beta accumulation in skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1993; 265(1 Pt 2) : R166-72.
- Figuroa-Colon R**, von Almen TK, Franklin FA, Schuftan C, Suskind RM. Comparison of two hypocaloric diets in obese children. *Am J Dis Child*. 1993; 147(2):160–166.
- Finaud J**, Lac G, Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med*. 2006; 36(4):327-58. Review.
- Finaud J**, Scislowski V, Lac G, Durand D, Vidalin H, Robert A, Filaire E. Antioxidant status and oxidative stress in professional rugby players: evolution throughout a season. *Int J Sports Med*. 2006 Feb;27(2):87-93.
- Fischer CP**, Hiscock NJ, Penkowa M, Basu S, Vessby B, Kallner A, Sjöberg LB, Pedersen BK. Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *J Physiol*. 2004; 558(Pt 2):633-45.
- Fitó M**, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, Francés F, Cabezas C, López-Sabater Mdel C, Marrugat J, García-Arellano A, Arós F, Ruiz-Gutierrez V, Ros E, Salas-Salvadó J, Fiol M, Solá R, Covas MI. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007; 167(11):1195-203.
- Ford ES, Giles WH, Myers GL, Rifai N, Ridker PM, Mannino DM. C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999- 2000. *Clin Chem*. 2003; 49:1353-1357
- Frank J**, Pompella A, Biesalski HK. Histochemical visualization of oxidant stress. *Free Radic Biol Med*. 2000; 29 (11): 1096-105
- Frederiks WM**, Kooij A, Bosch KS. Role of xanthine oxidase activity in tissue damage of rat liver after ischemia. *Transplant Proc*. 1995; 27(5):2855-6.
- Freedman DS**, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 1999;103(6 Pt 1):1175-82. (b)
- Freedman DS**, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(2):308-17.(a)
- Freemark M**, Bursley D. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics*. 2001; 107(4):55.
- Fridovich I**. Superoxide radicals, superoxide dismutases and the aerobic lifestyle. *Photochem Photobiol*. 1978 28(4-5) :733-41.

- Fried S.K.**, D.A. Bunkin, Grennberg A.S., Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 847–850.
- Friedman JM.** The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev.* 2002; 60: S1-14.
- Frisancho AR.** Prenatal compared with parental origins of adolescent fatness. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(5):1186-90.
- Frisbee JC**, Maier KG, Stepp DW. Oxidant stress-induced increase in myogenic activation of skeletal muscle resistance arteries in obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: H2160–H2168.
- Fujita K**, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J.* 2006; 70(11):1437-42.
- Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathol Biol (Paris).* 2006 Sep;54(7):375-86. Epub 2006 Aug 14. Review.
- Furukawa S**, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2004; 114:1752–61.
- Gainsford T, Willson TA, Metcalf D. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 14564-8.
- Gale CR**, Javaid MK, Robinson SM, Law CM, Godfrey KM, Cooper C. Maternal size in pregnancy and body composition in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(10):3904-11.
- Gardner, H.W.** Oxygen radical chemistry of polyunsaturated fatty acids. *Free Radical Biol. Med.* 1989; 7: 65–86.
- Gastaldelli A**, Baldi S, Pettiti M, Toschi E, Camastra S, Natali A, Landau BR, Ferrannini E. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: a quantitative study. *Diabetes.* 2000; 49(8):1367-73.
- Gil-Campos M**, Canete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clinical Nutrition.* 2004; 23, 963–974.
- Gillery P**, Monboisse JC, Maquart FX, Borel JP. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabete Metab.* 1988 Jan-Feb;14(1):25-30.
- Girard J** Acides gras et résistance à l'insuline. *Métabolisme, Hormones, Diabète et Nutrition.* 2004;VIII (1):14-20 ;
- Gochman E**, Reznick AZ, Avizohar O, Ben-Amotz A, Levy Y. Exhaustive exercise modifies oxidative stress in smoking subjects. *Am J Med Sci.* 2007; 333(6):346-53.
- Godfrey KM**, Robinson S, Hales CN, Barker DJ, Osmond C, Taylor KP. Nutrition in pregnancy and the concentrations of proinsulin, 32-33 split proinsulin, insulin, and C-peptide in cord plasma. *Diabet Med.* 1996; 13:868–873.
- Godoy-Matos A**, Carraro L, Viera A, Oliveira J, Guedes EP, Mattos L, Rangel C, Moreira RO, Coutinho W, Appolinario JC. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab;* 2005; 90(3):1460–1465.
- Gohil K**, Rothfuss L, Lang J, Packer L. Effect of exercise training on tissue vitamin E and ubiquinone content. *J Appl Physiol.* 1987 63(4): 1638-41.
- Golay A**, Swislocki AL, Chen YD, Reaven GM. Relationships between plasma-free fatty acid concentration, endogenous glucose production, and fasting hyperglycemia in normal and non-insulin-dependent diabetic individuals. *Metabolism.* 1987; 36(7):692-6.
- Gomez-Cabrera, M. C.**; Borrás, C.; Pallardo, F. V.; Sastre, J.; Ji, L. L.; Viña, J. Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *J. Physiol.* 2005; 567:113–120.
- Gomez-Cabrera, M. C.**; Martínez, A.; Santangelo, G.; Pallardo, F. V.; Sastre, J.; Vina, J. Oxidative stress in marathon runners: interest of antioxidant supplementation. *Br. J. Nutr.* 2006; 96(Suppl. 1):S31–S33.
- Gomez-Cabrera, M. C.**; Pallardo, F. V.; Sastre, J.; Vina, J.; Garcia-del- Moral, L. Allopurinol and markers of muscle damage among participants in the Tour de France. *JAMA.* 2003; 289:2503–2504.

- Goto S**, Nakamura A, Radak Z, Nakamoto H, Takahashi R, Yasuda K, Sakurai Y, Ishii N. Carbonylated proteins in aging and exercise: immunoblot approaches. *Mech Ageing Dev.* 1999; 107(3):245-53. Review.
- Gray AB**, Telford RD, Collins M, Weidemann MJ. The response of leukocyte subsets and plasma hormones to interval exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1993 Nov;25(11):1252-8.
- Greenstein RJ**, Rabner JG. Is adolescent gastric-restrictive antiobesity surgery warranted? *Obes Surg.* 1995; 5(2):138-144
- Griffinet ME**, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, Goodyear LJ, Kraegen EW, White MF, Shulman GI. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes.* 1999; 48:1270-1274
- Groop LC**, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, DeFronzo RA. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72(1):96-107.
- Groussard C**, Machefer G, Rannou F, Faure H, Zouhal H, Sergent O, Chevanne M, Cillard J, Gratas-Delamarche A. Physical fitness and plasma non-enzymatic antioxidant status at rest and after a wingate test. *Can J Appl Physiol.* 2003; 28(1):79-92.b
- Groussard C**, Rannou-Bekono F, Machefer G, Chevanne M, Vincent S, Sergent O, Cillard J, Gratas-Delamarche A. Changes in blood lipid peroxidation markers and antioxidants after a single sprint anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2003; 89(1):14-20.a
- Guesnet P**, P. Pugo-Gunsam, C. Maurage, M. Pinault, B. Giraudeau, J-M. Alessandri, G. Durand, J-M. Antoine, and C. Couet. Blood lipid concentrations of docosahexaenoic and arachidonic acids at birth determine their relative postnatal changes in term infants fed breast milk or formula. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70: 292-298.
- Guidet B**. Radicaux libres, moyens de défenses extracellulaires. *Med. Chir. Dig.* 1992; 21: 149-151.
- Guillaume M**. Defining obesity in childhood: current practice. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70(1):126S-30S.
- Guo SS**, Huang C, Maynard LM, Demerath E, Towne B, Chumlea WC, Siervogel RM. Body mass index during childhood, adolescence and young adulthood in relation to adult overweight and adiposity: the Fels Longitudinal Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24(12):1628-35.
- Gutin B**, Barbeau P, Owens S, Lemmon CR, Bauman M, Allison J, Kang HS, Litaker MS. Effects of exercise intensity on cardiovascular fitness, total body composition, and visceral adiposity of obese adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(5):818-26.
- Guzzaloni G**, Grugni G, Mazzilli G, Moro D, Morabito F. Comparison between beta-cell function and insulin resistance indexes in prepubertal and pubertal obese children. *Metabolism.* 2002; 51(8):1011-6.
- Halford JC**. Pharmacology of appetite suppression: implication for the treatment of obesity. *Curr Drug Targets* 2001; 2:353-70.
- Halliwell B**, Gutteridge JM. Free radical in Biology and Medicine. In Halliwell B, Gutteridge JM. (eds) 1<sup>nd</sup> ed. Oxford, Clarendon Press. 1989 :107-135.
- Hardie L**, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(1):101-6.
- Harnroongroj T**, Jintaridhi P, Vudhivai N et al. B vitamins, vitamin C and hematological measurements in overweight and obese Thais in Bangkok. *J Med Ass Thai.* 2002; 85: 17-25.
- Harrington S**. The role of sugar-sweetened beverage consumption in adolescent obesity: a review of the literature. *J Sch Nurs.* 2008; 24(1):3-12.
- Haskell WL**. The influence of exercise on the concentrations of triglyceride and cholesterol in human plasma. *Exerc Sport Sci Rev* 1984; 12:205-44.
- Haslam, D.W.**, et James, W.P. (2005). Obesity. *Lancet.* 366, 1197-1209.
- Hassink SG**, Sheslow DV, de Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics.* 1996; 98(2 Pt 1):201-3.
- Hayashi T**, Fujino M, Shindo M, Hiroki T, Arakawa K. Echocardiographic and electrocardiographic measures in obese children after an exercise program. *Int J Obes.* 1987; 11(5):465-72.



- Hellsten Y**, Apple FS, Sjödin B. Effect of sprint cycle training on activities of antioxidant enzymes in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*. 1996 Oct;81(4):1484-7.
- Hellsten Y**, Frandsen U, Orthenblad N, Sjödin B, Richter EA. Xanthine oxidase in human skeletal muscle following eccentric exercise: a role of inflammation. *J Physiol*. 1997; 498:239-48.
- Hellsten Y**, Hansson HA, Johnson L, Frandsen U, Sjödin B. Increased expression of xanthine oxidase and insulin-like growth factor I (IGF-I) immunoreactivity in skeletal muscle after strenuous exercise in humans. *Acta Physiol Scand*. 1996; 157(2):191-7.
- Hellsten, Y.**; Ahlberg, G.; Jensen-Urstad, M.; Sjödin, B. Indication of in vivo xanthine oxidase activity in human skeletal muscle during exercise. *Acta Physiol. Scand*. 1988; 134:159-160.
- Herder C**, Hauner H, Haastert B, Rohrig K, Koenig W, Kolb H, Muller-Scholze S, Thorand B, Holle R, Rathmann W. Hypoadiponectinemia and proinflammatory state: two sides of the same coin? Results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey 4 (KORA S4). *Diabetes Care*; 2006; 29:1626-1631
- Herrera EA**, Johnston CA, Steele RG. A comparison of cognitive and behavioral treatments for pediatric obesity. *Child Health Care*. 2004; 33(2):151-167
- Heunks LM**, Viña J, van Herwaarden CL, Folgering HT, Gimeno A, Dekhuijzen PN. Xanthine oxidase is involved in exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol*. 1999; 277(6 Pt 2):R1697-704.
- Hickner RC**, Racette SB, Binder EF, Fisher JS, Kohrt WM. Suppression of whole body and regional lipolysis by insulin: effects of obesity and exercise. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(11): 3886-95.
- Hiscock N**, Chan MH, Bisucci T, Darby IA, Febbraio MA. Skeletal myocytes are a source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. *FASEB J*. 2004; 18(9):992-4.
- Hogg N**, Darley-Usmar VM, Graham A, Moncada S. Peroxynitrite and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans*. 1993; 21(2):358-62.
- Hollander, J.**; Fiebig, R.; Gore, M.; Ookawara, T.; Ohno, H.; Ji, L. L. Superoxide dismutase gene expression is activated by a single bout of exercise in rat skeletal muscle. *Pflügers Archiv. Eur. J. Physiol*. 2001 ; 442.
- Hosogai N**, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes*. 2007; 56(4):901-11.
- Hotamisligil GS**, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 4854-4858.
- Hotamisligil GS**, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259:87-91.
- Hotamisligil GS**. Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24 : S23-7.
- Hu FB**, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001; 345(11):790-7.
- Huang YC**, Wu JY, Yang MJ. Weight-for-height reference and the prevalence of obesity for school children and adolescents in Taiwan and Fuchien areas. *J Chin Med Assoc* 2003; 66:599-606.
- Hwalla N**, Sibai AM, Adra N. Adolescent obesity and physical activity. *World Rev Nutr Diet*. 2005; 94:42-50.
- Ibáñez L**, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev*. 2000 Dec;21(6):671-96. Review.
- Ikeda JP**, Fujii M, Fong KA, Hanson M. Two approaches to adolescent weight reduction. *J Nutr Educ*. 1982; 14:90-92.
- Inal M**, Akyüz F, Turgut A, Getsfrid WM. Effect of aerobic and anaerobic metabolism on free radical generation swimmers. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33(4):564-7.
- Inoguchi T**, Battan R, Handler E, Sportsman JR, Heath W, King GL. Preferential elevation of protein kinase C isoform  $\alpha$  II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89:11059-11063.

