



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



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEM
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de biologie

Mémoire du master

Présenté par

SEFFANI Yousra

BELMAHI Hanane

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Filière : Sciences biologiques

Option : Physiologie cellulaire et physiopathologie

Intitulé du thème

Obésité, stress oxydant et trouble métabolique chez l'adulte

Soutenue le 27 juin 2022, devant le jury composé de :

Présidente	BOUANANE Samira	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice	BEREKSI REGUIG Selma	Maître de conférences B	Université de Tlemcen
Encadrant	KARAOUZENE Nesrine Samira	Maître de conférences A	Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2021-2022

Remerciements

Nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir aidé et donné le courage et la volonté pour achever ce modeste travail.

*Tout d'abord, ce travail ne sera pas aussi riche et n'aura pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Melle KARAOUZENE Nesrine Samira***

On la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de notre mémoire.

*Nous remercions également **Mme BOUANANE Samira** pour avoir accepté de présider le jury de soutenance, et **Mme BEREKSI REGUIG Selma** pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

Notre remerciement s'adresse également à tous nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A la mémoire de mon père Mohammed, décédé en 2016. Que son âme repose en paix !

A ma chère mère Malika, ses prières m'ont toujours accompagné pour l'accomplissement de ce modeste travail.

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour. Dont ils ne cessent de me combler.

Que Dieu procure la bonne santé et une longue vie inchaALLAH.

Merci beaucoup pour l'amour, l'aide et les sacrifices.

A ceux que m'aime beaucoup qui mon soutenue tout au long de ce travail :

Mes deux sœurs Meriem et Zineb et mes deux frères Ibrahim et Abdalilah et aussi à mon binôme SeffaniYousra et tous mes collègues de ma promotion surtout mes chères amies qui sont à côté de moi pendant tout mon cursus universitaire : BENSALAH Ikram et ALIOUI

Chaimaa

BELMAHI Hanane

Dédicace

Je dédie ce modeste travail : A ma chère mère Fadila, mon trésor de vie et ma base de force que Dieu la protège, je la remercie pour son amour, son aide et son sacrifice, merci beaucoup maman.

Et à la mémoire de mon père Mustafa décédé en 2001, je souhaite qu'il devrait fière de sa fille

A mes frères Chafai et Aissam Hamada, Rabia Et sans oublier mes sœurs et leurs petits-enfants Nazim, Mustafa et Lili Rayen

A mes chères amies qui sont à côté de moi pendant tout mon cursus universitaire : Ikram et Chaimaa

A mon binôme BELMAHI Hanane et tout sa famille que Dieu les protège et a tous mes collègues de promo et amis, dont j'apprécie beaucoup le soutien.

SEFFANI Yousra

Table des matières

Introduction	1
Synthèse bibliographique	
Chapitre 1: Obésité	
1. Définition	2
2. Diagnostic	3
3. Les différentes formes de l'obésité	3
*L'obésité androïde	4
*L'obésité gynoïde	3
4. Les complications de l'obésité	5
5. Les facteurs de risque de l'obésité	5
Chapitre 2: Stress oxydant	
1. Définition	12
2. Systèmes pro-oxydants	12
2.1 Sources des espèces réactives de l'oxygène	13
2.1.1 Endogène	13
*Mitochondrie	13
*NADPH oxydase	14
*Le reticulum endoplasmique	14
*Xanthine oxydase	14
2.1.2 Exogène	14
2.2 Effets des RL proportionnels à l'intensité et à la durée de leurs production	14
2.3 Rôles physiologiques et pathologiques des espèces réactives de l'oxygène	15
3. Les conséquences de stress oxydatif	16
3.1 Oxydation des protéines	16
3.2 Oxydation des lipides	16
3.3 Oxydation d'ADN	17
4. Système des antioxydants	17
4.1 Les antioxydants enzymatiques	17
❖ Superoxyde dismutase	17
❖ La catalase	17

❖ La glutathion peroxydase	18
❖ La glutathion réductase	18
4.2 Les antioxydants non enzymatiques	18
4.2.1 Vitamines et polyphénols	18
4.2.2 Les minéraux	20
4.2.3 Glutathion	21
5. Marqueurs de stress oxydant	21
5.1 Marqueurs d'oxydation des lipides	21
5.2 Marqueurs d'oxydation des protéines	21
5.3 Marqueurs d'oxydation d'ADN	21
6. Maladies liées au stress oxydant	22
Chapitre 3 : Relation entre stress oxydant, obésité et troubles métaboliques chez les adultes	
1. Relation entre stress oxydant et l'obésité chez l'adulte	24
2. Troubles métaboliques chez l'adulte	27
➤ Les maladies cardio-vasculaires	27
➤ Diabète de type 2	27
➤ Cancer	27
➤ Athérosclérose	29
➤ Syndrome métabolique	30
➤ Dyslipidémie	30
➤ Hypertension artérielle	30
➤ Les troubles endocrines associée à l'obésité	31
Analyse des articles	
Article 1	33
Article 2	34
Article 3	35
Article 4	37
Discussion des résultats	39
Conclusion	43
Références bibliographiques	45
Annexes	55
Résumé	60

Liste des figures

Figure 1: Classification de l'obésité	2
Figure 2 : Répartition du tissu adipeux blanc chez l'humain	3
Figure 2 : Silhouette gynoïde	4
Figure 3 : Silhouette androïde	4
Figure 4 : Facteurs impliqués dans le développement de l'obésité	10
Figure 5 : Balance radicaux libres / antioxydants	12
Figure 6 : Types des espèces réactives produits dans la cellule	13
Figure 8 : Principales sources de formation de radicaux libres	15
Figure 9 : Rôle des enzymes antioxydants dans le processus d'inactivation de l'ion superoxyde	18
Figure 10 : Structure chimique de l'alpha-tocophérol ou vitamine E	19
Figure 11 : Acide ascorbique	19
Figure 12 : Principales circonstances pathologies s'accompagnant un stress oxydant	22
Figure 13 : Condition générant un stress oxydatif dans la pathogenèse de l'obésité et rôle du stress oxydatif dans le développement des risques pour la santé associée à l'obésité	24
Figure 14 : Le développement du tissu adipeux s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion d'adipokine pro-inflammatoire qui peuvent participer aux complications de l'obésité	25
Figure 15 : Physiopathologie de l'obésité	26
Figure 16 : Nombre de cancer attribuable au surpoids et à l'obésité en France en 2015 chez les hommes et les femmes	28
Figure 17 : Vaisseau sanguin normal et vaisseau sanguin partiellement obstrué	29

Liste des tableaux

Tableau 1 : Anomalies métaboliques associée à l'obésité abdominale	5
Tableau 2 : Complications de l'obésité	6
Tableau 3 : Groupes des polyphénols et les principaux mécanismes d'actions	20

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

AB : plaque β -amyloïdes

AGL : les acides gras libre

AU : acide urique

ATP : adénosine triphosphate

BAT : tissu adipeux brun

CAT : catalase

Cu : cuivre

CHC : le carcinome hépatocellulaire

CRP : la protéine C-réactive

CUR : la concentration sérique de céruloplasmine

CuZn SOD : superoxydes dismutase associée aux ions cuivre et zinc

DSM-5 : diagnostique et statistique des troubles mentaux

Fe: fer

FORT : le test des radicaux libres d'oxygène

FORD : le test de défense contre les radicaux libres d'oxygène

FPG : une glycémie

GPX : glutathion peroxydase

GR : glutathion réductase

GSH : glutathion réduit

GH : l'hormone de croissance

GGT : gamma-glutamyltranspeptidase

HDL : l'hypocholestérolémie

HDLc :cholestérol normal

HT: hormones thyroïdiennes

H₂O₂: peroxyde d'hydrogène

HOCL : acide hypochloreux

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène

HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

IMC :indice de masse corporelle
LDL : l'hypercholestérolémie
LPH : les hydroperoxydes lipidiques
LPS : la concentration lipofuscine dans les érythrocytes
LEP-R : le récepteur de la leptine
MHO : obèses métaboliquement sains
MUO : obèses métaboliquement malsains
MDA : concentration sérique de malondialdéhyde
MA : maladies Alzheimer
MCV :maladie cardiovasculaire
Mn : manganèse
MHNW : les patients de poids normal
N₂O[•] : dioxyde d'azote
NO[•] : monoxyde d'azote
NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide réduite
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate forme réduite
O₂^{•-} : anion superoxyde
O₃⁻ : ozone
OSI : l'indice de stress oxydatif
OH[•] : radical hydroxyl
OMS :organisation mondiale de la santé
ONOO⁻ : peroxy nitrite
OX-LDL : lipoprotéines de basse densité oxydées athérogènes
PON-1 : paraoxnase-1
RL : radicaux libres
RNS : espèces réactive d'azotes
ROS : espèces réactive de l'oxygène
Se : sélénium
SO: stress oxydant
SOD:superoxyde dismutase
SH : la concentration sérique du groupe thiol
T2DM :diabète sucré de type 2

TG : triglycérides

TAC : la capacité antioxydants totaux

TOS : le statut oxydatif total

TT : tour de taille

TH tour des hanches

TGF-I : le facteur de croissance

TC : cholestérol total

TBARS : thiobarbiturique acide réactive substance

UK : Royaume-Uni

UCP1 : protéine de découplage 1

UV : Rayement ultraviolet

VLDL : lipoprotéines de très basse densité

WC : un tour de taille

WAT : tissu adipeux blanc

Introduction

L'obésité est une pathologie dans laquelle un excès en graisse s'accumule dans les tissus sous la peau et se propage aux organes et aux tissus du corps. D'un point de vue sanitaire, l'obésité est la malnutrition causée par une consommation excessive chronique d'aliments malsains. Les patients obèses ont des problèmes de santé, dont une augmentation du cholestérol total > 200 mg/dl. L'organisation mondiale de la santé (OMS) rappelle que l'obésité est une maladie chronique et l'un des facteurs de risque des maladies dégénératives telles que le diabète et la dyslipidémie, ainsi que des maladies coronariennes aiguës, de l'hypertension, de l'hyperuricémie et du syndrome des ovaires polykystiques (**Manna et Sushil, 2015**). L'incidence de l'obésité augmente non seulement chez les adultes mais aussi chez les adolescents et les enfants. L'OMS estime que plus de 1,6 milliards de personnes dans le monde ont un IMC supérieur au seuil d'obésité > 30 kg/m². En Europe, le taux estimé de décès prématurés résultant directement de l'obésité est de 10 à 13 %. Au Royaume-Uni (UK), l'obésité touche 68 % des adultes. Environ 5 % du budget de la santé du Royaume-Uni est consacré chaque année au traitement des complications de l'obésité. La mondialisation et l'universalité, ainsi que la popularité croissante de ce que l'on appelle la "restauration rapide", ont conduit à une épidémie d'obésité homogène en Europe de l'Est et de l'Ouest et aux Etats-Unis, faisant de l'obésité un problème de santé mondial. La prise de poids anormale n'est plus un problème uniquement dans les pays hautement développés, comme cela a également été observé dans les pays en développement (**Zorena et al., 2020**). L'obésité peut déclencher un stress oxydatif par le biais de plusieurs mécanismes, tels que la phosphorylation oxydative, l'auto-oxydation du glycéraldéhyde et la formation de super oxyde. Le stress oxydatif est caractérisé par une augmentation du nombre de radicaux libres et/ou une diminution de l'activité des antioxydants (**Khutami et al., 2022**). Le stress oxydatif est important dans la physiopathologie de l'obésité, modifiant les facteurs qui régulent l'activité mitochondriale, modifiant les concentrations de médiateurs inflammatoires des adipocytes, favorisant l'adipogénèse, stimulant la différenciation des pré adipocytes en adipocytes matures et régulant le bilan énergétique des neurones hypothalamiques. Le but de ce travail est d'étudier la relation entre le stress oxydant, l'obésité et les troubles métaboliques chez les adultes et leurs impacts sur la santé humaine et ceci par l'analyse de quelques articles.