- Inoue T**, Mu Z, Sumikawa K, Adachi K, Okochi T. Effect of physical exercise on the content of 8-hydroxydeoxyguanosine in nuclear DNA prepared from human lymphocytes. *Jpn J Cancer Res.* 1993 84(7) :720-5.
- Inoguchi T**, Li P, Umeda F, Yu HY, Kakimoto M, Imamura M et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000; 49: 1939–1945.
- Ishizuka K**, Usui I, Kanatani Y. Chronic tumor necrosis factor-alpha treatment causes insulin resistance via insulin receptor substrate-1 serine phosphorylation and suppressor of cytokine signalling-3 induction in 3T3- L1 adipocytes. *Endocrinology.* 2007; 148: 2994-3003
- Jackson M. J.**, Edwards R. H. T., Symons M. C. R. Electron spin resonance studies of intact mammalian skeletal muscle. *Biochim. Biophys. Acta.* 1985; 847: 185-190.
- Jackson MJ.** Intracellular calcium, cell injury and relationships to free radicals and fatty acid metabolism. *Proc Nutr Soc.* 1990 Feb;49(1):77-81. Review
- Jackson MJ.** Symposium on "Metabolic aspects of human nutrition at rest and during physical stress : recent methodological and technical developments " Session 7 : Method to asses free radical and antioxidant activity in man. *Proc Nutr Soc.* 1999 (58) :1001-6.
- Jackson RT**, Rashed M, Al-Hamad N, Hwalla N, Al-Somaie M. Comparison of BMI-for-age in adolescent girls in 3 countries of the Eastern Mediterranean Region. *East Mediterr Health J.* 2007; 13(2):430-40.
- Jackson RT**, Rashed M, Saad-Eldin R. Rural urban differences in weight, body image, and dieting behavior among adolescent Egyptian schoolgirls. *Int J Food Sci Nutr.* 2003; 54(1):1-11.
- Jago R**, Anderson CB, Baranowski T, Watson K. Adolescent patterns of physical activity differences by gender, day, and time of day. *Am J Prev Med.* 2005; 28(5):447-52.
- James WPT**, Jackson-Leach R, Ni Mhurchu C, et al. Overweight and obesity (high body mass index). In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL, eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors, vol 1. Geneva: WHO, 2004: 497–596.
- Jammes Y**, Steinberg JG, Brégeon F, Delliaux S. The oxidative stress in response to routine incremental cycling exercise in healthy sedentary subjects. *Respir Physiol* 2004; 144/1: 81-90.
- Janero DR.** Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med.* 1990 9(6) :515-40.
- Janssen I**, Katzmarzyk PT, Boyce WF, Vereecken C, Mulvihill C, Roberts C, Currie C, Pickett W; Health Behaviour in School-Aged Children Obesity Working Group. Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obes Rev.* 2005; 6(2):123-32. Review.
- Janovska A.**, Hatzinikolas G., Staikopoulos V., McInerney J. Mano M., Wittert G.A. AMPK and ACC phosphorylation: Effect of leptin, muscle fibre type and obesity . *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2008; 284: 1–10.
- Ordóñez FJ** et Rosety-Rodríguez M. Regular exercise attenuated lipid peroxidation in adolescents with Down's syndrome; *Clinical Biochemistry* 2007; 40: 141–142.
- Javaid MK**, Godfrey KM, Taylor P, Robinson SM, Crozier SR, Dennison EM, Robinson JS, Breier BR, Arden NK, Cooper C. Umbilical cord leptin predicts neonatal bone mass. *Calcif Tissue Int.* 2005; 76:341–347.
- Jenkins RR**, Goldfarb A. Introduction: oxidant stress, aging and exercise. *Med Sci Sport Exerc* 1993; 25 (2): 210-2.
- Ji L L**, Fu R., Mitchell E. W. Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. *J. Appl. Physiol.* 1992;v73 (5): 1854-1859.a
- Ji LL.** Antioxidants and oxidative stress in exercise. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999; 222(3):283-92. Review.
- Ji LL.** Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25(2):225-31.
- Ji LL.** Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 959:82-92. Review.

- Jiang JX**, Xia XL, Greiner T, Lian GL, Rosenqvist U. A two year family based behaviour treatment for obese children. *Arch Dis Child*. 2005; 90(12):1235–1238
- Johnson WG**, Hinkle LK, Carr RE, Anderson DA, Lemmon CR, Engler LB, Bergeron KC. Dietary and exercise interventions for juvenile obesity: long-term effect of behavioral and public health models. *Obes Res*. 1997; 5:257–261.
- Jones DP**. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2006 ; 8: 1865-1879.
- Kadowaki T**, Hara K, Yamauchi T, Terauchi Y, Tobe K, Nagai R. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003; 228(10):1111-7.
- Kaikkonen J**, Kosonen L, Nyssönen K, Porkkala-Sarataho E, Salonen R, Korpela H, Salonen JT. Effect of combined coenzyme Q10 and d-alpha-tocopheryl acetate supplementation on exercise-induced lipid peroxidation and muscular damage: a placebo-controlled double-blind study in marathon runners. *Free Radic Res*. 1998; 29(1):85-92.
- Kaikkonen J**, Porkkala-Sarataho E, Tuomainen TP, Nyssönen K, Kosonen L, Ristonmaa U, Lakka HM, Salonen R, Korpela H, Salonen JT. Exhaustive exercise increases plasma/serum total oxidation resistance in moderately trained men and women, whereas their VLDL + LDL lipoprotein fraction is more susceptible to oxidation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002; 62(8):599-607.
- Kalpan HI**, Kalpan HS. A psychosomatic concept. *Am J Psychother*. 1957; 11(1):16-38.
- Kanai H**, Matsuzawa Y, Kotani K, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, Fujioka S, Tokunaga K, Tarui S. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension*. 1990; 16(5):484-90.
- Kaplan HI**, Kaplan HS. The psychosomatic concept of obesity. *J Nerv Ment Dis*. 1957; 125:181–201.
- Karlsson J**, Diamant B, Edlund PO, Lund B, Folkers K, Theorell H. Plasma ubiquinone, alpha-tocopherol and cholesterol in man. *Int J Vitam Nutr Res*. 1992 62(2) :160-4.
- Katsuki A**, Suematsu M, Gabazza EC, Murashima S, Nakatani K, Togashi K, Yano Y, Adachi Y, Sumida Y. Increased oxidative stress is associated with decreased circulating levels of adiponectin in Japanese metabolically obese, normal-weight men with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 73(3):310-4.
- Kautiainen S**, Koivusilta L, Lintonen T, Virtanen SM, Rimpela A. Use of information and communication technology and prevalence of overweight and obesity among adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(8):925e33.
- Kayatekin BM**, Gönenç S, Açıkgöz O, Uysal N, Dayi A. Effects of sprint exercise on oxidative stress in skeletal muscle and liver. *Eur J Appl Physiol*. 2002;87(2):141-4.
- Keaney JF Jr**, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ; Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(3):434-9.
- Kelishadi R**, Sharifi M, Khosravi A, Adeli K. Relationship between C-reactive protein and atherosclerotic risk factors and oxidative stress markers among young persons 10-18 years old. *Clin Chem*. 2007 Mar;53(3):456-64.
- Kellerer M**, Lammers R, Haring HU. Insulin signal transduction: possible mechanisms for insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999; 107:97-106.
- Kelley DE**, Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance. *Diabetes* 2000 ; 49 : 677-83
- Kelly AS**, Steinberger J, Olson TP, Dengel DR. In the absence of weight loss, exercise training does not improve adipokines or oxidative stress in overweight children. *Metabolism*. 2007 Jul;56(7):1005-9.
- Kelly AS**, Steinberger J, Kaiser DR, Olson TP, Bank AJ, Dengel DR. Oxidative stress and adverse adipokine profile characterize the metabolic syndrome in children. *J Cardiometab Syndr*. 2006; 1(4):248-52.
- Kelly AS**, Wetzsteon RJ, Kaiser DR, et al. Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise. *J Pediatr* 2004; 145:731–6.

- Kern PA**, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280 : E745-51.
- Keskin M**, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics.* 2005; 115(4): e500-3.
- Keul J**, Doll E, Keppler D. Energy metabolism of human muscle. In : Krager S. (ed). Basel, Switzerland. 1972 :313.
- Khassaf M.**, Child R. B., McArdle A., Brodie D. A., Esanu C., Jackson M. J. Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by nondamaging exercise. *J. Appl. Physiol.* 2000; 90: 1031-1035.
- Kim JK**, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem.* 2000; 275: 8456-60.
- Kimm SY**, Glynn NW, Kriska AM, Barton BA, Kronsberg SS, Daniels SR, Crawford PB, Sabry ZI, Liu K. Decline in physical activity in black girls and white girls during adolescence. *N Engl J Med.* 2002; 347(10):709-15.
- King GL**, Johnson S, Wu G: Possible growth modulators involved in the pathogenesis of diabetic proliferative retinopathy. In *Growth Factors in Health and Disease*. Westermark B, Betscholtz C, Hokfelt B, Eds. Amsterdam, Elsevier Science. 1990; 303–317
- Kissebah AH**, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev.* 1989; 5(2):83-109. Review.
- Klötting N**, Blüher M, Klötting I. The polygenetically inherited metabolic syndrome of WOKW rats is associated with insulin resistance and altered gene expression in adipose tissue. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006 ; 22(2):146-54.
- Knez WL**, Coombes JS, Jenkins DG. Ultra-endurance exercise and oxidative damage: implications for cardiovascular health. *Sports Med.* 2006; 36(5):429-41. Review.
- Knight JA**, Pieper RK, McClellan L. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation. *Clin Chem.* 1988; 34(12):2433-8.
- Knutson KL**. Sex differences in the association between sleep and body mass index in adolescents. *J Pediatr.* 2005;147(6):830-4.
- Koistinen H.A.**, Bastard J.-P., Dusserre E., Ebeling P., Zegari N., Andreelli F., Jardel C., Donner M., Meyer L., Moulin P., Hainque B., Riou J.-P., Laville M., Koivisto V.A., Vidal H. Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor alpha is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects, *Eur. J. Clin. Invest.* 2000 ; 30 : 302–310.
- Kojda G**, Hambrecht R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovasc Res.* 2005; 67(2):187-97. Review.
- Kondo T**, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J.* 2006; 53(2):189-95.
- Kopp HP**, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, Roka R, Schernthaner G. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23(6):1042-7.
- Krakoff J**, Funahashi T, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Tanaka S, Matsuzawa Y, Kobes S, Tataranni PA, Hanson RL, Knowler WC, Lindsay RS. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003; 26: 1745- 51.
- Krebs-Smith SM**, Cook A, Subar AF, Cleveland L, Friday J, Kahle LL. Fruit and vegetable intakes of children and adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 81–86.
- Kuroki T**, Inoguchi T, Umeda F, Ueda F, Nawata H: High glucose induces alteration of gap junction permeability and phosphorylation of connexin-43 in cultured aortic smooth muscle cells. *Diabetes.* 1998; 47:931–936.
- Kyparos A**, Salonikidis K, Nikolaidis MG, Kouretas D. Short duration exhaustive aerobic exercise induces oxidative stress: a novel play-oriented volitional fatigue test. *J Sports Med Phys Fitness.* 2007; 47(4):483-90.

- Laaksonen DE**, Atalay M, Niskanen L, Uusitupa M, Hanninen O, Sen CK. Blood glutathione homeostasis as a determinant of resting and exercise-induced oxidative stress in young men. *Redox Rep.* 1999 4(1-2) :53-9.
- Lafontan M** and Berlan M. Evidence that epinephrine acts preferentially as an antilipolytic agent in abdominal human subcutaneous fat cells: assessment by analysis of  $\beta$ - and  $\alpha_2$ - adrenoceptors properties. *Eur J Clin Invest.* 1985; 15: 341–346.
- Laires MJ**, Madeira F, Sergio J, Colaco C, Vaz C, Felisberto GM, Neto I, Breitenfeld L, Bicho M, Manso C. Preliminary study of the relationship between plasma and erythrocyte magnesium variations and some circulating pro-oxidant and antioxidant indices in a standardized physical effort. *Magnes Res.* 1993 6(3): 233-8.
- Lairon D**, Arnault N, Bertrais S et al. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1185–1194.
- Laitinen J**, Ek E, Sovio U. Stress-related eating and drinking behavior and body mass index and predictors of this behavior. *Prev Med* 2002; 34:29–39.
- Landmesser U**, Spiekermann S, Preuss C, Sorrentino S, Fischer D, Manes C, Mueller M, Drexler H. Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation: role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27(4):943-8.
- Larsen JK**, Ouwens M, Engels RC, Eisinga R, van Strien T. Validity of self-reported weight and height and predictors of weight bias in female college students. *Appetite.* 2008;50(2-3):386-9.
- Larsen L**, Mandleco B, Williams M, Tiedeman M. Childhood obesity: prevention practices of nurse practitioners. *J Am Acad Nurse Pract.* 2006; 18(2):70-9.
- Lawson D. L.**, Chen L., Mehta J. L. Effects of exercise-induced oxidative stress on nitric oxide release and antioxidant activity. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 1640-1642.
- Lizzer S**, Boirie Y, Montaurier C, Vernet J, Meyer M, Vermorel M. A weight reduction program preserves fat-free mass but not metabolic rate in obese adolescents. *Obes Res.* 2004; 12(2):233-40.
- Leclerc A**, Aiach P, Philippe A, Vennin M, Cebe D. [Morbidity, mortality and social class. Bibliographical review covering different aspects of pathology, and discussion (author's transl)]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1979; 27(4):331-58.
- Lee AT**, Cerami A. In vitro and in vivo reactions of nucleic acids with reducing sugars. *Mutat Res.* 1990; 238(3):185-91.
- Lefebvre A.-M.**, Laville M., Vega N., Riou J.-P., van Gaal L., Auwerx J., Vidal H., Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects, *Diabetes.* 1998; 47: 98–103.
- Lekhi C**, Gupta PH, Singh B. Influence of exercise on oxidant stress products in elite Indian cyclists. *Br J Sports Med.* 2007; 41(10):691-3.
- Lemoine S.**, Roggero J.L., Gonzalès E., Joffroy S., Garnier S., Mauriège P. Effet d'une prise en charge pluridisciplinaire sur l'adiposité et la condition physique d'adolescent(e)s obèses. *Science & Sports.* 2005; 20: 279–285
- LeMura LM**, Maziakas MT. Factors that alter body fat, body mass, and fat-free mass in pediatric obesity. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34(3):487–496.
- Levine AS**, Morley JE. Stress-induced eating in rats. *Am J Physiol* 1981; 241:R72– 6.
- Li M**, Yan H, Dibley MJ, Chang SY, Sibbritt D. Prevalence of overweight and obesity and its associated risk factors in students aged 11-17 in Xi'an in 2004. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2006; 28(2):234-9.
- Lima SC**, Arrais RF, Almeida MG, Souza ZM, Pedrosa LF. Plasma lipid profile and lipid peroxidation in overweight or obese children and adolescents. *J Pediatr* 2004; **80**: 23–28.
- Linder CW**, DuRant RH, Mahoney OM. The effect of physical conditioning on serum lipids and lipoproteins in white male adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 1983; 15:232–6.
- Linder CW**, DuRant RH. Exercise, serum lipids, and cardiovascular disease—risk factors in children. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29:1341–54.
- Link K**, Moëll C, Garwicz S, Cavallin-Ståhl E, Björk J, Thilén U, Åhrén B, Erfurth EM. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(10):5003-12.

- Lioret S**, Maire B, Volatier JL, Charles MA. Child overweight in France and its relationship with physical activity, sedentary behaviour and socioeconomic status. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(4):509-16.
- Liu ML**, Bergholm R, Mäkimattila S, Lahdenperä S, Valkonen M, Hilden H, Yki-Järvinen H, Taskinen MR. A marathon run increases the susceptibility of LDL to oxidation in vitro and modifies plasma antioxidants. *Am J Physiol.* 1999; 276(6 Pt 1):E1083-91.
- Lobstein T**, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity Task Force (2004) Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004; 5(1):4–104.
- Loffreda S**, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12:57-65.
- Lopes HF**, Martin KL, Nashar K, Morrow JD, Goodfriend TL, Egan BM. DASH diet lowers blood pressure and lipid-induced oxidative stress in obesity. *Hypertension* 2003; 41: 422–430.
- Lovejoy JC**. The influence of sex hormones on obesity across the female life span. *Journal of Women's Health* 1998; 7(10):1247-1256.
- Lovlin R**, Cottle W, Pyke I, Kavanagh M, Belcastro AN. Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1987; 56(3):313-6.
- Lwow F**, Dunajska K, Tworowska U, Jedrzejuk D, Laczmański L, Milewicz A, Szmigiero L. Post-exercise oxidative stress and obesity in postmenopausal women: the role of beta3-adrenergic receptor polymorphism. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23(10):597-603.
- Lukaski HC**, Hoverson BS, Gallagher SK, Bolonchuk WW. Physical training and copper, iron, and zinc status of swimmers. *Am J Clin Nutr.* 1990 51(6) :1093-9.
- Lyngso D**, Simonsen L, and Bulow J. Interleukin-6 production in human subcutaneous abdominal adipose tissue: the effect of exercise. *J Physiol.* 2002; 543: 373–378.
- Maahs D**, de Serna DG, Kolotkin RL, Ralston S, Sandate J, Qualls C, Schade DS Randomized, double-blind, placebocontrolled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract.* 2006; 12(1):18–28.
- Machefer G**, Groussard C, Rannou-Bekono F, Zouhal H, Faure H, Vincent S, Cillard J, Gratas-Delamarche A. Extreme running competition decreases blood antioxidant defense capacity. *J Am Coll Nutr.* 2004; 23(4):358-64.
- Maes HH**, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997; 27:325–351.
- Magnan C**. Lipotoxicité et insulino-résistance. VI<sup>e</sup> Symposium nutrition « Intervention nutritionnelle : de la prévention à la thérapeutique » – Brest, octobre 2005. *Nutrition clinique et métabolisme.* 2006 ; 20 : 108–113
- Malina RM**, Bouchard C, Bar-Or O, eds. Growth, Maturation, and Physical Activity. Champaign, IL: Human Kinetics, 2004.
- Margaritis I**, Tessier F, Richard MJ, Marconnet P. No evidence of oxidative stress after a triathlon race in highly trained competitors. *Int J Sports Med.* 1997 18(3) :186-90.
- Marzatico F**, Pansarasa O, Bertorelli L, Somenzini L, Della Valle G. Blood free radical antioxidant enzymes and lipid peroxides following long-distance and lactacidemic performances in highly trained aerobic and sprint athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 1997; 37(4):235-9.
- Maskarinec G**, Novotny R, Tasaki K. Dietary patterns are associated with body mass index in multiethnic women. *J Nutr.* 2000; 130: 3068–3072.
- Massiera F**, Saint-Marc P, Seydoux J, Murata T, Kobayashi T, Narumiya S, Guesnet P, Amri EZ, Negrel R, Ailhaud G. Arachidonic acid and prostacyclin signaling promote adipose tissue development: a human health concern? *J Lipid Res.* 2003; 44(2):271-9.
- Mastaloudis A**, Leonard SW, Traber MG. Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. *Free Radic Biol Med.* 2001; 31(7):911-22.
- Matheson DM**, Killen JD, Wang Y, Varady A, Robinson TN. children's food consumption during television viewing. *Am J Clin Nutr Jun.* 2004; 79: 1088–1094.
- Mastrorardi CA**, Yu WH, McCann SM. Resting and circadian release of nitric oxide is controlled by leptin in male rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:5721- 6.

- Matteucci E**, Passerai S, Mariotti M et al. Dietary habits and nutritional biomarkers in Italian type 1 diabetes families: evidence of unhealthy diet and combined-vitamin-deficient intakes. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59: 114–122.
- Maughan RJ**, Donnelly AE, Gleeson M, Whiting PH, Walker KA, Clough PJ. Delayed-onset muscle damage and lipid peroxidation in man after a downhill run. *Muscle Nerve.* 1989 12(4) :332-6
- Mayes JS**, Watson GH. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev.* 2004; 5(4):197-216.
- McBride JM**, Kraemer WJ, Triplett-McBride T, Sebastianelli W. Effect of resistance exercise on free radical production. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 30(1):67-72.
- McGarry JD**. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51:7–18.
- McLaughlin T.**, Abbasi F. and Lamendola C. et al., Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation.* 2002; 106: 2908–2912
- McMillen IC**, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhausler BS. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction.* 2006; 131:415–427.
- McMurray RG**, Zaldivar F, Galassetti P, Larson J, Eliakim A, Nemet D, Cooper DM. Cellular immunity and inflammatory mediator responses to intense exercise in overweight children and adolescents. *Investig Med.* 2007; 55(3):120-9.
- Mellbin T**, Vuille JC. Rapidly developing overweight in school children as an indicator of psychosocial stress. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78:568 –75.
- Mena P**, Maynar M, Gutierrez JM, Maynar J, Timon J, Campillo JE. Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to training. *Int J Sports Med.* 1991 12(6) :563-6.
- Meyer, M.;** Pahl, H. L.; Baeuerle, P. A. Regulation of the transcription factors NF-kappa B and AP-1 by redox changes. *Chem. Biol. Interact.* 1994; 1:91–100.
- Michel C**, Levin BE, Dunn-Meynell AA. Stress facilitates body weight gain in genetically predisposed rats on medium-fat diet. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285:R791–9.
- Michels KB**, Willett WC, Graubard BI, Vaidya RL, Cantwell MM, Sansbury LB, Forman MR.A longitudinal study of infant feeding and obesity throughout life course. *Int J Obes (Lond).* 2007; 31(7):1078-85.
- Minokoshi Y.** and Kahn B. B; Role of AMP-activated protein kinase in leptin-induced fatty acid oxidation in muscle. *Biochemical Society Transactions.* 2003; Volume 31, part 1.
- Miyasaki H.**, Oh-ishi S., Ookawa T., Kizaki T., Toshinai K., Ha S., Haga S., Ji L. L., Ohno H. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2001; 84: 1-6.
- Mohamed-Ali V.**, Goodrick S., Rawesh A., Katz D.R., Miles J.M., Yudkin J.S., Klein S., Coppel S.W., Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor alpha, in vivo, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 4196–4200.
- Molarius A**, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Educational level, relative body weight, and changes in their association over 10 years: an international perspective from the WHO MONICA Project. *Am J Public Health.* 2000; 90(8):1260-8.
- Molarius A**, Seidell JC, Sans S, Tuomilehto J, Kuulasmaa K. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *J Clin Epidemiol.* 1999; 52(12):1213-24.
- Molnar D**, Decsi T and Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *International Journal of Obesity.* 2004; 28 : 1197–1202
- Molnar D**, Torok K, Erhardt E, Jeges S. Safety and efficacy of treatment with an ephedrine/caffeine mixture. The first doubleblind placebo-controlled pilot study in adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24(12):1573–1578
- Montague C.T.**, Prins J.B., Sanders L., Zhang J., Sewter, C.P., Digby J., Byrne C.D., O’Rahilly S., Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes, *Diabetes.* 1998; 47: 1384–1391.

- Monteiro CA**, Moura EC, Conde WL, Popkin BM. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(12):940-6.
- Mooney RA**, Senn J, Cameron S, Inamdar N, Boivin LM, Shang Y, Furlanetto RW. Suppressors of cytokine signaling-1 and -6 associate with and inhibit the insulin receptor. A potential mechanism for cytokine-mediated insulin resistance. *J Biol Chem.* 2001; 276(28):25889-93.
- Moor de Burgos A**, Wartanowicz M, Ziemlanski S. Blood vitamin and lipid levels in overweight and obese women. *Eur J Clin Nutr.* 1992; 46: 803–808.
- Moran A**, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, Sinaiko AR. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes.* 1999; 48(10):2039-44.
- Morozov VI**, Tsyplenkov PV, Golberg ND, Kalinski MI. The effects of high-intensity exercise on skeletal muscle neutrophil myeloperoxidase in untrained and trained rats. *Eur J Appl Physiol.* 2006; 97(6):716-22.
- Mullarkey CJ**, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;173(3):932-9
- Munzel T**, Li H, Mollnau H, Hink U, Matheis E, Hartmann M et al. Effects of long-term nitroglycerin treatment on endothelial nitric oxide synthase (NOS III) gene expression, NOS III-mediated superoxide production, and vascular NO bioavailability. *Circ Res* 2000; 86: E7–E12.
- Must A**, Bandini LG, Tybor DJ, Phillips SM, Naumova EN, Dietz WH. Activity, inactivity, and screen time in relation to weight and fatness over adolescence in girls. *Obesity (Silver Spring).* 2007; 15(7):1774-81.
- Nakanishi S**, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Okubo M, Kohno N. A protective effect of adiponectin against oxidative stress in Japanese Americans: the association between adiponectin or leptin and urinary isoprostane. *Metabolism.* 2005; 54(2):194-9.
- Nakatani K**, Komatsu M, Kato T, et al. Habitual exercise induced resistance to oxidative stress. *Free Radic Res.* 2005; 39:905–11.
- Nasreddine L**, Hwalla N, El Samad O, LeBlanc JC, Hamzé M, Sibiril Y, Parent-Massin D. Dietary exposure to lead, cadmium, mercury and radionuclides of an adult urban population in Lebanon: a total diet study approach. *Food Addit Contam.* 2006; 23(6):579-90.
- Nassis GP**, Papantakou K, Skenderi K, Triandafillopoulou M, Kavouras SA, Yannakoulia M, Chrousos GP, Sidossis LS. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. *Metabolism.* 2005; 54(11):1472-9.
- National Health and Medical Research Council (NHMRC)** (2003) Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in children and adolescents. Available online at: [www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/obesityguidelines-guidelines-children.htm](http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/obesityguidelines-guidelines-children.htm)
- National Task Force 1994.** Weight cycling. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. *JAMA.* 1994; 272(15):1196-202.
- National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity.** Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. *Arch Intern Med.* 2000; 160(17):2581-9.
- Nemet D**, Barkan S, Epstein Y, Friedland O, Kowen G, Eliakim A. Short- and long-term beneficial effects of a combined dietary–behavioral–physical activity intervention for the treatment of childhood obesity. *Pediatrics.* 2005; 115(4):e443–e449.
- Nemet D**, Oh Y, Kim HS, Hill M, Cooper DM. Effect of intense exercise on inflammatory cytokines and growth mediators in adolescent boys. *Pediatrics.* 2002; 110(4):681-9.
- Nemet D**, Rose-Gottron CM, Mills PJ, Cooper DM. Effect of water polo practice on cytokines, growth mediators, and leukocytes in girls. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35(2):356-63.
- Ng DM**, Jeffery RW. Relationships between perceived stress and health behaviors in a sample of working adults. *Health Psychol* 2003; 22:638–42.
- Nieman DC**, Kernodle MW, Henson DA, Sonnenfeld G, Morton DS. The acute response of the immune system to tennis drills in adolescent athletes. *Res Q Exerc Sport.* 2000; 71(4):403-8.