*Synthèse
bibliographique*

Chapitre 1 :
Obésité

1_Définition

L'obésité est un des problèmes de la santé publique les plus importants au monde. Les personnes obèses n'ayant pas d'autres dysfonctionnements métaboliques, autre que le surpoids ont un risque plus faible de développer des maladies cardiovasculaires (MCV) et présentent une mortalité plus faible par rapport aux obèses ayant des complications. L'obésité provient d'un déséquilibre entre l'apport calorique et la dépense énergétique, elle favorise l'expansion du tissu adipeux blanc (Marcelin et al., 2019). L'obésité est également définie par une accumulation excessive ou une distribution anormale de graisse corporelle affectant négativement la santé. Le degré de l'obésité est classé selon la valeur de l'indice de masse corporelle (IMC)(Figure 1) (Perez-Campos Mayoral et al., 2020). Selon cette théorie, on distingue l'obèse métaboliquement sain (MHO), plutôt que l'obèse non sain. Les perturbations métaboliques, liées à l'obésité sont connues pour être associées au stress oxydatif, au diabète sucré de type 2, à des maladies cardiovasculaires, à l'inflammation, au cancer, ... (Jakubiak et al., 2021).

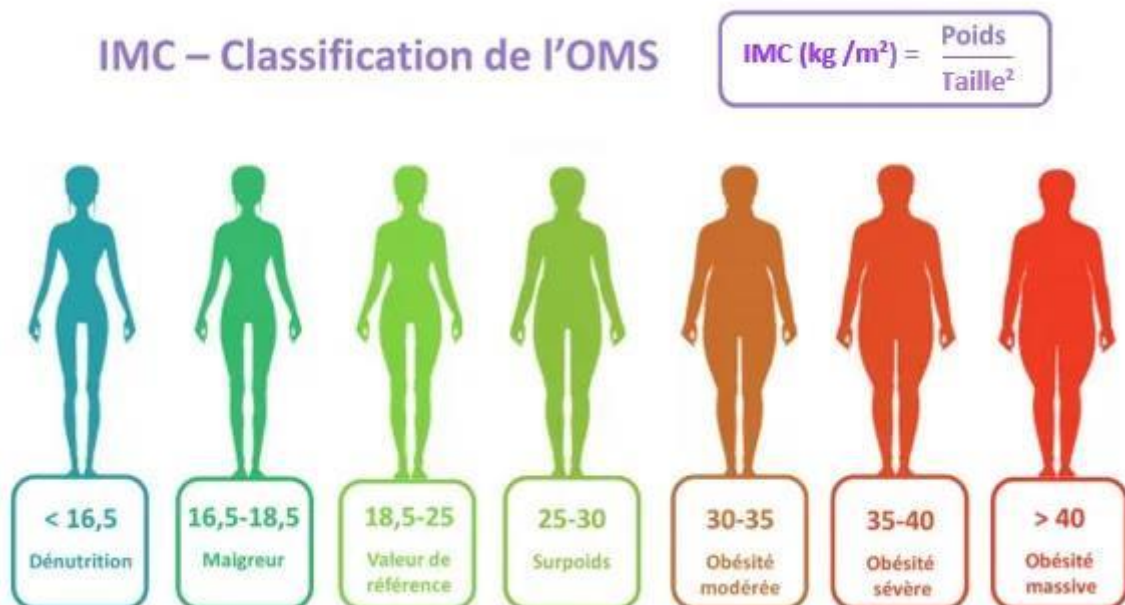


Figure 1 : Classification de l'obésité (Organisation Mondiale de la Santé, 2020).

2_ Diagnostic

En pratique, l'excès pondéral est défini à partir de l'indice de masse corporelle (IMC) qui est calculé de la manière suivante : **P**(poids en **kg**) sur **T**² (taille en **m**²).

Pour un IMC égal ou supérieur à 25 kg/m² et inférieur à 35 kg/m², l'examen clinique doit être complété par la mesure du rapport tour de taille et tour de hanche.

L'Organisation Mondiale de la santé définit l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire sur la santé. Il existe deux types de tissus adipeux : le tissu adipeux blanc (WAT) et le tissu adipeux brun (BAT)(Schlienger, 2010).

- **Tissu adipeux blanc (WAT) :** il est plus abondant chez l'adulte, il est responsable au stockage de l'excès d'énergie et de la sécrétion de divers médiateurs qui contribuent au développement de complication liée à l'obésité (Figure 2) (Kurylowicz et al., 2020).
- **Tissu adipeux brun (BAT) :** Les cellules graisseuses brunes sont spécialisées dans la dépense énergétique et utilisent l'énergie chimique pour la thermogenèse, qui joue un rôle central dans le maintien de la température corporelle centrale. Les adipocytes sont caractérisés par des gouttelettes lipidiques multiloculaires et des mitochondries abondantes, qui contiennent des protéines appelées protéine de découplage 1 (UCP1). Situé sur la membrane mitochondriale interne, UCP1 est un régulateur très important de la thermogenèse, pilotant la thermogenèse en découplant la respiration mitochondriale de la synthèse d'ATP (Chang et al., 2021).

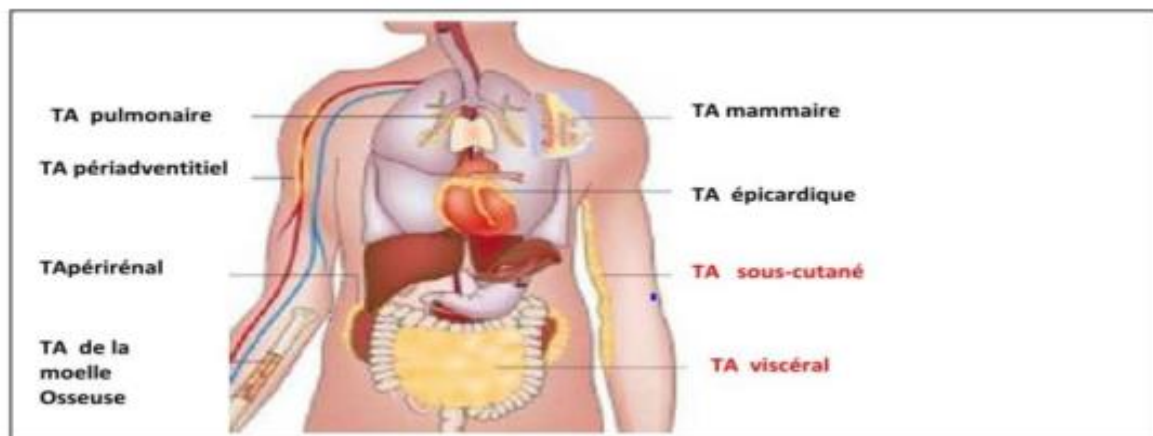


Figure 2 : Répartition du tissu adipeux blanc chez l'humain (Ouchi et al., 2011).

3- Les Différentes formes de l'obésité

Selon la répartition de la graisse et les conséquences, on distingue :

L'obésité gynoïde: Ou culotte de cheval touchant tout particulièrement les femmes. Elle est diagnostiquée lorsque l'excès de graisse se situe principalement dans la partie inférieure du corps et au niveau des cuisses (Figure 3)(Dalichaouch et Benchaoui, 2021). Elle se Définit par un rapport tour de taille (TT)/ tour de hanche (TH) < 0,8 chez la femme et < 0,95 chez l'homme. Elle est d'avantage associée aux complications mécaniques (Lee et al., 2013).

L'obésité androïde (Figure 4)

Est diagnostiquée lorsque l'excès de graisse se situe principalement au niveau du ventre. On l'appelle également obésité abdominale, c'est un indicateur de l'accumulation de triacylglycérols dans le foie (Dhawan et Sharma, 2020). Elle se définit par le rapport TT/TH chez la femme $> 0,8$ et chez l'homme $> 0,95$ (Fang et al., 2018). L'obésité androïde est plus grave que l'obésité gynoïde car elle est très sensible aux hormones lipolytiques et elle est associée au syndrome métabolique. C'est un facteur de risque indépendant de la mortalité avec toutes causes confondues (Tableau 1).



Figure 3 : Silhouette gynoïde (Croibier, 2005).



Figure 4 : Silhouette androïde (Croibier, 2005).

Tableau 1 : Anomalies métaboliques associée à l'obésité abdominale (Despres, 2001).

↑ triglycérides
↓ cholestérol HDL
cholestérol LDL : peu de changement
↑ LDL petites et denses
↑ apolipoprotéine B
↑ hyperlipidémie post-prandiale
↑ antigène et activité du PAI-1
↑ activité Facteur VII
↑ activité Facteur VIIIc coagulant
↑ antigène t-PA
↑ fibrinogène
↑ protéine C-réactive
↑ cytokines (TNF- α , IL-6)
↑ molécules d'adhérence (P-sélectine, ICAM-1, VCAM-1)
Dysfonctionnement endothélial

4 Les complications de l'obésité

En plus d'être une morbidité en soi, l'obésité est également un facteur de risque majeur de mortalité. Les maladies chroniques les plus fréquents sont les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, les cancers, la stéatose hépatique non alcoolique, le syndrome d'apnée obstructive de sommeil, l'arthrose et les conséquences psychologiques et sociales (notamment une faible estime de soi, la dépression) (Lavie et al., 2009). Les personnes obèses sont plus susceptibles de souffrir de plusieurs maladies ; des maladies graves, dont la plupart ont pour effet de limiter l'espérance de vie (Quigley, 2003). La maladie coronarienne, le syndrome

métabolique ou le diabète sont les principales complications associées au syndrome inflammatoire de bas grade, tandis que l'arthrite est associée à la masse adipocytaire (**Louis schlienger, 2010**) (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Les complications de l'obésité (Louis schlienger, 2010).