- Nioka S**, Moser D, Lech G, Evengelisti M, Verde T, Chance B, Kuno S. Muscle deoxygenation in aerobic and anaerobic exercise. *Adv Exp Med Biol.* 1998 454 :63-70.
- Nishina M**, Kikuchi T, Yamazaki H, Kameda K, Hiura M, Uchiyama M. Relationship among systolic blood pressure, serum insulin and leptin, and visceral fat accumulation in obese children. *Hypertens Res.* 2003; 26(4):281-8.
- Nonogaki K.**, Fuller G.M., Fuentes N.L., Moser A.H., Staprans I., Grunfeld C., Feingold K.R. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats, *Endocrinology.* 1995; 13: 2143–2149.
- Ofir D**, Laveneziana P, Webb KA, O'Donnell DE. Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese women. *J Appl Physiol.* 2007; 102(6):2217-26.
- Oh-ishi S**, Kizaki T, Ookawara T, Sakurai T, Izawa T, Nagata N, Ohno H. Endurance training improves the resistance of rat diaphragm to exercise-induced oxidative stress. *AM J RESPIR CRIT CARE MED.* 1997; 156:1579–1585.
- Ohno H**, Yahata T, Sato Y, Yamamura K, Taniguchi N. Physical training and fasting erythrocyte activities of free radical scavenging enzyme systems in sedentary men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1988;57(2) :173-6.
- Ohrvall M**, Tengblad S, Vessby B. Lower tocopherol serum levels in subjects with abdominal adiposity. *J Int Med.* 1993; 234: 53–60.
- Okamura K**, Doi T, Hamada K, Sakurai M, Yoshioka Y, Mitsuzono R, Migita T, Sumida S, Sugawa-Katayama Y. Effect of repeated exercise on urinary 8-hydroxy-deoxyguanosine excretion in humans. *Free Radic Res.* 1997 26(6) :507-14.
- Olusi SO.** Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26: 1159–1164.
- Ortenblad N**, Madsen K, Djurhuus MS. Antioxidant status and lipid peroxidation after short-term maximal exercise in trained and untrained humans. *Am J Physiol.* 199; 272(4 Pt 2):R1258-63.
- Orzano AJ**, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in adults: an applied evidence-based review. *J Am Board Fam Pract.* 2004; 17(5): 359-69. Review.
- Ouchi N**, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14:561-566.
- Ouchi N.**, Kihara S., Arita Y., Okamoto Y., Maeda K., Kuriyama H., Hotta K., Nishida M., Takahashi M., Muraguchi M., Ohmoto Y., Nakamura T., Yamashita S., Funahashi T., Matsuzawa Y. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signalling through a camp-dependent pathway, *Circulation.* 2000; 102: 1296–1301.
- Owens J**, Maxim R, McGuinn M, Nobile C, Msall M, Alario A. Television-viewing habits and sleep disturbance in school children. *Pediatrics.* 1999; 104: e27.
- Ozata M**, Mergen M, Oktenli C et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin Biochem* 2002; 35: 627–631.
- Ozcelik O**, Ozkan Y, Karatas F, Kelestimur H. Exercise training as an adjunct to orlistat therapy reduces oxidative stress in obese subjects. *Tohoku J Exp Med.* 2005; 206: 313–318.
- Pajvani U.B.** et Scherer P.E., “Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity”, *Curr Diab Rep.* 2003; 3(3): 207-213.
- Palmer FM**, Nieman DC, Henson DA, McAnulty SR, McAnulty L, Swick NS, Utter AC, Vinci DM, Morrow JD. Influence of vitamin C supplementation on oxidative and salivary IgA changes following an ultramarathon. *Eur J Appl Physiol.* 2003; 89(1):100-7.
- Park SY**, Chang KC, Shivaji R, Luthe DS. Recovery from Heat Shock in Heat-Tolerant and Nontolerant Variants of Creeping Bentgrass. *Plant Physiol.* 1997 Sep;115(1):229-240.
- Parks EJ**, German JB, Davis PA et al. Reduced oxidative susceptibility of LDL from patients participating in an intensive atherosclerosis treatment program. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68: 778–785.
- Patrick K**, Norman GJ, Calfas KJ, Sallis JF, Zabinski MF, Rupp J, Cella J. Diet, physical activity, and sedentary behaviors as risk factors for overweight in adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004; 158(4):385-90.

- Pattwell DM**, Jackson MJ. Contraction-induced oxidants as mediators of adaptation and damage in skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev*. 2004 Jan;32(1):14-8. Review.
- Pattwell, D. M.**; McArdle, A.; Morgan, J. E.; Patridge, T. A.; Jackson, M. J. Release of reactive oxygen and nitrogen species from contracting skeletal muscle cells. *Free Radic. Biol. Med*. 2004; 37:1064-1072.
- Pentice AM**, Jebb SA. Obesity in Britain: glutton or sloth? *BMJ*. 1995; 311 (7002): 437-439.
- Pereira MA**, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR Jr, Ludwig DS. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. Erratum in: *Lancet*. 2005 ;365(9464):1030. Comment in: *Lancet*. 2005 1-7;365 (9453):4-5.
- Petersen AM**, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005; 98(4):1154-62. Review.
- Picoche-Gothié I**, *Obésité de l'enfant (267b)*. Faculté de Médecine de Grenoble 2005.
- Pilger A, Germadnik D, Formanek D, Zwick H, Winkler N, Rüdiger HW. Habitual long-distance running does not enhance urinary excretion of 8-hydroxydeoxyguanosine. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1997; 75(5):467-9.
- Pincemail J**, Camus G, Roesgen A, Dreezen E, Bertrand Y, Lismonde M, Deby-Dupont G, Deby C. Exercise induces pentane production and neutrophil activation in humans. Effect of propranolol. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1990; 61(3-4):319-22.
- Pincemail J**, Deby C, Camus G, Pirnay F, Bouchez R, Massaux L, Goutier R. Tocopherol mobilization during intensive exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988;57(2):189-91.
- Pinhas-Hamiel O**, Dolan LM, Daniels SR, Standiford D, Khoury PR, Zeitler P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr*. 1996; 128(5 Pt 1):608-15.
- Pipek R**, Dankner G, Aviram M, Levy Y. Increased Plasma Oxidizability in Subjects with Severe Obesity. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*. 1996; 6: 267-272.
- Plomgaard P**, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes* 2005; 54:2939-45.
- Poitou C.**, Clément K. Le tissu adipeux : un acteur majeur du syndrome inflammatoire de l'obésité ? Inserm, Nutriomique U755, 75004 Paris, France. <http://www.ea3502.org/>
- Pouliot MC**, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994;73(7):460-8.
- Poulsen HE**, Loft S, Vistisen K. Extreme exercise and oxidative DNA modification. *J Sports Sci*. 1996 14(4) :343-6.
- Powell LM**, Szczypka G, Chaloupka FJ. Adolescent exposure to food advertising on television. *Am J Prev Med*. 2007;33(4 Suppl):S251-6.
- Powers SK**, Ji LL, Leeuwenburgh C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31(7):987-97. Review.a
- Powers SK**, Lennon SL. Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc*. 1999; 58(4):1025-33.b
- Poynter ME**, Daynes RA. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  activation modulates cellular redox status, represses nuclear factor- $\kappa$ B signaling, and reduces inflammatory cytokine production in aging. *J Biol Chem* 1998; 273:32833 - 41.
- Quetelet LAJ**. *Physique sociale*. Vol 2. Brussels: C Muquardt, 1869.
- Quindry JC**, Stone WL, King J, Broeder CE. The effects of acute exercise on neutrophils and plasma oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(7):1139-45
- Radák Z**, Nakamura A, Nakamoto H, Asano K, Ohno H, Goto S. A period of anaerobic exercise increases the accumulation of reactive carbonyl derivatives in the lungs of rats. *Pflugers Arch*. 1998; 435(3):439-41.

- Radák Z**, Sasvári M, Nyakas C, Pucsok J, Nakamoto H, Goto S. Exercise preconditioning against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in proteins of rat myocardium. *Arch Biochem Biophys*. 2000; 376(2):248-51.
- Radak, Z.**; Asano, K.; Inoue, M.; Kizaki, T.; Oh-Ishi, S.; Suzuki, K.; Taniguchi, N.; Ohno, H. Superoxide dismutase derivative reduces oxidative damage in skeletal muscle of rats during exhaustive exercise. *J. Appl. Physiol*. 1995; 79:129–135.
- Rahnema N**, Gaeini AA, Hamedinia MR. Oxidative stress responses in physical education students during 8 weeks aerobic training. *J Sports Med Phys Fitness*. 2007; 47(1):119-23.
- Rajala MW**, Qi Y, Patel HR. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes*. 2004; 53: 1671-9
- Ramel A**, Wagner KH, Elmadfa I. Plasma antioxidants and lipid oxidation after submaximal resistance exercise in men. *Eur J Nutr*. 2004; 43(1):2-6.
- Rampersaud GC**, Pereira MA, Girard BL, Adams J, Metz J. Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic performance in children and adolescents. *J Am Diet Assoc*. 2005; 105(5):743-60.
- Ranneries C**, Bülow J, Buemann B, Christensen NJ, Madsen J, Astrup A. Fat metabolism in formerly obese women. *Am J Physiol*. 1998; 274(1 Pt 1):E155-61.
- Reaven G. M.. Banting lecture 1988. role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12):1595–607.
- Rebuffe-Scrive M**, Basdevant A, Guy-Grand B. Effect of local application of progesterone on human adipose tissue lipoprotein lipase. *Horm Metab Res*. 1983; 15(11):566.
- Rebuffé-Scrive M**, Lönnroth P, Mårin P, Wesslau C, Björntorp P, Smith U. Regional adipose tissue metabolism in men and postmenopausal women. *Int J Obes*. 1987; 11(4):347-55.
- Rector RS**, Warner SO, Liu Y, Hinton PS, Sun GY, Cox RH, Stump CS, Laughlin MH, Dellsperger KC, Thomas TR. Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 293(2):E500-6.
- Reid, M.**; Haak, K.; Francheck, K. Reactive oxygen in skeletal muscle. I. Intracellular oxidant kinetics and fatigue in vitro. *J. Appl. Physiol*. 1992; 73:1797.
- Reilly JJ**, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L et al. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 748–752.
- Reinehr T**, Andler W. Changes in the atherogenic risk factor profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child*. 2004; 89:419–422
- Reitman A**, Friedrich I, Ben-Amotz A, Levy Y. Low plasma antioxidants and normal plasma B vitamins and homocysteine in patients with severe obesity. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 590–593.
- Rey-López JP, Vicente-Rodríguez G, Biosca M, Moreno LA. Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008; 18(3):242-51. Review.
- Royer TD** and Martin PE. Manipulations of leg mass and moment of inertia: effects on energy cost of walking. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 649–656.
- Rennie K**, Johnson L, Jebb SA: Behavioural determinants of obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 19:343-358.
- Rice T**, Després JP, Daw EW, Gagnon J, Borecki IB, Pérusse L, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C. Familial resemblance for abdominal visceral fat: the HERITAGE family study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; 21(11):1024-31
- Rice T**, Pérusse L, Bouchard C, Rao DC. Familial clustering of abdominal visceral fat and total fat mass: the Québec Family Study. *Obes Res*. 1996; 4(3):253-61.
- Riddoch CJ**, Murphy N, Nicholis A, van Wersche A, Cran G, 1990. Ireland Health and Fitness Survey. The Queen's University of Belfast, Belfast.
- Rieusset J**, Bouzakri K, Chevillotte E, Ricard N, Jacquet D, Bastard JP, Laville M, Vidal H. Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2004; 53: 2232–2241.

- Risérus U**, Vessby B, Arnlöv J, Basu S. Effects of cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid supplementation on insulin sensitivity, lipid peroxidation, and proinflammatory markers in obese men. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):279-83.
- Roberts CK**, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation.* 2002; 106: 2530–2532.
- Roberts CK**, Won D, Pruthi S, Kurtovic S, Sindhu RK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of a short-term diet and exercise intervention on oxidative stress, inflammation, MMP-9, and monocyte chemotactic activity in men with metabolic syndrome factors. *J Appl Physiol.* 2006; 100: 1657–1665.
- Robertson JD**, Maughan RJ, Duthie GG, Morrice PC. Increased blood antioxidant systems of runners in response to training load. *Clin Sci (Lond).* 1991 80(6) :611-8.
- Rodríguez-Mañas L**, Angulo J, Vallejo S, Peiró C, Sánchez-Ferrer A, Cercas E, López-Dóriga P, Sánchez-Ferrer CF. Early and intermediate Amadori glycosylation adducts, oxidative stress, and endothelial dysfunction in the streptozotocin-induced diabetic rats vasculature. *Diabetologia.* 2003; 46(4):556-66.
- Rolland-Cachera MF**, Bellisle F. No correlation between adiposity and food intake: why are working class children fatter? *Am J Clin Nutr.* 1986; 44(6):779-87.
- Rolland-Cachera MF**, Castetbon K, Arnault N, Bellisle F, Romano MC, Lehingue Y, Frelut ML, Hercberg S. Body mass index in 7-9-y-old French children: frequency of obesity, overweight and thinness. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26(12):1610-6.
- Rolland-Cachera MF**, Cole TJ, Sempe M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body mass index variations - centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45:13-21.
- Rolland-Cachera MF**, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guillaud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr.* 1984; 39(1):129-35.
- Rosety-Rodríguez M**, Ordonez FJ, Rosety I, Frias L, Rosety MA, Rosety JM, Rosety M. 8-weeks training program attenuates mitochondrial oxidative stress in the liver of emotionally stressed rats. *Histol Histopathol.* 2006; 21(11):1167-70
- Rowell LB**, Hermansen L, Blackmon JR. Human cardiovascular and respiratory responses to graded muscle ischemia. *J Appl Physiol.* 1976; 41(5 Pt. 1):693-701.
- Rowland NE**, Antelman SM. Stress-induced hyperphagia and obesity in rats: a possible model for understanding human obesity. *Science* 1976; 191:310 –2.
- Ruano M**, Silvestre V, Castro R, García-Lescún MC, Aguirregoicoa E, Marco A, Rodríguez A, García-Blanch G. HOMA, QUICKI and Mffm to measure insulin resistance in morbid obesity. *Obes Surg.* 2006; 16(5):549-53.
- Ruderman NB**, Saha AK, Vavvas D, Witters LA Malonyl-CoA, fuel sensing, and insulin resistance. *Am J Physiol.* 1999; 276(1 Pt 1):E1-E18
- Russell AP**, Gastaldi G, Bobbioni-Harsch E, Arboit P, Gobelet C, Dériaz O, Golay A, Witztum JL, Giacobino JP. Lipid peroxidation in skeletal muscle of obese as compared to endurance-trained humans: a case of good vs. bad lipids? *FEBS Lett.* 2003; 551(1-3):104-6.
- Ryan A**, Nicklas BJ. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2004; 27:1699- 705.
- Sahlin K**, Ekberg K, Cizinsky S. Changes in plasma hypoxanthine and free radical markers during exercise in man. *Acta Physiol Scand.* 1991 142(2) :275-81.
- Sahlin K**, Cizinsky S, Warholm M, Höberg J. Repetitive static muscle contractions in humans--a trigger of metabolic and oxidative stress? *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1992; 64(3):228-36.
- Sahlin K**, Tonkonogi M. and Soderlund K., Energy supply and muscle fatigue in humans, *Acta Physiol. Scand.* 1998; 162: 261–266.
- Sahnoun Z**, Jamoussi K, Zeghal KM. [Free radicals and antioxidants: physiology, human pathology and therapeutic aspects (part II)] *Therapie.* 1998 Jul-Aug;53(4):315-39.
- Saiki S**, Sato T, Kohzuki M, Kamimoto M, Yosida T. Changes in serum hypoxanthine levels by exercise in obese subjects. *Metabolism.* 2001; 50(6):627-30.
- Saito I**, Yonemasu K, Inami F. Association of body mass index, body fat, and weight gain with inflammation markers among rural residents in Japan. *Circ J.* 2003; 67: 323–329.

- Salbe AD**, Weyer C, Lindsay RS, Ravussin E, Tataranni PA. Assessing risk factors for obesity between childhood and adolescence: I. Birth weight, childhood adiposity, parental obesity, insulin, and leptin. *Pediatrics*. 2002; 110(2 Pt 1):299-306.
- Sallis JF**, Prochaska JJ, Taylor WC. A review of correlates of physical activity of children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32(5):963-75. Review.
- Sallis JF**. Epidemiology of physical activity and fitness in children and adolescents. *Crit. Rev. Sci. Nutr*. 1993; 33: 405-408.
- Salminen A**, Vihko V. Endurance training reduces the susceptibility of mouse skeletal muscle to lipid peroxidation in vitro. *Acta Physiol Scand*. 1983; 117(1):109-13.
- Salvadori A**, Fanari P, Fontana M, Buontempi L, Saezza A, Baudo S, Miserocchi G, Longhini E. Oxygen uptake and cardiac performance in obese and normal subjects during exercise. *Respiration* 1999; 66: 25–33.
- Samad F**, Yamamoto K, Pandey M, Loskutoff DJ. Elevated expression of transforming growth factor-beta in adipose tissue from obese mice. *Mol Med*. 1997; 3:37-48.
- Sanchez-Quesada JL**, Ortega H, Paye's-Romero A, et al. LDL from aerobically-trained subjects shows higher resistance to oxidative modification than LDL from sedentary subjects. *Atherosclerosis*. 1997; 132:207-13.
- Sarni RO**, Suano de Souza FI, Ramalho RA et al. Serum retinol and total carotene concentrations in obese pre-school children. *Med Sci Monit*. 2005; 11: CR510–CR514.
- Sartorio A**, Agosti F, Resnik M, Lafortuna CL. Effects of a 3-week integrated body weight reduction program on leptin levels and body composition in severe obese subjects. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26(3):250-6.
- Sastre J**, Asensi M, Gasco E, Pallardo FV, Ferrero JA, Furukawa T, Vina J. Exhaustive physical exercise causes oxidation of glutathione status in blood : prevention by antioxidant administration. *Am J Physiol*. 1992 263(5 Pt 2) :R992-5.
- Savage MP**, Petratis MM, Thomson WH, et al. Exercise training effects on serum lipids of prepubescent boys and adult men. *Med Sci Sports Exerc*. 1986; 18:197–204.
- Savign G**, Macfarlane A, Ball K, Worsley A, Crawford D. Snacking behaviours of adolescents and their association with skipping meals. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2007; 4:36.
- Savoie M**, Berry D, Dziura J, Shaw M, Serrecchia JB, Barbetta G, Rose P, Lavietes S, Caprio S. Anthropometric and psychosocial changes in obese adolescents enrolled in a weight management program. *J Am Diet Assoc*. 2005; 105(3):364–370.
- Scheett TP**, Mills PJ, Ziegler MG, Stoppini J, Cooper DM. Effect of exercise on cytokines and growth mediators in prepubertal children. *Pediatr Res*. 1999; 46(4):429-34.
- Schiff C**, Zieres C, Zankl H. Exhaustive physical exercise increases frequency of micronuclei. *Mutat Res*. 1997; 389(2-3):243-6.
- Schmitz G**, Grandl M. Role of redox regulation and lipid rafts in macrophages during Ox-LDL-mediated foam cell formation. *Antioxid Redox Signal*. 2007; 9(9):1499-518. Review.
- Schuster VL**. Molecular mechanisms of prostaglandin transport. *Annu Rev Physiol*. 1998; 60:221-42. Review.
- Schwingshandl J**, Borkenstein M. Changes in lean body mass in obese children during a weight reduction program: effect on short term and long term outcome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995; 19: 752–755.
- Selamoglu S**, Turgay F, Kayatekin BM, Gönenc S, Yslegen C. Aerobic and anaerobic training effects on the antioxidant enzymes of the blood. *Acta Physiol Hung*. 2000; 87(3):267-73.
- Sen CK**, Atalay M, Hanninen O. Exercise-induced oxidative stress: glutathione supplementation and deficiency. *J Appl Physiol*. 1994; 77(5): 2177-87.
- Sen CK**, Marin E, Kretzschmar M, Hanninen O. Skeletal muscle and liver glutathione homeostasis in response to training, exercise, and immobilization. *J Appl Physiol*. 1992 73(4) :1265-72.
- Serra Majem L**, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, et al. Childhood and adolescent obesity in Spain. Results of the enKid study (1998–2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121:725–32.
- Shrewsbury V**, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16(2):275-84. Review

- Schiffrin EL**; Canadian Institutes of Health Research multidisciplinary Research Group on Hypertension. Beyond blood pressure: the endothelium and atherosclerosis progression. *Am J Hypertens.* 2002;15(10 Pt 2):115S-122S. Review.
- Shih LY**, Liou TH, Chao JC, Kau HN, Wu YJ, Shieh MJ, Yeh CY, Han BC. Leptin, superoxide dismutase, and weight loss: initial leptin predicts weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14(12):2184-92.
- Shin YA**, Lee JH, Song W, Jun TW. Exercise training improves the antioxidant enzyme activity with no changes of telomere length. *Mech Ageing Dev.* 2008; 129(5):254-60.
- Shrewsbury V**, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16(2):275-84. Review.
- Shubair MM**, McColl RS, Hanning RM. Mediterranean dietary components and body mass index in adults: the peel nutrition and heart health survey. *Chronic Dis Can.* 2005; 26: 43–51.
- Shulman GI**. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000; 106: 171-6.
- Sibai AM**, Hwalla N, Adra N, Rahal B. Prevalence and covariates of obesity in Lebanon: findings from the first epidemiological study. *Obes Res.* 2003; 11(11):1353-61.
- Siesjo BK**, Bendek G, Koide T, Westerberg E, Wieloch T. Influence of acidosis on lipid peroxidation in brain tissues in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985; 5(2):253–8.
- Silfen ME**, Manibo AM, McMahan DJ, Levine LS, Murphy AR, Oberfield SE. Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: the fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(6):2863-8.
- Silver AE**, Beske SD, Christou DD, Donato AJ, Moreau KL, Eskurza I, Gates PE, Seals DR. Overweight and obese humans demonstrate increased vascular endothelial NAD(P)H oxidase-p47(phox) expression and evidence of endothelial oxidative stress. *Circulation.* 2007; 115(5):627-37.
- Sinaiko AR**, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, Tracy R, Jacobs DR Jr. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation.* 2005; 111(15):1985-91.
- Singh RB**, Beegom R, Rastogi SS, Gaoli Z, Shoumin Z. Association of low plasma concentrations of antioxidant vitamins, magnesium and zinc with high body fat per cent measured by bioelectrical impedance analysis in Indian men. *Magnes Res.* 1998; 11: 3–10.
- Sinha R**, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma YZ, Savoye M, Rothman DL, Shulman GI, Caprio S. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes.* 2002; 51(4):1022-7.
- Siri WE**. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. 1961. *Nutrition.* 1993; 9(5):480-91.
- Sjodin B**, Hellsten Westing Y, Apple FS. Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med.* 1990 10(4) :236-54.
- Sivan E**, Lin WM, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Leptin is present in human cord blood. *Diabetes.* 1997; 46:917-9.
- Skenderi KP**, Tsironi M, Lazaropoulou C, Anastasiou CA, Matalas AL, Kanavaki I, Thalmann M, Goussetis E, Papassotiropoulos I, Chrousos GP. Changes in free radical generation and antioxidant capacity during ultramarathon foot race. *Eur J Clin Invest.* 2008; 38(3):159-65.
- Smith MA**, Reid MB. Redox modulation of contractile function in respiratory and limb skeletal muscle. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006; 151(2-3):229-41.
- Soltani K**, Bruce C, Fraser RB. Observational study of maternal anthropometry and fetal insulin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; 81:F122–F124.
- Somani SM**, Ravi R, Rybak LP. Effect of exercise training on antioxidant system in brain regions of rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1995 50(4) :635-9.
- Sondike SB**, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight adolescents. *J Pediatr.* 2003; 142(3):253–258
- Sørensen HT**, Sabroe S, Rothman KJ, Gillman M, Fischer P, Sørensen TI. Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *BMJ.* 1997; 315(7116):1137.

- Speiser PW**, Rudolf MC, Anhalt H, Camacho-Hubner C, Chiarelli F, Eliakim A, et al. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1871-87.
- Starkie R**, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J.* 2003; 17(8):884-6.
- Steenberg A**, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 283(6): E1272-8.
- Steinberg JG**, Delliaux S, Jammes Y. Reliability of different blood indices to explore the oxidative stress in response to maximal cycling and static exercises. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2006; 26(2):106-12.
- Stergioulas A**, Tripolitsioti A, Messinis D, et al. The effects of endurance training on selected coronary risk factors in children. *Acta Paediatr* 1998; 87:401-4.
- Stettler N**, Signer TM, Suter PM. Electronic games and environmental factors associated with childhood obesity in Switzerland. *Obes Res.* 2004; 12(6):896-903.
- Stevens J**, Murray DM, Baggett CD, Elder JP, Lohman TG, Lytle LA et al. Objectively assessed associations between physical activity and body composition in middle-school girls: the Trial of Activity for Adolescent Girls. *Am J Epidemiol* 2007; 166 (11): 1298-305.
- Stich V**, de Glisezinski I, Berlan M, Bulow J, Galitzky J, Harant I, Suljkovicova H, Lafontan M, Rivière D, Crampes F. Adipose tissue lipolysis is increased during a repeated bout of aerobic exercise. *J Appl Physiol.* 2000; 88(4):1277-83.
- Stojiljkovic MP**, Lopes HF, Zhang D, Morrow JD, Goodfriend TL, Egan BM. Increasing plasma fatty acids elevates F2-isoprostanes in humans: implications for the cardiovascular risk factor cluster. *J Hypertens.* 2002; 20(6):1215-21.
- Strauss RS**, Bradley LJ, Brolin RE. Gastric bypass surgery in adolescents with morbid obesity. *J Pediatr.* 2001; 138(4):499-504.
- Strauss RS**. Comparison of serum concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). National Health and Nutrition Examination Survey. *J Pediatr* 1999; 134: 160-165.
- Stumvoll M**, Meyer C, Mitrakou A, et al. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia.* 1997; 40:749-57.
- Stunkard, A. J.**, Berkowitz, R. I. V. A. Stallings, and D. A. Schoeller. Energy intake, not energy output, is a determinant of body size in infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 524-530.
- Stunkard AJ**, Sørensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, Schulsinger F. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med.* 1986 ;314(4):193-8.s
- Sudi KM**, Gallistl S, Weinhandl G, Muntean W, Borkenstein MH. Relationship between plasminogen activator inhibitor-1 antigen, leptin, and fat mass in obese children and adolescents. *Metabolism.* 2000; 49(7):890-5.
- Suzuki K**, Ito Y, Ochiai J, Kusuhara Y, Hashimoto S, Tokudome S, Kojima M, Wakai K, Toyoshima H, Tamakoshi K, Watanabe Y, Hayakawa N, Maruta M, Watanabe M, Kato K, Ohta Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in Japanese. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2003; 4(3):259-66.
- Suzuki K**, Naganuma S, Totsuka M, Suzuki KJ, Mochizuki M, Shiraishi M, Nakaji S, Sugawara K. Effects of exhaustive endurance exercise and its one-week daily repetition on neutrophil count and functional status in untrained men. *Int J Sports Med.* 1996; 17(3):205-12.
- Takanami Y**, Iwane H, Kawai Y, Shimomitsu T. Vitamin E supplementation and endurance exercise: are there benefits *Sports Med.* 2000; 29(2):73-83.
- Takatsuka N**, Kawakami N, Ohwaki A, Ito Y, Matsushita Y, Ido M, Shimizu H. Frequent hard physical activity lowered serum beta-carotene level in a population study of a rural city of Japan. *Tohoku J Exp Med.* 1995 176(3) :131-5.
- Takeda E**, Terao J, Nakaya Y, Miyamoto K, Baba Y, Chuman H, et al. Stress control and human nutrition. *J Med Invest.* 2004; 51:139-45.