Cardiovasculaires	Hypertension artérielle Insuffisance coronarienne Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) Accidents vasculaires cérébraux Thromboses veineuses profondes Embolie pulmonaire Insuffisance cardiaque
Respiratoires	Dyspnée d'effort, syndrome restrictif Syndrome d'apnées du sommeil Asthme Hypoventilation alvéolaire
Digestives	Lithiase biliaire Stéatose hépatique, NASH Reflux gastro-œsophagien Hernie hiatale
Mécaniques	Coxarthrose, Gonarthrose, Lombalgies
Métaboliques et endocriniennes	Insulinorésistance, Syndrome métabolique Diabète de type 2, hypertriglycémie Hypo HDLémie, Hyperuricémie, Goutte Dys-ovulation, syndrome des ovaires polykystiques Infertilité Hypogonadisme (homme, obésité massive)
Cancers	Femmes : sein, ovaire, endomètre, col utérine Homme : prostate, colon
Cutanées	Hypersudation Mycose des plis

5 - Les facteurs de risque de l'obésité

L'obésité est le résultat de interactions complexes entre les facteurs génétiques, comportementaux, sociaux et des facteurs environnementaux (**Philippe, 2011**).

Facteurs alimentaires

Selon l'OMS, des données provenant de diverses sources suggèrent que les aliments de haute densité énergétique (riches en matières grasses ou en sucre et pauvre en fibres, les boissons sucrées et les grandes portions) augmentent le risque de consommation d'énergie excessive et d'obésité (Salmon et al., 2008).

Les troubles du comportement alimentaires

L'obésité et les troubles d'alimentation sont associés à de graves conséquences sur la santé physique et mentale. Les troubles alimentaires les plus fréquemment étudiés chez les personnes obèses sont l'hyperphagie boulimique et la boulimie nerveuse. L'hyperphagie boulimique est définie dans l'actuel manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) par des épisodes répétés d'hyperphagie boulimique qui se sont produits au moins une fois par semaine au cours des 3 derniers mois et sont associés à une détresse marquée). DSM-5 les critères nécessitent un trouble de l'hyperphagie boulimique pour souffrir les personnes présentant au moins trois des cinq traits suivants : manger beaucoup plus rapidement que d'habitude ; manger jusqu'à se sentir excessivement rassasié ; manger de façon excessive sans avoir physiquement faim ; manger seul à cause de la gêne liée à la quantité de nourriture consommée et se sentir dégoûté, déprimé ou gravement coupable après des épisodes de boulimie. Les femmes ont tendance à éprouver plus de complications de santé mentale liées à l'obésité que les hommes, bien que des problèmes de santé mentale liés à l'obésité (comme l'anxiété) surviennent chez les femmes et les hommes. Un facteur qui peut nuire à la santé mentale des personnes obèses est l'exposition à des attitudes et des comportements discriminatoires bien documentés dans divers domaines, tels que l'emploi, l'éducation et les soins de santé (Felipe da Luz et al., 2018).

La consommation d'alcool

La consommation d'alcool est une activité répandue dans le monde, et si elle n'est pas compensée, l'énergie alcoolique (7 kcal/g) peut contribuer à une prise de poids. Des études prospectives récentes ont montré que la consommation légère à modérée d'alcool n'est pas associée à une augmentation de l'obésité, alors qu'une consommation élevée et persistante d'alcool est associée à une prise de poids (Traversy et Chaput, 2015).

Troubles anxio-dépressifs

Une méta-analyse d'étude de cohorte prospective suggère que la dépression et les troubles dépressifs sont un risque d'obésité (OR : 1,58 [IC 95 % : 1,33-1,87]). Le surpoids n'a pas démontré cette association (OR : 0,83 [IC à 95 % : 0,84-1,16])(Luppino et al., 2010).

Arrêt de l'activité physique et sportive et sédentarité

L'arrêt de l'activité physique, ou un comportement sédentaire favorise la prise de poids et l'obésité : Il existe un lien entre l'obésité et l'inactivité physique. Le temps passé à regarder la télévision fait partie des comportements sédentaires (Brame et al., 2022).

Les facteurs hormonaux

Les perturbations hormonales, en particulier chez les jeunes et les femmes, associées à une insuffisance thyroïdienne, à la grossesse, à la ménopause favorisent la prise de poids (Bourillan, 2003 ; Médart, 2006).

- **La leptine:** L'hormone leptine est un important régulateur de l'homéostasie métabolique, capable de supprimer l'apport alimentaire et d'augmenter la dépense énergétique. La leptine peut également diminuer la glycémie indépendamment et réguler l'apport alimentaire, le poids corporel et la fonction de reproduction, et joue un rôle dans la croissance fœtale, les réponses immunitaires pro-inflammatoires, l'angiogenèse et la lipolyse. La leptine, produit du gène obèse se lie et active son récepteur apparenté après synthèse et sécrétion par les adipocytes dans le tissu adipeux blanc. Le récepteur de la leptine (LEP-R) favorise les effets pléiotropiques, qui joue un rôle clé dans la régulation du poids corporel par un mécanisme de rétroaction négative entre le tissu adipeux et l'hypothalamus. La résistance à la leptine se caractérise par une surconsommation de nutriments et une augmentation de la masse globale. Cela conduit souvent à l'obésité, ce qui réduit l'efficacité de l'utilisation de la leptine exogène comme agent thérapeutique (Obradovic et al., 2021).
- **Les adipokines :** Les adipokines, cytokines spécifiques des adipocytes, sont impliquées dans le développement de l'obésité et de ses comorbidités associées (Farkhondeh et al., 2020). En raison de leurs récepteurs spécifiques à la surface des cellules cibles, les cytokines sont libérées dans le sang circulant comme des hormones classiques qui affectent le métabolisme des tissus et des organes. De plus, les adipokines et les

cytokines peuvent réduire la sensibilité des tissus à l'insuline et induire une inflammation et le développement de complications chroniques (**Zorena et al., 2020**).

Perturbation du sommeil : Les troubles du sommeil provoquent plusieurs changements neuroendocriniens (**Tremblay et al., 2008**). Dormir moins de 6 heures est connu pour être à risque de prise de poids. Il a été démontré que la réduction du temps de sommeil réduit les bienfaits d'un régime amaigrissant. Une étude australienne confirme le manque d'une heure de sommeil de chez l'enfant âgé entre 3 et 5 ans, se traduit par un gain de 0,7kg à 7 kg (**Chaput et al., 2009**).

Douleur lombaires et dégénérescence discale lombaires

L'obésité est un facteur de risque potentiel de lombalgie et de dégénérescence discale lombaires. **Dario et al. (2015)** ont rapporté, dans une revue systématique avec méta-analyse de cinq études liées à la lombalgie et sept avec la dégénérescence discale lombaires que les risques des douleurs de dos étaient associés à des individus ayant des niveaux d'IMC ou dans le poids étaient presque le double de celui des personnes ayant un IMC inférieur. Une méta-analyse ont montré que l'obésité et le surpoids étaient associés à l'in-prévalence accrue (odds ration= 1.33, 95% ; confiance intervalle (1.14 , 1.54) de lombalgie (Figure 5)(**Shiri et al., 2010**).

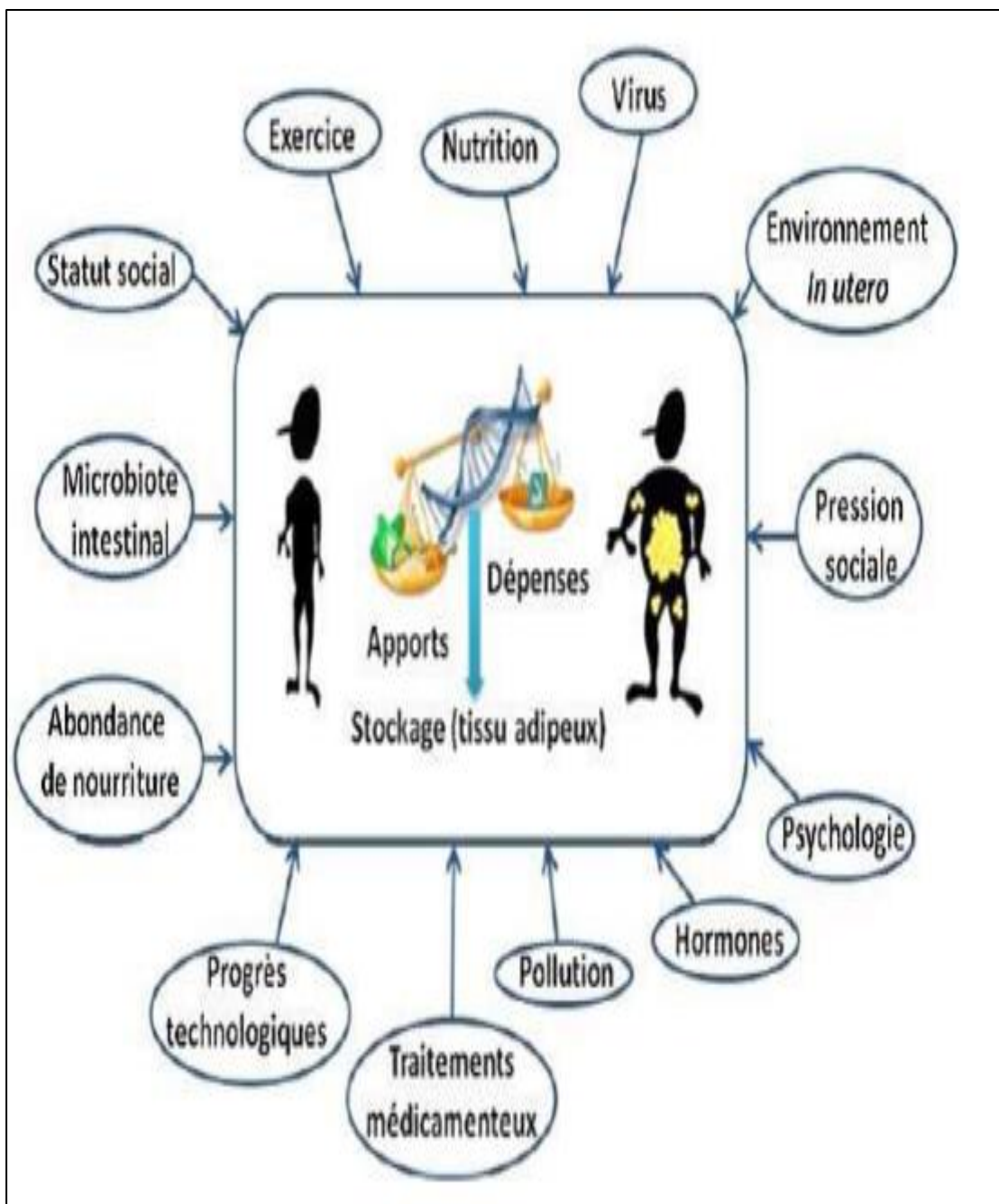


Figure 5 : Facteurs impliqués dans le développement de l'obésité (Faucher et Poitou, 2016).