- Tanaka T**, Tsutamoto T, Nishiyama K, Sakai H, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Impact of oxidative stress on plasma adiponectin in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2008; 72(4):563-8.
- Taras HL**, Sallis JF, Patterson TL, Nader PR, Nelson JA. Television's influence on children's diet and physical activity. *J Dev Behav Pediatr*. 1989; 10: 176–180.
- Tarui S**, Fujioka S, Tokunaga K, Matsuzawa Y. Comparaison of pathophysiology between subcutaneous-type and visceral-type obesity. In : Bray GA, Leblanc J, Inoue S, Suzuki M, editors. *Diet and obesity*; Tokyo, Japan: Scientific societies press; 1988, p. 143-52
- Taylor AG**, Vincent HK, Bourguignon CM. Inflammation and oxidative stress are associated with a novel dietary “Phytochemical Index” in obese young adults. North American Research Conference on Complementary and Alternative Medicine May 24–27, 2006, Edmonton, AB Canada.
- Teixeira PJ**, Sardinha LB, Going SB, Lohman TG. Total and regional fat and serum cardiovascular disease risk factors in lean and obese children and adolescents. *Obes Res*. 2001; 9(8):432-42.
- Tessier F**, Margaritis I, Richard MJ, Moynot C, Marconnet P. Selenium and training effects on the glutathione system and aerobic performance. *Med Sci Sports Exerc*. 1995; 27(3):390-6.
- Thompson AM**, Baxter-Jones AD, Mirwald RL, Bailey DA. Comparison of physical activity in male and female children: does maturation matter? *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(10):1684-90.
- Thompson D.**, Williams C., Kingsley M., Nicholas C. W., Lakomy H. K. A., McArdle F., Jackson M. J. Muscle soreness and damage parameters after prolonged intermittent shuttle-running following acute vitamin C supplementation. *Int. J. Sports Med*. 22: 68-75. 2001.
- Tolfrey K**, Jones AM, Campbell IG. The effect of aerobic exercise training on the lipid-lipoprotein profile of children and adolescents. *Sports Med* 2000; 29:99–112.
- Török K**, Járαι D, Szalay N, Bíró L, Molnár D. [Antioxidant vitamin intake in obese children] *Orv Hetil*. 2003; 144(6):259-62.
- Torres SJ**, Nowson CA. Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*. 2007; 23(11-12):887-94. Review.
- Travers S**, Jeffers BN, Black C, Hill JO, Eckel R. Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:172-8. 23.
- Trujillo M.E.** et Scherer P.E. “Adiponectin—journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome”. *J Intern Med*. 2005; 257(2): 167-175.
- Tsai K**, Hsu TG, Hsu KM, Cheng H, Liu TY, Hsu CF, Kong CW. Oxidative DNA damage in human peripheral leukocytes induced by massive aerobic exercise. *Free Radic Biol Med*. 2001; 31(11):1465-72.
- Tsai PJ**, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chiou CH, Hsu YW, Ho SC, Chu CH. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61:88–93.
- Unger RH**. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2003;144(12):5159-65.
- Utter J**, Neumark-Sztainer D, Jeffery R, Story M. Couch potatoes or french fries: are sedentary behaviors associated with body mass index, physical activity, and dietary behaviors among adolescents? *J Am Diet Assoc*. 2003; 103(10):1298-305.
- Vague J**. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956; 4(1):20-34.
- Van Dielen FM**, Buurman WA, Hadfoune M, Nijhuis J, Greve JW. Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:4062-4068.
- Van Gaal LF**, Vertommen J, De Leeuw IH. The in vitro oxidizability of lipoprotein particles in obese and non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998; 137: S39–S44.
- Van Kuijk FJ**, Dratz EA. Detection of phospholipid peroxides in biological samples. *Free Radic Biol Med*. 1987 3(5) :349-54.



- Vasankari TJ**, Kujala UM, Vasankari TM, Vuorimaa T, Ahotupa M. Effects of acute prolonged exercise on-serum and LDL oxidation and antioxidant defences. *Free Radic Biol Med.* 1997; 22(3):509-13.
- Vassilakopoulos T**, Karatza MH, Katsaounou P, Kollintza A, Zakynthinos S, Roussos C. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *J Appl Physiol.* 2003; 94(3):1025-32.
- Vidal H.**, Auboeuf D., De Vos P., Staels B, Riou J.-P, Auwerx J., Laville M., The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue, *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 251–255.
- Venditti P**, Masullo P, Di Meo S. Effect of training on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> release by mitochondria from rat skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys.* 1999 Dec 15;372(2):315-20.
- Viguie CA**, Frei B, Shigenaga MK, Ames BN, Packer L, Brooks GA. Antioxidant status and indexes of oxidative stress during consecutive days of exercise. *J Appl Physiol.* 1993 75(2) :566-72.
- Viña J**, Gimeno A, Sastre J, Desco C, Asensi M, Pallardó FV, Cuesta A, Ferrero JA, Terada LS, Repine JE. Mechanism of free radical production in exhaustive exercise in humans and rats; role of xanthine oxidase and protection by allopurinol. *IUBMB Life.* 2000; 49(6):539-44.
- Viña J**, Gomez-Cabrera MC, Lloret A, Marquez R, Miñana JB, Pallardó FV, Sastre J. Free radicals in exhaustive physical exercise: mechanism of production, and protection by antioxidants. *IUBMB Life.* 2000; 50(4-5):271-7. Review.
- Vincent HK**, Bourguignon CM, Vincent KR, Weltman AL, Bryant M, Taylor AG. Antioxidant supplementation lowers exercise-induced oxidative stress in young overweight adults. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14(12):2224-35.a
- Vincent HK**, Bourguignon CM, Vincent KR. Resistance training lowers exercise-induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults. *Obesity Silver Spring.* 2006; 14: 1921–1930. b
- Vincent HK**, Morgan JW, Vincent KR. Obesity exacerbates oxidative stress levels after acute exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36(5):772-9.
- Vincent HK**, Powers SK, Demirel HA, Coombes JS, Naito H. Exercise training protects against contraction-induced lipid peroxidation in the diaphragm. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1999; 79(3):268-73.
- Vincent HK**, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30(3):400-18. Review.
- Vincent HK**, Vincent KR, Bourguignon C, Braith RW. Obesity and postexercise oxidative stress in older women. *Med Sci Sports Exerc.* 2005; 37(2):213-9.
- Vincent KR**, Vincent HK, Braith RW, Lennon SL, Lowenthal DT. Resistance exercise training attenuates exercise-induced lipid peroxidation in the elderly. *Eur J Appl Physiol.* 2002; 87(4-5):416-23.
- Viroonudomphol D**, Pongpaew P, Tungtrongchitr R et al. The relationships between anthropometric measurements, serum vitamin A and E concentrations and lipid profiles in overweight and obese subjects. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2003; 12: 73–79.
- Wardle J**, Cooke L. The impact of obesity on psychological well-being. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19(3):421-40. Review.
- Wasan Kishor M** and Looije Norbert A. Emerging Pharmacological Approaches to the Treatment of Obesity *J Pharm Pharmaceut Sci* (www.cspCanada.org). 2005; 8 (2): 259-271,.
- Wasserman K**, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R: Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994; 55: 65–66.
- Watts K**, Beye P, Siafarikas A, Davis EA, Jones TW, O'Driscoll G, Green DJ. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(10):1823-7.
- Weisberg SP**, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112:1796-1808.

- Weiss R**, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, Boselli L, Barbetta G, Allen K, Rife F, Savoye M, Dziura J, Sherwin R, Shulman GI, Caprio S. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet*. 2003; 362(9388):951-7.
- Wellen KE**, Hotamisligi GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005; 115:1111-1119.
- Wellen KE**, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785–1788.
- Wetzstein CJ**, Shern-Brewer RA, Santanam N, Green NR, White-Welkley JE, Parthasarathy S. Does acute exercise affect the susceptibility of low density lipoprotein to oxidation? *Free Radic Biol Med*. 1998; 24(4):679-82.
- Weyer C**, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(5):1930-5.
- Weyer C**, Gottlieb A, Kim DD, Lutz K, Schwartz S, Gutierrez M, Wang Y, Ruggles JA, Kolterman OG, Maggs DG. Pramlintide reduces postprandial glucose excursions when added to regular insulin or insulin lispro in subjects with type 1 diabetes: a dose-timing study. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3074-9.
- Weyer C**, Yudkin JS, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, Pratley RE, Tataranni PA. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; 161: 233–242.
- Wheatcroft SB**, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabetic Med* 2003; 20: 255–268.
- Whitaker RC**, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity *N Engl J Med*. 1997; 337: 869-873.
- Whitehead J.P.**, Richards A.A., Hickman I.J., Macdonald G.A. et Prins J.B., “Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome”, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006; 8(3); 264-280.
- WHO MONICA Project**, Risk factors. *International Journal of Epidemiology*, 1989. 18 (Suppl 1) : p. S46-S55.
- WHO**, (2000). *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*, 894.
- Wisotsky W**, Swencionis C. Cognitive-behavioral approaches in the management of obesity. *Adolesc Med*. 2003; 14(1):37–48.
- Wolff SP**, Dean RT. Glucose autooxidation and protein modification. The potential role of 'autooxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J*. 1987; 245(1):243-50.
- Wolff SP**. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull*. 1993; 49(3):642-52. Review.
- Woo JG**, Dolan LM, Daniels SR, Goodman E, Martin LJ. Adolescent sex differences in adiponectin are conditional on pubertal development and adiposity. *Obes Res*. 2005; 13(12):2095-101.
- Woo JG**, Dolan LM, Morrow AL, Geraghty SR, Goodman E. Breastfeeding helps explain racial and socioeconomic status disparities in adolescent adiposity. *Pediatrics*. 2008 ;121(3):e458-65.
- Woo KS**, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation*. 2004; 109(16):1981-6.
- Woo JG**, Dolan LM, Morrow AL, Geraghty SR, Goodman E. Breastfeeding helps explain racial and socioeconomic status disparities in adolescent adiposity. *Pediatrics*. 2008; 121(3):e458-65.
- Wu DM**, Shen MH, Chu NF. Relationship between plasma leptin levels and lipid profiles among school children in Taiwan--the Taipei Children Heart Study. *Eur J Epidemiol*. 2001; 17(10):911-6.
- Wycherley TP**, Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Clifton PM. Effect of caloric restriction with and without exercise training on oxidative stress and endothelial function in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008
- Yagi K**. Lipid peroxides and exercise. *Med. Sport Sci*. 1992 (37) : 40.
- Yamada M**, Suzuki K, Kudo S, Totsuka M, Simoyama T, Nakaji S, Sugawara K. Effect of exhaustive exercise on human neutrophils in athletes. *Luminescence*. 2000; 15(1):15-20.

- Yamada Y**, Doi T, Hamakubo T, Kodama T. Scavenger receptor family proteins: roles for atherosclerosis, host defence and disorders of the central nervous system. *Cell Mol Life Sci.* 1998; 54(7):628-40.
- Yamato M**, Shiba T, Yoshida M, Ide T, Seri N, Kudou W, Kinugawa S, Tsutsui H. Fatty acids increase the circulating levels of oxidative stress factors in mice with diet-induced obesity via redox changes of albumin. *FEBS J.* 2007; 274(15):3855-63.
- Yanovski SZ**, Gormally JF, Leser MS, Gwirtsman HE, Yanovski JA. Binge eating disorder affects outcome of comprehensive very-low-calorie diet treatment. *Obes Res.* 1994; 2(3):205-12.
- Yeckel CW**, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, Tamborlane WV, Caprio S. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(3):1096-101.
- Yu BP**. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev.* 1994; 74: 139–162.
- Yu C**, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, Bergeron R, Kim JK, Cushman SW, Cooney GJ, Atcheson B, White MF, Kraegen EW, Shulman GI Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of IRS-1 associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem.* 2002; 277:50230-50236.
- Zhang Y**, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372:425-32.
- Zhu YG**, Zhang SM, Wang JY, Xiao WQ, Wang XY, Zhou JF. Overweight and obesity-induced oxidative stress in children. *Biomed Environ Sci* 2006;19(5):353-9
- Zimmet P**, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents-an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8(5):299-306.



## ANNEXES

---



## ANNEXES

Annexe A (Filles)

N° \_\_\_\_\_

Bonjour et merci d'être là aujourd'hui pour répondre à ce questionnaire qui va servir à une étude épidémiologique sur l'adolescent libanais. Pour que nos résultats soient fiables, nous vous demandons de prendre votre temps pour répondre aux différentes questions du mieux que vous le pouvez.

**Ceci n'est pas un test : Il n'y a pas de réponses fausses ou correctes. Il faut que vos réponses correspondent à votre mode de vie.**

Ce questionnaire est **totale**ment anonyme, personne de votre entourage ou de vos ami(e)s n'y aura accès. Le numéro qui figure en haut du questionnaire assure votre anonymat. Ceci garantit votre anonymat même pour les membre de notre équipe qui traiteront les résultats.

DONNEES GENERALES

- Adresse (mentionnez juste la ville ou le village où vous vivez) : \_\_\_\_\_
- Age : \_\_\_\_\_ ans
- Sexe : \_\_\_\_\_
- Classe : \_\_\_\_\_
- Si possible, quelle était votre moyenne générale de l'année dernière (/20 ou /100)

DONNEES ANTROPOMETRIQUES

- Taille : \_\_\_\_\_ m
- Poids : \_\_\_\_\_ Kg

DONNEES PHYSIOLOGIQUES

- Etes-vous réglée ? :  Oui  Non
  - A quel âge avez vous eu vos premières règles ? \_\_\_\_\_ ans
  - Vos règles sont elles régulières ?  Oui  Non
- Pouvez vous si possible indiquer votre poids aux âges suivants (en utilisant votre carnet de santé ou avec l'aide de vos parents) ?
  - A la naissance : \_\_\_\_\_ kg
  - A 5 ans : \_\_\_\_\_ kg
  - A 10 ans : \_\_\_\_\_ kg
  - Avez-vous remarqué une prise de poids avec l'apparition des règles ?  Oui  Non
  - Si oui pouvez-vous estimer de combien de kilo ? \_\_\_\_\_

SANTE

- Avez-vous une maladie chronique liée à l'obésité (diabète, cholestérol...) :  Oui  
 Non
- Si oui, laquelle : \_\_\_\_\_

### SITUATION FAMILIALE

- Etes-vous fille unique :  Oui  Non
- Etes-vous l'aînée de la famille ?  Oui  Non
- Si Non quelle est votre place (ex : 2/3 si vous êtes le deuxième sur trois enfants) :  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_
- Est-ce qu'un de vos frères ou sœurs (si vous en avez) à un excès de poids ?  Oui  
 Non

### VOS HABITUDES

- Avez-vous l'habitude de prendre un petit-déjeuner ?  
 Oui, toujours  Oui, de temps en temps  Non, jamais
- A votre avis, est-ce que votre alimentation est équilibrée ?  Oui  Non
- Avez-vous à la maison :
- Une télévision :  Oui  Non
    - Combien de temps **par jour** passez-vous en moyenne à regarder la télévision ?
      - Les jours d'école: \_\_\_\_\_ h
      - Les jours de vacances et le week-end : \_\_\_\_\_ h
    - Avez-vous une télévision dans votre chambre ?  Oui  Non
  - Un ordinateur :  Oui  Non
    - Combien de temps **par jour** passez-vous en moyenne devant l'ordinateur ?
      - Les jours d'école: \_\_\_\_\_ h
      - Les jours de vacances et le week-end : \_\_\_\_\_ h
  - Des jeux vidéo :  Oui  Non
    - Combien de temps **par jour** passez-vous en moyenne à jouer ?
      - Les jours d'école: \_\_\_\_\_ h
      - Les jours de vacances et le week-end : \_\_\_\_\_ h
- Combien de temps **par jour** passez-vous assise (lecture, cours de classe, bavardage entre ami(e)s) ? \_\_\_\_\_ h
- En moyenne combien d'heure dormez-vous par nuit ? \_\_\_\_\_ h
- Jour avec école le lendemain : \_\_\_\_\_ h par nuit
  - Jour sans école le lendemain : \_\_\_\_\_ h par nuit



- Sieste (nombre d'heure par semaine) : \_\_\_\_\_ h par semaine

### ACTIVITES

- Participez-vous aux cours d'éducation physique et sportive (EPS) à l'école ?  Oui  
 Non
- Si oui combien d'heures par semaines faites vous ? \_\_\_\_\_ h
- Participez-vous à une activité sportive régulière hors ou dans l'école ?  Oui  Non
- Si oui laquelle ? \_\_\_\_\_
  - Est-ce une activité de loisir ou de compétition ?  Loisir  Compétition
- Allez-vous régulièrement à la piscine, à la patinoire ?  Oui  Non
- Avez-vous arrêté la pratique d'une activité physique après l'apparition des règles ?  Oui  
 Non
- Comment venez-vous à l'école :
- A pieds                       En vélo                       En voiture avec vos parents                       En bus
- Combien de voiture avez-vous à la maison ? \_\_\_\_\_ en avez-vous une pour vous ?  
 Oui                       Non

### QUESTIONS A PROPOS DE VOS PARENTS

- Votre mère vous a-t-elle allaité ?  Oui  Non
- Si oui pendant combien de temps ? : \_\_\_\_\_ mois
- Données concernant vos parents :

|                               | Père | Mère |
|-------------------------------|------|------|
| Age (ans)                     |      |      |
| Taille (m)                    |      |      |
| Poids (kg)                    |      |      |
| Métier                        |      |      |
| Salaire mensuel (si possible) |      |      |

- Le niveau d'étude de vos parents.

- Père :  diplôme inférieur au Bac                       Bac                       Bac +3                      (licence)  
 Bac+5(master ou plus)
- Mère :  diplôme inférieur au Bac                       Bac                       Bac +3                      (licence)  
 Bac+5(master ou plus)
- Vos parents ont-ils une maladie liée à l'obésité ?  Oui  Non

- Si oui, laquelle (diabète, cholestérol, hypertension artérielle, maladie cardiaque...) ?  
\_\_\_\_\_
- Pendant votre enfance (aux environs de 5 ans) vous étiez plutôt : (demander aux parents)  
 peu actif                       moyennement actif                       très actif

N° \_\_\_\_\_

Bonjour, nous allons vous poser quelques questions supplémentaires. Ces questions sont mises à part pour que vous puissiez répondre tranquillement sans que d'autres personnes puissent voir. Vos parents ne seront pas au courant de vos réponses. Les questionnaires sont anonymes et donc, nous non plus, nous ne connaissons pas votre identité

**S'il vous plait, répondez franchement aux questions ou n'y répondez pas du tout. En cas de mensonges, les résultats de l'étude ne seront pas fiables.**

- Fumez-vous régulièrement ou ponctuellement ?  Oui  Non
  - Si Oui, combien de cigarette par jour ou par semaine: \_\_\_\_\_
  
- Buvez-vous de l'alcool régulièrement ou ponctuellement ?  Oui  Non
  - Si oui combien de verres par semaine ? \_\_\_\_\_ / jour ou \_\_\_\_\_ / semaine
  
- Prenez-vous la pilule (comme moyen de contraception, pour avoir des règles régulières ou pour traitement de l'acné [roacutane]) ?  
 Oui  Non
  
- Combien de fois par mois, allez-vous en boite de nuit (night club) ? \_\_\_\_\_
  
- Combien de fois par semaine, mangez-vous au fast food (Pizza, Hamburger...) ? \_\_\_\_\_



Annexe A (Garçons)

N° \_\_\_\_\_

Bonjour et merci d'être là aujourd'hui pour répondre à ce questionnaire qui va servir à une étude épidémiologique sur l'adolescent libanais. Pour que nos résultats soient fiables, nous vous demandons de prendre votre temps pour répondre aux différentes questions du mieux que vous le pouvez.

**Ceci n'est pas un test : il n'y a pas de réponses fausses ou correctes. Il faut que vos réponses correspondent à votre mode de vie.**

Ce questionnaire est **totale**ment anonyme, personne de votre entourage ou de vos ami(e)s n'y aura accès. Le numéro qui figure en haut du questionnaire assure votre anonymat. Ceci garantit votre anonymat même pour les membres de notre équipe qui traiteront les résultats.

DONNEES GENERALES

- Adresse (mentionnez juste la ville ou le village où vous vivez) : \_\_\_\_\_
- Age : \_\_\_\_\_ ans
- Sexe : \_\_\_\_\_
- Classe : \_\_\_\_\_
- Si possible, quelle était votre moyenne générale de l'année dernière (/20 ou /100)  
\_\_\_\_\_

DONNEES ANTROPOMETRIQUES

- Taille : \_\_\_\_\_ m
- Poids : \_\_\_\_\_ kg

DONNEES PHYSIOLOGIQUES

- Est-ce que vous êtes pubère?  Oui  Non
  - Est-ce que vous vous rasez ?  Oui  Non
  - Est-ce que vous avez des poils sous les bras ?  Oui  Non
- Pouvez vous si possible indiquer votre poids aux âges suivants (en utilisant votre carnet de santé ou avec l'aide de vos parents) ?
  - À la naissance : \_\_\_\_\_ kg
  - A 5 ans : \_\_\_\_\_ kg
  - A 10 ans : \_\_\_\_\_ kg
  - Avez-vous remarqué une prise de poids avec la puberté ?  Oui  Non
  - Si oui pouvez-vous estimer de combien de kilo ? \_\_\_\_\_

SANTE

- Avez vous une maladie chronique liée à l'obésité (diabète, cholestérol...) :  
 Oui  Non

- Si oui, laquelle : \_\_\_\_\_

### SITUATION FAMILIALE

- Etes-vous fils unique :  Oui  Non
- Etes-vous l'aînée de la famille ?  Oui  Non
  - Si Non quelle est votre place (ex : 2/3 si vous êtes le deuxième sur trois enfants) :  
\_\_\_\_/\_\_\_\_
- Est-ce qu'un de vos frères ou sœurs (si vous en avez) à un excès de poids ?  Oui  
 Non

### VOS HABITUDES

- Avez-vous l'habitude de prendre un petit-déjeuner ?  
 Oui, toujours  Oui, de temps en temps  Non,  
jamais
- A votre avis, est-ce que votre alimentation est équilibrée ?  Oui   
Non
- Avez-vous à la maison :
  - Une télévision :  Oui  Non
    - Combien de temps **par jour** passez-vous en moyenne à regarder la télévision ?
      - Les jours d'école: \_\_\_\_\_ h
      - Les jours de vacances et le week-end : \_\_\_\_\_ h
    - Avez-vous une télévision dans votre chambre ?  Oui  Non
  - Un ordinateur :  Oui  Non
    - Combien de temps **par jour** passez-vous en moyenne devant l'ordinateur ?
      - Les jours d'école: \_\_\_\_\_ h
      - Les jours de vacances et le week-end : \_\_\_\_\_ h
  - Des jeux vidéo :  Oui  Non
    - Combien de temps **par jour** passez-vous en moyenne à jouer ?
      - Les jours d'école: \_\_\_\_\_ h
      - Les jours de vacances et le week-end : \_\_\_\_\_ h
- Combien de temps **par jour** passez-vous assis (lecture, cours de classe, bavardage entre ami(e)s) ? \_\_\_\_\_ h
- En moyenne combien d'heure dormez-vous par nuit ? \_\_\_\_\_ h
  - Jour avec école le lendemain : \_\_\_\_\_ h par nuit
  - Jour sans école le lendemain : \_\_\_\_\_ h par nuit
- Sieste (nombre d'heure par semaine) : \_\_\_\_\_ h par semaine

### ACTIVITES

- Participez-vous aux cours d'éducation physique et sportive (EPS) à l'école ?  Oui  
 Non
  - Si oui combien d'heures par semaines faites vous ? \_\_\_\_ h
- Participez-vous à une activité sportive régulière hors ou dans l'école ?  Oui  Non
  - Si oui laquelle ? \_\_\_\_\_
  - Est-ce une activité de loisir ou de compétition ?  Loisir  Compétition
- Allez-vous régulièrement à la piscine, à la patinoire ?  Oui  Non
- Avez-vous arrêté la pratique d'une activité physique au moment de la puberté ?  Oui  
 Non
- Comment venez-vous à l'école :
  - A pieds  En vélo  En voiture avec vos parents  En bus
- Combien de voiture avez-vous à la maison ? \_\_\_\_\_ en avez-vous une pour vous ?  
 Oui  Non

#### QUESTIONS A PROPOS DE VOS PARENTS

- Votre mère vous a-t-elle allaité ?  Oui  Non
- Si oui pendant combien de temps ? : \_\_\_\_\_ mois

- Données concernant vos parents :

|                               | Père | Mère |
|-------------------------------|------|------|
| Âges (ans)                    |      |      |
| Taille (m)                    |      |      |
| Poids (kg)                    |      |      |
| Métier                        |      |      |
| Salaire mensuel (si possible) |      |      |

- Le niveau d'étude de vos parents.

Père :  diplôme inférieur au Bac  Bac  Bac +3 (licence)  Bac+5 (master ou plus)

Mère :  diplôme inférieur au Bac  Bac  Bac +3 (licence)  Bac+5 (master ou plus)

- Vos parents ont-ils une maladie liée à l'obésité ?  Oui  Non
  - Si oui, laquelle (diabète, cholestérol, hypertension artérielle, maladie cardiaque...) ?  
\_\_\_\_\_
- Pendant votre enfance (aux environs de 5 ans) vous étiez plutôt : (demander aux parents)
  - peu actif  moyennement actif  très actif

N° \_\_\_\_\_

Bonjour, nous allons vous poser quelques questions supplémentaires. Ces questions sont mises à part pour que vous puissiez répondre tranquillement sans que d'autres personnes puissent voir. Vos parents ne seront pas au courant de vos réponses. Les questionnaires sont anonymes et donc, nous non plus, nous ne connaissons pas votre identité

**S'il vous plaît, répondez franchement aux questions ou n'y répondez pas du tout. En cas de mensonges, les résultats de l'étude ne seront pas fiables.**

- Fumez-vous régulièrement ou ponctuellement ?  Oui  Non
  - Si Oui, combien de cigarette par jour ou par semaine: \_\_\_\_\_/jour ou \_\_\_\_\_/semaine
  
- Buvez -vous de l'alcool régulièrement ou ponctuellement ?  Oui  Non
  - Si oui combien de verres par semaine ? \_\_\_\_\_
  
- Combien de fois par mois, allez-vous en boite de nuit (night club) ? \_\_\_\_\_
  
- Combien de fois par semaine, mangez-vous au fast food (Pizza, Hamburger...) ? \_\_\_\_\_



## Annexe B

**QUESTIONNAIRE D'ACTIVITE PHYSIQUE :**

N° \_\_\_\_\_

1. **Sport** : A chaque fois vous préciserez, **le nombre de séance par semaine, le temps passé et l'intensité** (légère/moyenne/haute en se référant à l'essoufflement, la sueur...)