Chapitre 2 :
STRESS OXYDANT

Chapitre 2 : stress oxydant

1 Définition

Les radicaux libres sont générés dans notre corps par plusieurs systèmes. Un équilibre entre les pro-oxydants et antioxydants est une question importante pour les fonctions physiologiques appropriées. Si les radicaux libres deviennent supérieurs par rapport à la capacité du corps à contrôler l'équilibre rédox, un stress oxydant est installé (Alkadi, 2020). Le stress oxydant se définit comme un déséquilibre de la balance entre les pro-oxydants et le système de défense antioxydant (Figure 6) (Van der Pol., 2019).



Figure 6 : Balance radicaux libres/antioxydants (Belaich et Boujraf, 2016).

2. Systèmes pro-oxydants

Les radicaux libres sont des espèces chimiques qui ont un ou plusieurs électrons libres sur la couche externe. Ces molécules sont très réactives et cherchent la stabilité. La preuve de leur existence n'a été obtenue qu'au début du XX^e siècle. Les chimistes ont progressivement constaté l'implication des radicaux libres dans les réactions organiques et, au milieu du XX^e siècle leurs productions dans les systèmes biologiques (DiMeo et al., 2020).

On distingue deux classes majeures des radicaux libres : les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les espèces réactives d'azote (RNS). Il existe ainsi des espèces réactives du soufre et de chlore (Figure 7).

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) : comme par exemple le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et le radical hydroxyle ($^{\cdot}OH$). Les ROS incluent des radicaux libres et des composés réactifs

oxydants non radicalaires : comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), l'acide hypochloreux (HOCL), et ozone (O_3) (Phaniendra et al., 2015).

Les espèces réactives d'azote (RNS) : comme par exemple l'ion peroxydinitrite ($ONOO^-$), le dioxyde d'azote (NO_2^-), le monoxyde d'azote (NO°) (Phaniendra et al., 2015).

Reactive oxygen species (ROS)	
Radicals:	Non-radicals:
$O_2^{\cdot-}$ Superoxide	H_2O_2 Hydrogen peroxide
OH^\cdot Hydroxyl	$HOCl$ Hypochlorous acid
RO_2^\cdot Peroxyl	O_3 Ozone
RO^\cdot Alkoxy	1O_2 Singlet oxygen
HO_2^\cdot Hydroperoxyl	$ONOO^-$ Peroxynitrite
Reactive nitrogen species (RNS)	
Radicals:	Non-radicals:
NO^\cdot Nitric oxide	$ONOO^-$ Peroxynitrite
NO_2^\cdot Nitrogen dioxide	$ROONO$ Alkyl peroxydinitrites
	N_2O_3 Dinitrogen trioxide
	N_2O_4 Dinitrogen tetroxide
	HNO_2 Nitrous acid
	NO_2^+ Nitronium anion
	NO_2^- Nitroxyl anion
	NO^+ Nitrosyl cation
	NO_2Cl Nitryl chloride

Figure 7 : Types des espèces réactives produites dans la cellule (Dhawan, 2014).

2.1. Les sources des espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Figure 8)

2.1.1 Endogène

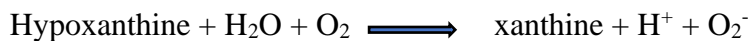
- **Mitochondrie :** la principale source des radicaux superoxydes est la mitochondrie. Il a été rapporté que jusqu' à 4 à 5% de l'oxygène consommé par les mitochondries est détourné vers la synthèse d' $O_2^{\cdot-}$ tandis que l'autres estiment la fuite à seulement 1 à 2%. La principale source d' $O_2^{\cdot-}$ est la NADH déshydrogénase dans complexe I dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Le blocage du complexe I par la roténone transfère les électrons du complexe I à l'ubiquinone et conduit la production d' $O_2^{\cdot-}$. Ubisémiquinone Q et le complexe 3 (complexe cytochrome-bc1) de la chaîne respiratoire mitochondriale peuvent également être une source d' $O_2^{\cdot-}$ (Krylatov et al., 2018).
- **NADPH oxydase**

Présente dans la membrane plasmique et les phagosomes des phagocytes (monocytes, macrophage, neutrophile). Elle permet de à transmettre des électrons du NADPH à l'oxygène moléculaire, entraînant la formation d'un radical superoxyde (**Diaz de Barboza et al., 2017**).

➤ **Le réticulum endoplasmique** : il génère les ROS par l'oxydation des protéines. Ces réticulum remplissent diverses fonctions, notamment le contrôle de la détoxification et le stockage du calcium (**Erika et al., 2018**).

➤ **Xanthine oxydase**

La xanthine oxydase est une enzyme qui génère l' $O_2^{\circ-}$ dans les cellules de l'intestin, des poumons, de la peau, du cerveau, des muscle squelettiques, du foie, du pancréas, des testicules et des reins. L' $O_2^{\circ-}$ est un sous-produit de l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine, puis en acide urique lors du catabolisme des purines. Au cours de l'ischémie la plupart des cellules libèrent de l'adénosine qui est rapidement convertie en hypoxanthine puis lors de la reperfusion la xanthine oxydase catalyse la réaction en deux étapes (**Krylatov et al., 2018**).



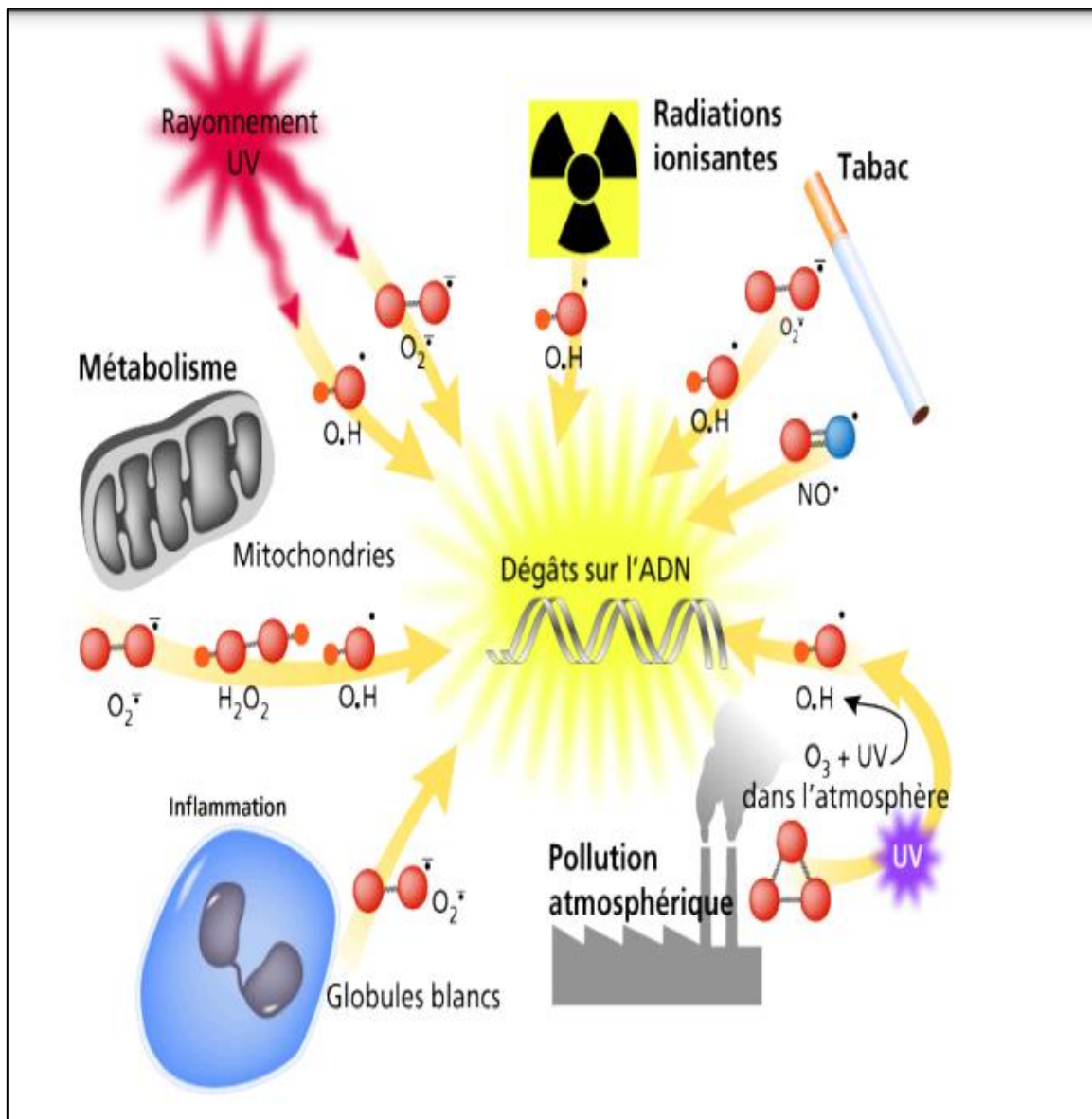
2.1.2 Exogène

- ❖ Auto oxydation des catécholamines, quinone, flavine
- ❖ Facteurs environnementaux (UV, catalyseurs métalliques)
- ❖ Alcool, tabac, médicaments
- ❖ Phénomène d'ischémie (**Li et al., 2020**).

2.2 Effets des radicaux libres proportionnels à l'intensité et à la durée de leurs productions

- ✓ Une production transitoire et modérée des radicaux libres entraîne une activation des mécanismes de défense de la cellule et une élimination des radicaux libres
- ✓ Une production chronique mais modérée provoque la perturbation de la balance entre des radicaux libres (RL) et le système de détoxification
- ✓ Une production des RL très importante provoque l'apoptose et la nécrose cellulaire
- ✓ Une altération des molécules biologiques
 - Oxydation des protéines
 - Peroxydation des lipides

- Oxydation de l'ADN (Rak et al., 2021).



Figures 8 : Principales sources de formation de radicaux libres (Ohar, 2007).

2.3 Les rôles physiologiques et pathologiques des espèces réactives de l'oxygène (ROS)

Les ROS à dose physiologique participent à divers processus vitaux tels que : la transduction des signaux cellulaires, la défense immunitaire contre les agents pathogènes et la croissance. Les ROS/RNS sont des médiateurs essentiels pour la nécrose et l'apoptose des cellules cancéreuses (Pajares et al., 2018).

Cependant, si les ROS augmentent elles provoquent des dégâts oxydatifs et des maladies :

*Alzheimer :

La pathogénèse de maladie d'Alzheimer (MA) implique une neurodégénérescence suite au dépôt de plaque β - amyloïde (AB) et d'enchevêtrement neurofibrillaire dans le cerveau. Le

stress oxydatif (SO) endommage de manière irréversible les biomolécules cellulaires et perturbe les fonctions neuronales (Yuan et al., 2014)

***Diabète :**

L'auto oxydation du glucose provoque une modification de l'équilibre redox, une diminution des antioxydants de faible poids moléculaire comme le GSH, la vitamine E, la SOD et la CAT. De plus, une glycémie élevée inhibe la transduction du signal de l'insuline, l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline et inhibe des événements en aval de la phosphorylation comme le transport du glucose, l'activation des kinases et empêche la translocation des Glut (Pasupuleti et al., 2020).