☞ Exemple : 2 fois 1h30 d'éducation physique par semaine à intensité moyenne  
5 fois 15 minutes de foot à la récréation à intensité élevée

- **A l'école :**

|                                |  | Nombre de fois / semaine | Nombre d'heure ou de minutes / séance | Intensité (légère/moyenne/haute) |
|--------------------------------|--|--------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Education physique et sportive |  |                          |                                       |                                  |
| Récréation                     |  |                          |                                       |                                  |
| Autre                          |  |                          |                                       |                                  |
|                                |  |                          |                                       |                                  |

- **En dehors de l'école :**

- **Club**

| Sport |  | Nombre de fois / semaine | Nombre d'heure ou de minutes / séance | Intensité (légère/moyenne/haute) |
|-------|--|--------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
|       |  |                          |                                       |                                  |
|       |  |                          |                                       |                                  |
|       |  |                          |                                       |                                  |
|       |  |                          |                                       |                                  |

Compétition :  Oui Non

- **A la maison :**

|                 |  | Sport | Nombre de fois / semaine | Nombre d'heure ou de minutes / séance | Intensité (légère/moyenne/haute) |
|-----------------|--|-------|--------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Dans la semaine |  |       |                          |                                       |                                  |
|                 |  |       |                          |                                       |                                  |
|                 |  |       |                          |                                       |                                  |
| Week-end        |  |       |                          |                                       |                                  |
|                 |  |       |                          |                                       |                                  |
|                 |  |       |                          |                                       |                                  |

- Renforcement musculaire (minutes par semaine) : \_\_\_\_\_
- Etirements, assouplissement (minutes par semaine) : \_\_\_\_\_

- **Vacances (hiver et été)**

| Sport |  | Nombre de fois / semaine | Nombre d'heure ou de minutes / séance | Intensité (légère/moyenne/haute) |
|-------|--|--------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
|       |  |                          |                                       |                                  |
|       |  |                          |                                       |                                  |
|       |  |                          |                                       |                                  |
|       |  |                          |                                       |                                  |

- **Loisirs sportifs :**

|  |  | Nombre de fois / semaine | Nombre d'heure ou de minutes / séance | Intensité (légère/moyenne/haute) |
|--|--|--------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Loisirs sportifs (patinoire, piscine, boîte) |  |                          |                                       |                                  |
|  |  |                          |                                       |                                  |

| Activités      | Nombre de mois par an | Nombre de fois par semaine | Nombre d'heures ou de minutes par séances | Intensité (subjective) | Compétitions |
|----------------|-----------------------|----------------------------|---|------------------------|--------------|
| Année dernière |                       |                            |   |                        |              |
| Depuis la      |                       |                            |   |                        |              |

Annexe C

N° du participant : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

TM

# PedsQL

## Questionnaire sur la Qualité de Vie en Pédiatrie

Version 4.0 – français

### RAPPORT sur L'ADOLESCENT (13-18 ans)

**INSTRUCTIONS**

Sur la page suivante, il y a une liste de choses qui peuvent te poser problème. Dis-moi pour chacune de ces choses si cela **a été un problème** pour toi au cours du **MOIS DERNIER** en entourant :"

**0** si ce n'est **jamais** un problème

**1** si ce n'est **presque jamais** un problème

**2** si c'est **parfois** un problème

**3** si c'est **souvent** un problème

**4** si c'est **presque toujours** un problème

Il n'y a pas de réponses justes ou fausses.

Si tu ne comprends pas une question, n'hésite pas à demander de l'aide.

Au cours du **MOIS DERNIER**, les choses suivantes ont-elles été un **problème** pour toi ?

| <b>MA SANTE ET MES ACTIVITES (problèmes avec...)</b>                    | <b>Jamais</b> | <b>Presque jamais</b> | <b>Parfois</b> | <b>Souvent</b> | <b>Presque toujours</b> |
|---|---------------|-----------------------|----------------|----------------|-------------------------|
| 1- J'ai des difficultés à marcher plus loin que le coin de la rue       | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 2- J'ai des difficultés à courir  | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 3- J'ai des difficultés à faire du sport ou de l'exercice               | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 4- J'ai des difficultés à soulever un objet lourd                       | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 5- J'ai des difficultés à prendre un bain ou une douche tout(e) seul(e) | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 6- J'ai des difficultés à aider dans la maison                          | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 7- Je ressens des douleurs  | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 8- Je manque d'énergie  | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |

| <b>MES EMOTIONS (problèmes avec...)</b> | <b>Jamais</b> | <b>Presque jamais</b> | <b>Parfois</b> | <b>Souvent</b> | <b>Presque toujours</b> |
|---|---------------|-----------------------|----------------|----------------|-------------------------|
| 1- J'ai peur                            | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 2- Je me sens triste ou déprimé(e)      | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 3- Je me sens en colère ou énervé (e)   | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 4- J'ai du mal à dormir                 | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 5- Je m'inquiète de ce qui va m'arriver | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |

| <b>MES RELATIONS AVEC LES AUTRES ADOLESCENTS (problèmes avec...)</b>                    | <b>Jamais</b> | <b>Presque jamais</b> | <b>Parfois</b> | <b>Souvent</b> | <b>Presque toujours</b> |
|---|---------------|-----------------------|----------------|----------------|-------------------------|
| 1- J'ai du mal à m'entendre avec les autres   | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 2- Les autres ne veulent pas être amis avec moi   | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 3- Les autres se moquent de moi   | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 4- Je ne peux pas faire certaines choses que les autres jeunes de mon âge peuvent faire | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 5- J'ai du mal à suivre les autres  | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |

| <b>LES ETUDES (problèmes avec...)</b>                            | <b>Jamais</b> | <b>Presque jamais</b> | <b>Parfois</b> | <b>Souvent</b> | <b>Presque toujours</b> |
|--|---------------|-----------------------|----------------|----------------|-------------------------|
| 1- J'ai du mal être attentif (-ive) en cours                     | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 2- j'oublie des choses   | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 3- J'ai du mal à faire tout mon travail en classe                | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 4- Je manque les cours parce que je ne me sens pas bien          | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |
| 5- Je manque les cours pour aller chez le docteur ou à l'hôpital | 0             | 1                     | 2              | 3              | 4                       |

## Annexe D

**QUESTIONNAIRE ALIMENTAIRE**

N° \_\_\_\_\_

Date de l'exécution du questionnaire : \_\_\_\_\_

**Conseils de remplissage : genre des aliments et des boissons : Nature → mode de quantification.****BOISSONS CHAUDES ET FROIDES:**

- **Lait** : entier ou demi-écrémé, avec ou sans sucre → nombre de verres, volume en ml (si possible) ou nombre de cuillères.
- **Thé** : tisane, nature, etc... avec ou sans sucre → nombre de verres, tasses ou bol, etc...
- **Café, nescafé, cappuccino** : avec ou sans sucre → nombre de verres, tasses ou bol par jour.
- **Jus** : naturel ou en bouteille → nombre verres ou volume exact (sur la bouteille : 200ml , 350ml etc... )
- **Boisson gazeuses** : Pepsi, Crush, etc... (diet ou normal) → nombre de cannette (350 ml), de verres ou de bouteille (250ml) par jour.
- **Eau** : indiquer le volume d'eau bu par jour → Nombre de bouteilles (préciser si 1.5 L ou 1 L) ou nombre de verres ou quantité précise en litre (si possible).

**PRODUITS LAITIERS :**

- **Yaourt et fromage blanc** : nature, sucré, aromatisé, 0% de matière grasse → nombre de pot par jour (125ml).
- **Fromage**: genre (maison, picon, akkawé, achawan etc...) → Nombre de portions ou de tranches.
- **Laban, labné** : genre (maison ou du supermarché) (préciser si diet ou normal) → Nombre de cuillères.

**VIANDES ET POISSONS :**

- **Viande** : préciser le genre de la viande (si possible), mode de cuisson → rapporter la taille de la portion à la taille du steak dans le hamburger. Elle est : Petite (la même taille), moyenne (une fois et demi), grande (deux fois), Ou peser la viande en g (si possible)

- **Poisson** : mode de cuisson (frit, grillé) → nombre de poissons, leur taille (petite, moyenne, grande), leur poids (en g si possible).

**FECULENTS :**

- **Pain** : complet, blanc, etc... → par tranche, ¼ de « rghif », 1/2 « tabka », 1 etc...
- **Céréales, pâte, riz** → par poignet, bols ou cuillère
- **Frites ou pommes de terres** → nombre de petite, moyenne ou grosse portion

**FRUITS ET LEGUMES :**

- **légumes** : genre (crus, cuits) → nombre de morceaux
- **Salade** : composition en gros → nombre d'assiettes.
- **fruits** : Type de fruit (compote, cru...) → nombre de portions par.

**DESSERTS :**

- **Biscuits, gâteaux, chocolat, riz bhalib, yaourts, etc...** → portion, bol, cuillère...
- **chocolat** : type (chocolat noir, chocolat au lait) → nombre de carrés ou poids net (indiquer sur la tablette), par jour

**SALEES :**

- **cacahouète, chips, pop corn** → poids net (sur le sachet) ou petit, moyen ou grand sachet de chips.

|  |                                      | Lundi | Mardi | Mercredi | Jeudi | Vendredi | samedi | Dimanche |
|--|--------------------------------------|-------|-------|----------|-------|----------|--------|----------|
| <b>Petit déjeuner</b>  |                                      |       |       |          |       |          |        |          |
| - Goûter ou collation matinal<br>- jour d'école (récréation) |                                      |       |       |          |       |          |        |          |
| <b>Déjeuner</b>  | Plat principal                       |       |       |          |       |          |        |          |
|  | Fruit ou dessert                     |       |       |          |       |          |        |          |
| Goûter ou collation de l'après-midi                          |                                      |       |       |          |       |          |        |          |
| <b>Dîner</b>   | Plat principal                       |       |       |          |       |          |        |          |
|  | Fruit ou dessert                     |       |       |          |       |          |        |          |
| En soirée  | Boisson.<br>Confiserie,<br>salées... |       |       |          |       |          |        |          |

**REMARQUES :**

- 1) Notez tout ce qui est mangé au fur et à mesure de la journée
- 2) Indiquez les **matières grasses ajoutées** (beurre, huile dans la cuisson), les sauces (dans les salades, mayonnaise, ketchup, vinaigrette, moutard),
- 3) Indiquez les **modes de cuisson** des aliments (vapeur, bouillis, fris, griller...)
- 4) **Ne pas oublier** de mentionner le sucre et les produits salés ajoutés aux aliments (ex sucre ou confiture au yaourt, sel ...)





## Résumé

---

Notre première étude épidémiologique s'est intéressée aux causes et facteurs de l'obésité juvénile au Liban. Elle montre que 17.1 % des adolescents Libanais sont en surpoids et 4.5% sont obèses. Les garçons sont plus en surpoids et obèses comparés aux filles (23% et 8.1% vs 12.7 et 1.8%). L'obésité, surtout chez les garçons, est associée à des habitudes sédentaires, à une déstructuration alimentaire et à un statut socioéconomique élevé.

L'excès de masse grasse et les désordres métaboliques et hormonaux associés à l'obésité, surtout chez les adolescentes, aggravent le stress oxydant (SO). Ainsi, dans notre deuxième étude nous avons examiné l'effet de l'insulino-résistance (IR) et de l'inflammation dans la survenue du SO au repos et en réponse à un exercice exhaustif chez les adolescentes en surpoids. Ces dernières présentent un SO plus élevé au repos (diminution du rapport GSH/GSSG,  $\alpha$ -tocophérol et GPx) et en réponse à un exercice exhaustif (augmentation F2-Isop, ROOH, MPO) en comparaison aux adolescentes non obèses. Ce SO est corrélé à la composition corporelle et à l'IR et à l'inflammation basales. Toutefois, le paramètre déterminant du SO post-exercice dans le groupe en surpoids était la surconsommation d'oxygène.

L'entraînement aérobie est connu pour augmenter la résistance de l'organisme contre le SO induit par l'exercice chez le sujet sain. Notre dernier objectif, a été d'examiner l'effet de 3 mois d'entraînement aérobie multivarié sur le SO post-exercice chez des adolescentes en surpoids. L'entraînement, en améliorant la composition corporelle chez les adolescentes en surpoids, a atténué la peroxydation lipidique et l'inflammation post-exercice (F2-IsoP, ROOH, LDLox, MPO) renforçant ainsi la tolérance de l'organisme vis-à-vis du SO induit par l'exercice.

**Mots clés:** adolescence, épidémiologie, inflammation, insulino-résistance, obésité, stress oxydant.

## Abstract

---

Our first epidemiological study interested to the obesity causes and related factors in Lebanese youth. 17.1 % of Lebanese adolescents were overweight and 4.5% were obese. Moreover, boys were more overweight and obese compared with girls (23% and 8.1% vs 12.7% and 1.8%). Obesity, especially in boys, was associated to sedentary behaviors, alimentary disorders and to a high socioeconomic status.

The fat mass excess and the metabolic and hormonal obesity-related disorders, especially in adolescent girls, aggravate oxidative stress (OS). Therefore, in our second study, we examined the effect of basal insulin-resistance (IR) and inflammation on OS, at rest and in response to exhaustive exercise in overweight adolescent girls. These girls exhibited a higher OS at rest (decrease GSH/GSSG ratio,  $\alpha$ -tocopherol and GPx) and after exercise (increase F2-Isop, ROOH, MPO) compared with non-obese girls. This OS was correlated to body composition and to the basal IR and inflammation. However, the determinant parameter of exercise-induced OS in overweight group was the oxygen overconsumption.

Aerobic training is well known to increase body resistance against exercise-induced OS in healthy subjects. Our final purpose was to examine the effect of 3-months multivariate aerobic training on post-exercise OS in overweight adolescent girls. In this population, training by inducing body composition improvement attenuated the post-exercise lipid peroxidation and inflammation (F2-IsoP, ROOH, LDLox, MPO). In conclusion, Aerobic training improves the body tolerance to exercise-induced OS in overweight adolescent girls.

**Keywords:** obesity, adolescence, oxidative stress, insulin-resistance, inflammation.