***Athérosclérose :**

Est une maladie inflammatoire progressive caractérisée par l'interaction des cellules immunitaires et endothéliales et médiée par des molécules d'adhésions à la surface de l'endothélium vasculaire entraînant la libération des médiateurs pro inflammatoires.

Le déséquilibre entre la génération des ROS en excès et les mécanismes antioxydants entraîne une augmentation du stress oxydatif par la formation des lipoprotéines de basse densité oxydées athérogènes (OX-LDL), déterminant majeur de l'athérogénèse (Kibe et al., 2020).

3. Les conséquences du stress oxydatif

Les radicaux libres causent des dommages aux macromolécules biologiques : protéines, lipides, acide nucléique et glucides (Lowe et al., 2019).

3.1 Oxydation des protéines :

Les protéines représentent une large cible pour les radicaux libres générés dans le stress normal ou oxydatif. Plusieurs résidus d'acide aminés peuvent subir des modifications oxydatives, y compris l'oxydation des résidus contenant du soufre, l'hydroxylation des groupes aromatiques et aliphatiques, conversion de certains acide aminés et résidus carbonyles (Stadtman, 2006 ; Davies, 2016).

3.2 Peroxydation des lipides :

Les premières cibles des ROS sont des lipides, notamment ceux présents dans sur membranes cellulaires et subcellulaires. Les membranes riches en acides gras polyinsaturés (AGPI) sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degré élevé d'insaturation, ce mécanisme en chaîne d'oxydation des acides gras membranaires conduit à la formation d'hydroperoxyde (ROOH) instable, responsable de la diminution de la fluidité membranaire, une altération du fonctionnement des membranes, des dépôts des lipides oxydés dans les vaisseaux ce qui provoque de nombreuses pathologies et génère des dérivés de la carcinogénèse (Mucha et al., 2021).

3.3 Oxydation d'ADN :

Les dommages de l'acide désoxyribonucléique (ADN) peuvent être causés par les ROS.

L'ADN est la cible des radicaux hydroxyles ($^{\circ}\text{OH}$) dont la réaction de Fenton est la principale source de la formation de radical ($^{\circ}\text{OH}$) (Jena, 2012).

Les lésions oxydatives de l'ADN peuvent bloquées la réplication et la transcription de l'ADN, ou elles peuvent induire des mutations, les bases de l'ADN sont en effet très sensibles aux ROS qui induisent la formation de nombreux dérivés par addition, oxydation ou fragmentation. La guanine (G) est la base la plus fréquemment oxydée, en conséquence la 8-oxo-7,8dihydro-2'-désoxyguanosine est la lésion oxydative de l'ADN (Bokhari et Sharma, 2019).

4. Systèmes des antioxydants

Les antioxydants sont des composés qui aident à protéger les organes cellulaires des dommages oxydatifs causés par les radicaux libres. Il existe des antioxydants endogènes (produits dans le corps) ou exogènes(alimentaires). Les antioxydants peuvent également être classés comme enzymatiques (éliminant catalytiquement les RL) ou non enzymatiques (Higgins et al., 2020). Les antioxydants protègent contre le stress oxydatif en inactivant les radicaux libres nocifs (Higgins et al., 2020).

4.1 Les antioxydants enzymatiques

❖ Les superoxydes dismutases (SOD) :

La SOD est la première ligne de défense de l'organisme contre les ROS, elle a besoin des cofacteurs (Zn, Cu et Mn) (Begum et al., 2021).

Les SOD sont responsables de la dismutation de $\text{O}_2^{\circ-}$ en oxygène moléculaire et en peroxyde d'hydrogène (Figure 9). Il existe trois isoenzymes de la SOD, à savoir la SOD dimère cytosoliques Cu, Zn, la SOD mitochondriale contenant le manganèse Mn SOD et la SOD extracellulaire tétramérique Cu, Zn (Damiano et al., 2019).

❖ La catalase (CAT) :

Et une enzyme antioxydante qui joue un rôle essentiel dans la transformation du H_2O_2 en H_2O et O_2 . Contrairement à la GPX cette enzyme est abondante dans le foie et globule rouge. Elle se trouve préférentiellement dans les peroxysomes et en plus faible quantité dans le cytosol (Kowlurn, Mishra, 2018).

❖ La glutathion peroxydase (GPX) :

La glutathion peroxydase est une enzyme antioxydante intracellulaire qui réduit le peroxyde d'hydrogène en eau pour limiter son effet nocif (Ribeiro et al.,2017).

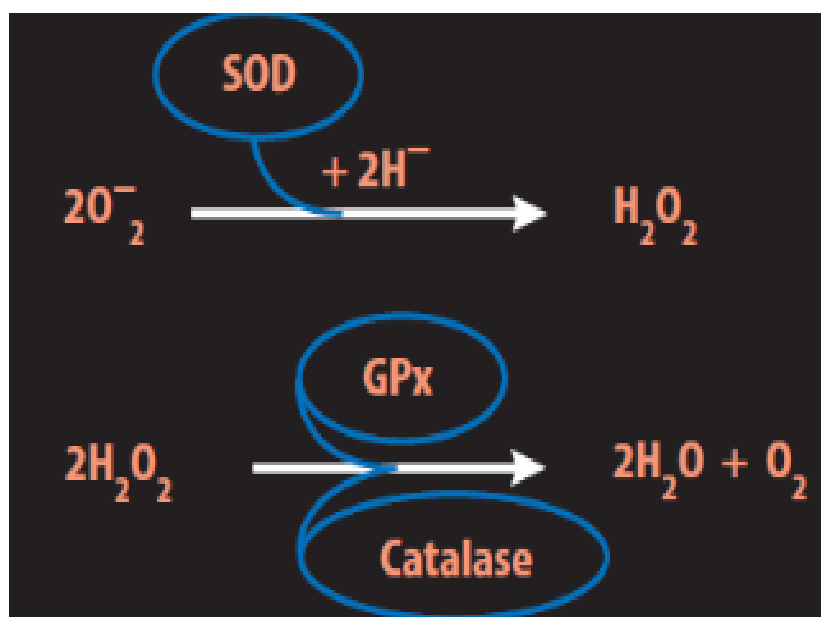


Figure 9 : Rôle des enzymes antioxydantes dans le processus d'inactivation de l'ion superoxyde (JoannyMenvielle-Bourg, 2005).

❖ **La glutathion réductase (GR) :**

La glutathion réductase est une enzyme antioxydante qui a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons. Elle est présente dans le cytosol et dans la mitochondrie (Li et al., 2020).

4.2 Les antioxydants non enzymatiques : les antioxydants exogènes sont retrouvés dans les aliments tels que les fruits et légumes ou dans les compléments alimentaires. Ils comprennent la vitamine A, E, C, les polyphénols et certains minéraux (Zinc, Manganèse, Cuivre, Sélénium) (Higgins et al., 2020).

4.2.1 Les vitamines et polyphénols

➤ **Vitamine E**

La vitamine E (α -tocophérol) est une vitamine liposoluble qui lutte contre le stress oxydant. Elle se fixe aux membranes et peut ainsi séquestrer les radicaux libres en empêchant la propagation des réactions de la peroxydation lipidique (Figure 10) (Lloret et al., 2019).

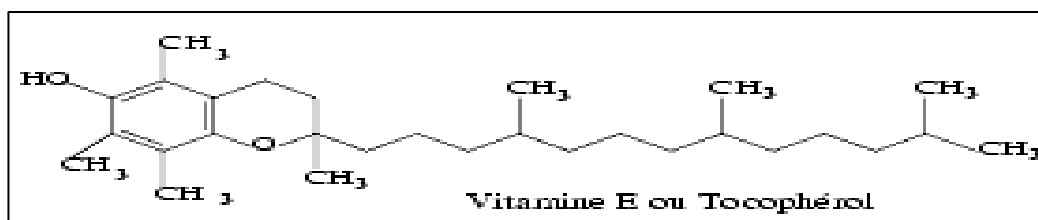


Figure 10 : Structure chimique de l'alpha-tocophérol ou vitamine E (Flora et al., 2008).

➤ Vitamine C

Est une vitamine hydrosoluble qui protège les composants cellulaires contre les RL qui se forment couramment au cours du métabolisme cellulaire. La dose quotidienne recommandée de la vitamine C est de 75mg pour les femmes et 90mg pour les hommes. Une alimentation adéquate et équilibrée en fournit (Figure 11) (Baranska et al., 2020).

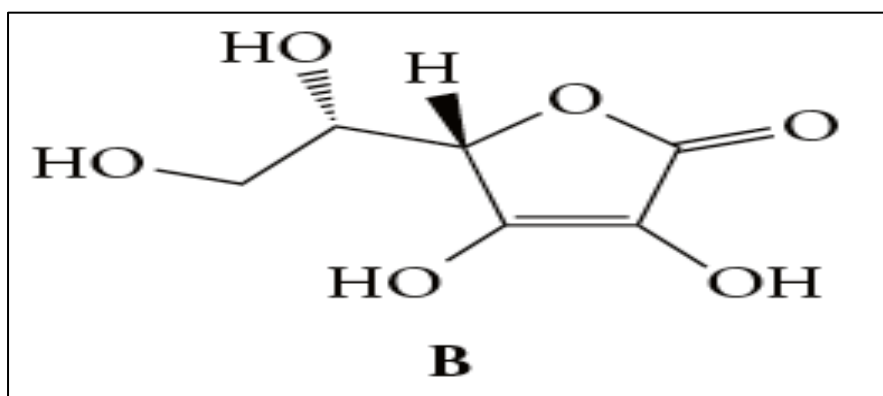


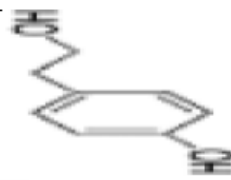
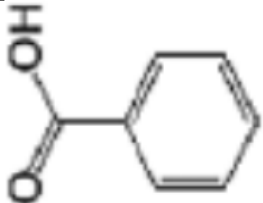
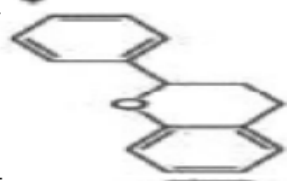
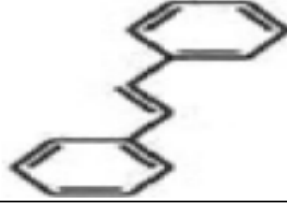
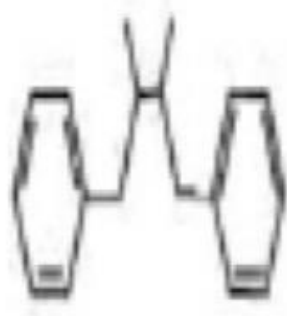
Figure 11 : Acide ascorbique (Martini et Seiller, 2006).

➤ Polyphénol

Les polyphénols sont des antioxydants naturels présents dans l'alimentation (Tableau 3). L'activité antioxydante des polyphénols est liée à leurs propriétés de chélation des ions métalliques et de capteur de radicaux libres. Les polyphénols peuvent également se comporter comme des pro-oxydants à forte dose ou en présence d'ions métalliques, entraînant ainsi une oxydation de l'ADN (Mattera et al., 2017).

Tableau 3 : Les groupes des polyphénols et les principaux mécanismes d'action (Finicelli et al., 2019).

Note :(↓): diminuer; (↑): augmenter.

Les groupes des polyphénols	Structure chimique de base	Mécanismes d'action
Acides phénoliques		(↓) Inflammation et stress oxydatif ; oxydation des lipides ; Dysfonctionnement endothélial.
Flavonoïdes		(↓) Inflammation et stress oxydatif ; oxydation des lipides ; Accumulation de lipides intracellulaires ; le dysfonctionnement endothélial ; résistance à l'insuline.
Stilbènes		(↑) Contrôle de la glycémie.
Lignanes		(↓) Inflammation ; stockage des graisses et poids corporel ; oxydation des lipides ; Dysfonctionnement endothélial.
Autres		(↑) Biogenèse et fonctionnalité mitochondriales. (↓) Inflammation ; accumulation de lipides intracellulaires. (↓) Inflammation ; oxydation des lipides ; lipide intracellulaire Accumulation ; le dysfonctionnement endothélial ; résistance à l'insuline (↑) Contrôle de la glycémie ; résistance à l'insuline ; biogenèse mitochondriale et fonctionnalité.

4.2.2 Les minéraux

* Sélénium (Se)

Est un oligo-élément qui remplit des fonctions importantes de l'organisme. C'est un antioxydant très puissant qui joue un rôle très important contre le cancer et la dépollution de l'environnement (Kielczykowska et al., 2018).

***Zinc (Zn)**

Est un oligoélément essentiel pour la santé humaine et possède des fonctions antioxydantes et anti-inflammatoires. La supplémentation en zinc peut réduire le risque d'athérosclérose et protège contre l'infarctus du myocarde. Le zinc est un des cofacteurs de la SOD cytosolique (Choi et al., 2018).

***Manganèse (Mn)**

Est un métal essentiel car il est nécessaire pour le bon fonctionnement immunitaire. Il est important pour la régulation de la glycémie et de l'homéostasie cellulaire. Il lutte contre les RL, c'est un cofacteur de la SOD mitochondriale (Aschner et Erikson, 2017).

***Fer (Fe)**

Est un oligo-élément de catalase (Aschner et Erikson, 2017).

***Cuivre (Cu)**

Est un cofacteur de la SOD cytosolique (Aschner et Erikson, 2017).

4.2.3 Glutathion

Est un tripeptide contenant du glutamate, de la cystéine et de la glycine. Il existe principalement sous forme réduit GSH et oxydé (disulfure de glutathion GSSG). Le GSH est retrouvé principalement dans le cytosol et joue un rôle très important dans l'activité cellulaire et l'élimination des RL (Lv et al., 2019).

5. Les marqueurs du stress oxydatif (SO)

5.1 Les marqueurs d'oxydation des lipides

MDA, les hydroperoxydes lipidiques, les diènes conjugués, les isoprostanes (Nakai et Tsuruta, 2021).

5.2 Les marqueurs d'oxydation des protéines

Les protéines carbonylées, les produits avancés d'oxydation des protéines (Nakai et Tsuruta, 2021).

5.3 Les marqueurs d'oxydation d'ADN

8 hydroxy 2' desoxy-guanosine (Nakai et Tsuruta, 2021).

6. Les maladies liées au stress oxydant

Le stress oxydatif est largement impliqué dans le développement des maladies cardiovasculaires, neurovégétatives (Alzheimer...), cancer (de la prostate, sein, vessie...),

inflammation, diabète, l'obésité, et de nombreuse autre maladie (Figure 12)(Begumet al., 2021).

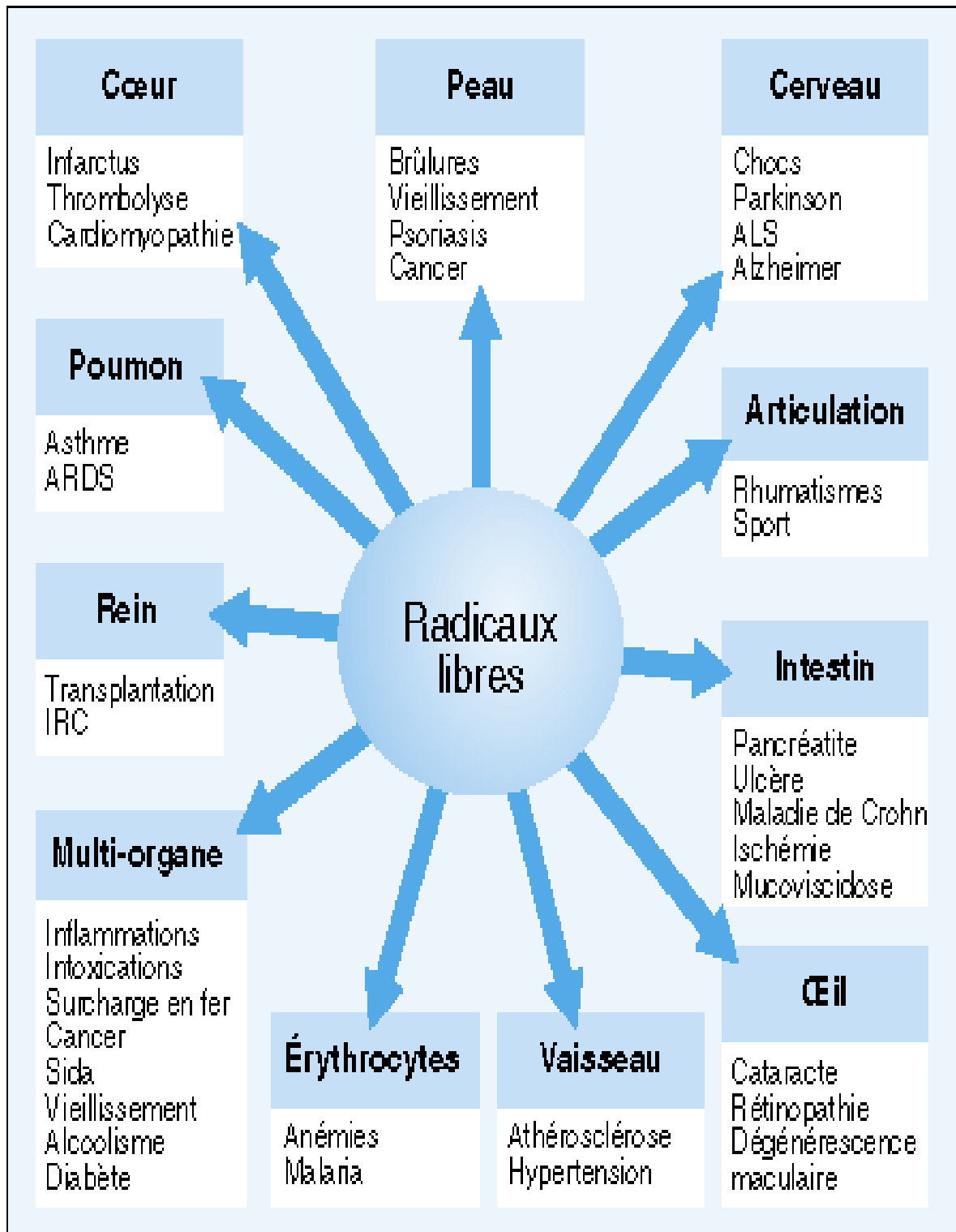


Figure 12 : Principales circonstances pathologiques s'accompagnant un stress oxydant (Favier,1997).

Chapitre 3 : Relation entre
stress oxydant, obésité et
troubles métaboliques chez
les adultes

1/La relation entre stress oxydant et l'obésité chez l'adulte

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre les pro-oxydants et les systèmes des antioxydants (Jakubiak et al., 2021). Les espèces réactives de l'oxygène (ROS), les molécules radicalaires et non radicalaires ont un rôle causal dans le développement de l'obésité en stimulant le dépôt des tissus adipeux, en altérant les facteurs de régulation de l'activité mitochondriale par la modification des concentrations des médiateurs de l'inflammation, en favorisant la lipogenèse et en stimulant la différenciation des pré adipocytes en adipocytes matures (Figure 13) (Savini et al., 2013 ; Pérez-Torres et al., 2021). Les facteurs qui contribuent au stress oxydatif dans l'obésité sont la génération anormale des ROS, l'hyperleptinémie, le dysfonctionnement tissulaire, un faible taux des antioxydants (Savini et al., 2013). Les ROS affectent diverses structures cellulaires et oxydent les lipides, les protéines et les acides nucléiques, ce qui peut entraîner un dysfonctionnement cellulaire et un développement des troubles métaboliques (Figure 13) (Hosseinian et Hasanzadeh, 2021).

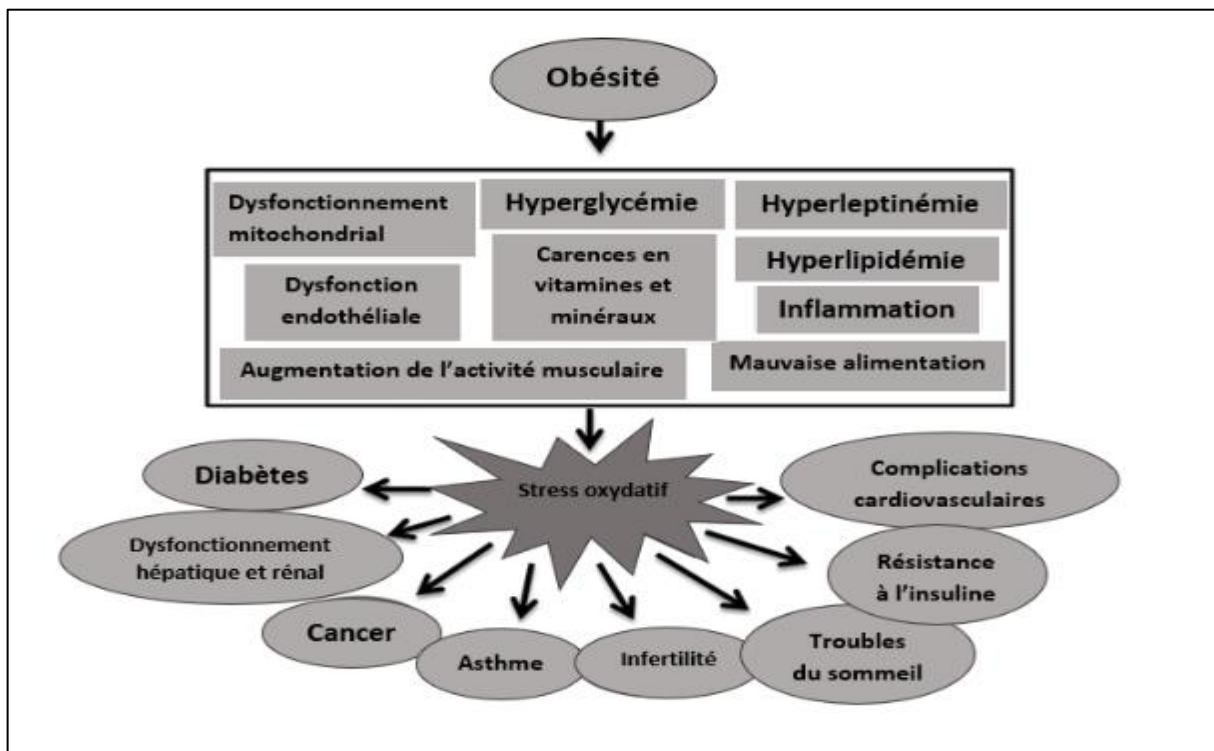


Figure13 : Condition générant un stress oxydatif dans la pathogenèse de l'obésité et rôle du stress oxydatif dans le développement des risques pour la santé associée à l'obésité (Manna et Jain, 2015).

Au cours de l'obésité, l'hypertrophie des adipocytes favorise le développement du syndrome métabolique et l'inflammation chronique par l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires ou adipocytokines et des chimiokines (Figure 14) (Bonfont-Rousselot, 2014 ; Nagalingam

et al., 2021). Ces adipocytokines contribuent à une résistance à l'insuline et à la génération du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) et de l'interleukine 6 (IL-6) (Engin,2017).

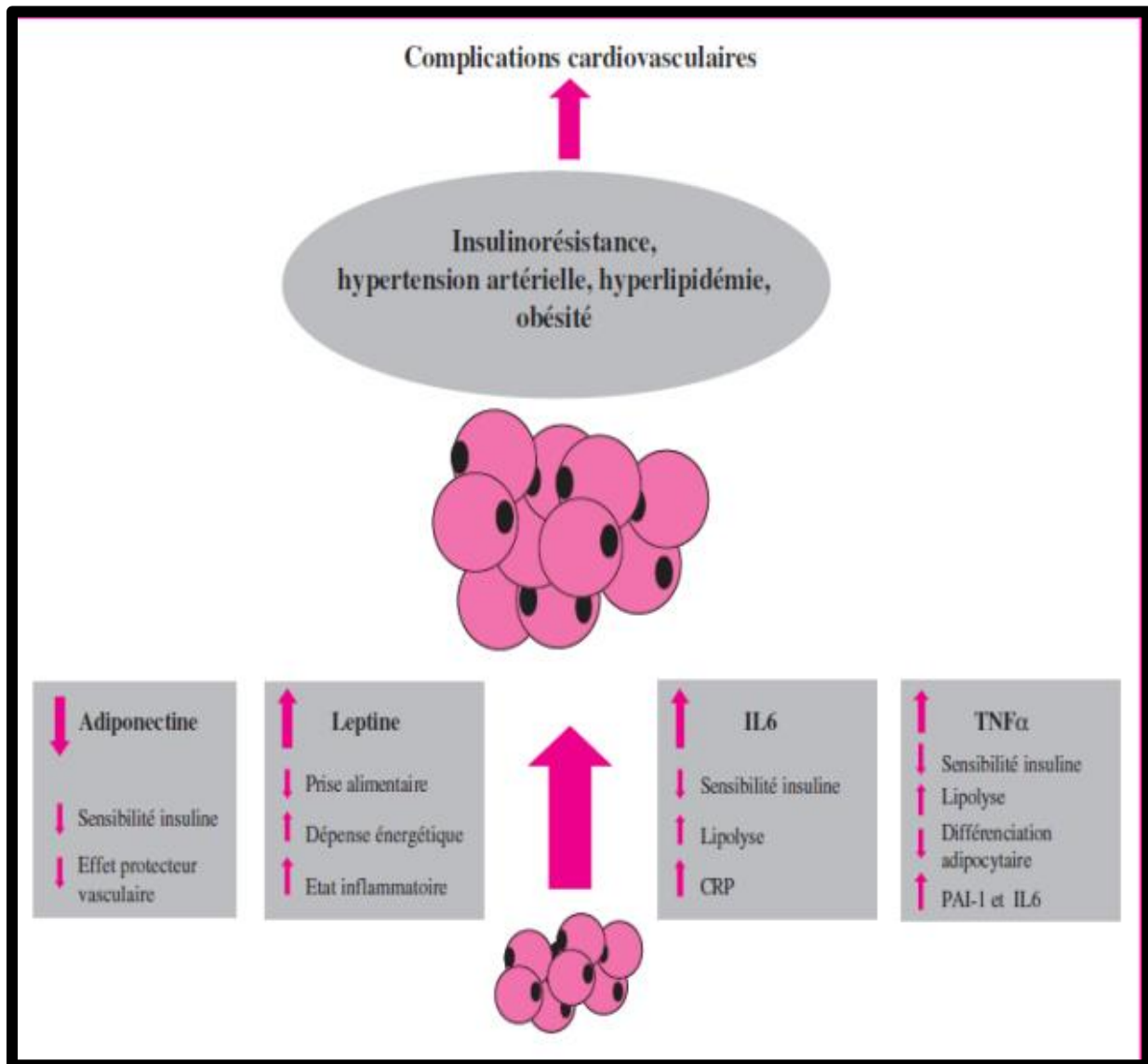


Figure 14 : Le développement du tissu adipeux s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion d'adipokine pro-inflammatoire qui peuvent participer aux complications de l'obésité (Fruhbeck et al., 2001).

La leptine est une hormone circulante, dérivée des adipocytes avec effets endocrines et paracrines. L'hyperleptinémie associée à l'obésité aggrave la fonctionnalité de HDL et augmente le stress oxydant en activant des mastocytes, des lymphocytes T et aussi le système nerveux central (Groo-cruces et al., 2021).

L'obésité induit un stockage anormal des lipides dans les muscles. Cette accumulation excessive a été associée au développement de la résistance de l'insuline des cellules musculaires qui provoque des complications diabétiques chez le sujet obèse (Figure 15) (Barbagallo et al., 2021 ; Magdaleng Pineau et al., 2021).

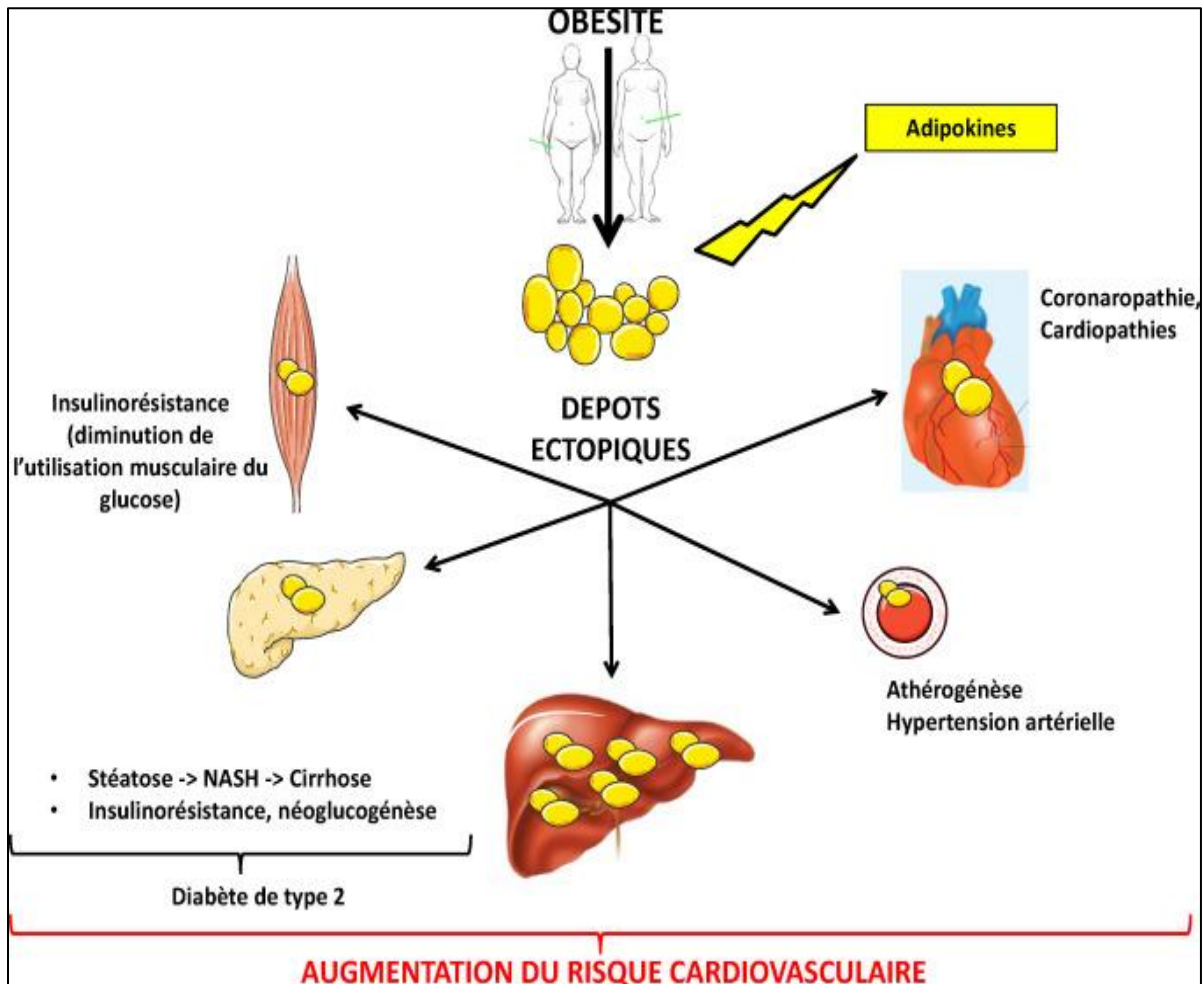


Figure 15 : La physiopathologie de l'obésité (Faucher et Poitou, 2016).

2/ Les troubles métaboliques chez l'adulte

L'obésité est un problème de santé mondial car elle est associée à des perturbations métaboliques qui provoquent le stress oxydant et un dysfonctionnement des tissus. En effet,

l'excès pondéral augmente la probabilité de diverses maladies tels que les maladies cardiaques, la dyslipidémie, les cancers, le DT2, l'inflammation, l'arthrose, ... **(Landrier et al., 2019)**.

❖ **L'obésité et les maladies cardiovasculaires**

L'obésité est un problème de santé et est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire par le biais de facteurs de risque comme l'augmentation des triglycérides plasmatiques, l'hypercholestérolémie des LDL, l'hypocholestérolémie des HDL, l'élévation des taux de la glycémie et de l'insuline et le développement de l'hypertension artérielle **(Klop et al., 2013)**.

Cette pathologie provoque des modifications structurelles et fonctionnelles du cœur en induisant l'insuffisance cardiaque. La structure myocardique altérée augmente le risque de fibrillation auriculaire et de la nécrose cardiaque, des maladies coronariennes et des arythmies **(Csige et al., 2018 ; Rychter et al., 2020)**.

➤ **L'obésité et diabète de type 2**

L'obésité est un facteur de risque modifiable clé pour le développement du diabète. 90% des adultes atteints de DT2 ont un surpoids ou sont obèses. L'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 et l'expansion mondiale du surpoids et de l'obésité sont intrinsèquement liées. La physiopathologie du DT2 est caractérisée par une accumulation excessive de graisse ectopique dans le foie et le pancréas, se manifestant éventuellement par une résistance à l'insuline dans ces tissus et un dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques qui conduit finalement à une hyperglycémie et une résistance à l'insuline **(Qaddoumi et al., 2020 ; Grant et al., 2021)**.

➤ **L'obésité et Cancer**

L'obésité est un problème de santé publique croissant qui affecte 35% des adultes (Figure 16). L'obésité augmente le risque de développement des cancers des seins, du foie, du pancréas, de la prostate et des ovaires. La progression des pathologies cancéreuses est médiée via une dérégulation des adipocytokines, une production accrue de leptine oncogène et une diminution des adiponectines **(Parida et al., 2019)**.

Le lien entre l'obésité et le cancer est interprété par des altérations métaboliques notamment : la résistance à l'insuline due à des niveaux élevés d'insuline et de facteur de croissance analogue à l'insuline, l'augmentation des lipides et des altérations de la signalisation des lipides. Et aussi le stress oxydatif entraînant des dommages de l'ADN en raison de l'échec des mécanismes de réparation des lésions de l'ADN ce qui entraîne une instabilité génétique et un risque accru de cancer **(Kompella et Vasquez, 2019)**.

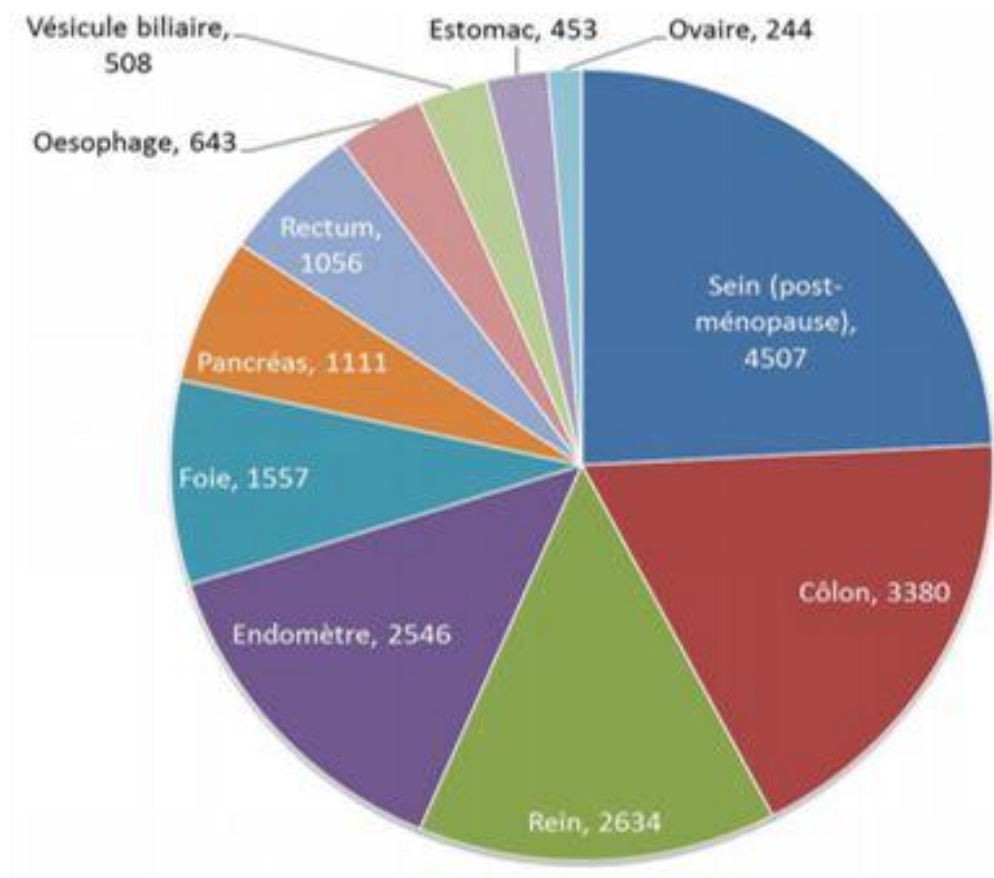


Figure 16 : Nombre de cancers attribuables au surpoids et à l'obésité en France en 2015 chez les hommes et les femmes (Lauby-Secretan et al., 2019).

****L'obésité et cancer du foie***

L'obésité est associée à un risque de la cancérogenèse en particulier le carcinome hépatocellulaire (CHC). Le cancer du foie est le sixième cancer le plus fréquent chez les femmes et le quatrième chez les hommes. Le foie est un organe régulateur de l'accumulation des lipides et de glucose. L'accumulation de graisse peut entraîner un dysfonctionnement hépatique car le foie synthétise des triglycérides mais ne parvient pas à les exporter. Par conséquent, ils s'accumulent dans les hépatocytes entraînant une hépatostéatose (Rajesh et Sarkar, 2021).

****L'obésité et cancer du pancréas***

Le cancer du pancréas est actuellement la troisième cause de décès après les cancers pulmonaires et colorectaux. L'augmentation de la graisse viscérale y compris la graisse intra-pancréatique et péri-pancréatique provoque un état inflammatoire systémique et locale et une production des cytokines pro-inflammatoires capables de recruter des cellules immunitaires

dans le pancréas et de déterminer une accélération de la croissance tumorale (**Cascetta et al., 2018**).

➤ L'obésité et l'athérosclérose

L'obésité est le trouble nutritionnel le plus répandu dans le monde et est associée à la dyslipidémie et aux maladies cardiovasculaires athérosclérotiques. L'athérosclérose est une maladie dans laquelle des dépôts de plaque grasseuse s'accumulent à l'intérieur des artères (Figure 17). Cette maladie entraîne une morbidité et une mortalité substantielle. Le processus pathologique de l'athérosclérose implique des infiltrations des cellules inflammatoires, la formation des cellules spumeuses et la formation des plaques (**Xu et al., 2018**).

L'obésité est un facteur de risque de l'athérosclérose qui accélère la progression de la maladie par divers mécanismes tels que des profils lipidiques anormaux, l'inflammation systématique, l'augmentation de la pression artérielle et l'hyperglycémie (**Zhong et al., 2017**).

La dominance des mécanismes pro-oxydants et pro-inflammatoires déclenche la résistance d'insuline et favorise la progression de l'athérosclérose. La majorité des adipokines sécrétées par le tissu adipeux blanc favorisent le processus athérosclérotique, la sécrétion des adipokines et une diminution de l'activité de la paraoxonase-1 (**Fülöp et al., 2016**).

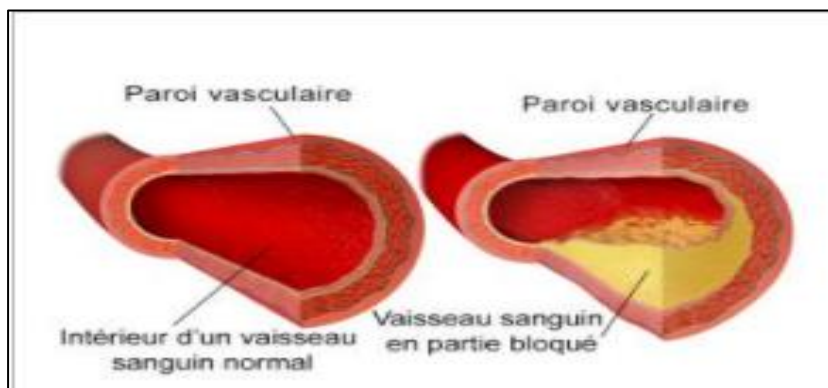


Figure 17 : Vaisseau sanguin normal et vaisseau sanguin partiellement obstrué (**Thanassoulis et Afshar, 2019**).

➤ L'obésité et dyslipidémie

La dyslipidémie est une complication inévitable de l'obésité. Elle provoque aussi le syndrome métabolique, la stéatohépatite non alcoolique, la maladie coronarienne, la pancréatite, la maladie cérébrovasculaire, ... (**Sundaram et al., 2019**). L'obésité est intimement associée à la dyslipidémie qui est principalement due aux effets de la résistance à l'insuline et des adipokines pro-inflammatoires. La dyslipidémie associée à l'obésité consiste en une augmentation des triglycérides et des acides gras libres (AGL) et une

diminution du HDLc normal ou légèrement augmenté avec des petits LDL denses, la concentration d'apolipoprotéine B peut également augmenter en raison d'une production excessive d'apo B dans le foie contenant des lipoprotéines (**Klop et al., 2013**). La dyslipidémie se caractérise par la survenue d'une hypertriglycéridémie due à l'accumulation des TG dans le foie qui entraîne l'inhibition de la lipolyse des chylomicrons et aussi une augmentation des échanges d'ester de cholestérol et TG entre VLDL, LDL et HDL via la protéine de transfert des esters de cholestérol (**Khutami et al., 2022**).

➤ **L'obésité et syndrome métabolique**

Le syndrome métabolique (syndrome X) est un groupe de facteurs de risque cardiométabolique (**Bovolini et al., 2021**). Il est associé à l'obésité abdominale, aux troubles des lipides sanguins, à l'inflammation, à la résistance à l'insuline, à la pression artérielle et d'un faible taux de HDL. La prévalence moyenne du syndromes métaboliques est de 31% est associé à une multiplication par le risque de maladies coronariennes et aussi cérébrovasculaires (**Engin, 2017**).

➤ **L'obésité et hypertension artérielle**

Les mécanismes possibles reliant l'obésité à l'hypertension comprennent les facteurs nutritionnels, les dysfonctionnements métaboliques endothéliaux et vasculaires, le déséquilibre neuroendocrinien, la rétention de sodium et l'hyper filtration glomérulaire. Le tissu adipeux viscéral devient également résistant à l'insuline et à leptine et est le siège d'une sécrétion altérée de molécules et des hormones tels que le TNF et les IL-6 aggravant les maladies cardiovasculaires liée à l'obésité. L'accumulation de preuves indique également que le microbiome intestinal est important pour moduler ces mécanismes. L'acides urique et l'activité altérée de l'incrétine ou de la dipeptidyl peptidase-4 contribuent au développement de l'hypertension dans l'obésité (**Fantin et al., 2019**). La physiopathologie de l'hypertension liée à l'obésité est spécifiquement associée aux femmes pré-ménopausées atteintes d'obésité et de diabète de type 2 qui sont à haut risque d'athérosclérose et de dysfonctionnement endothélial (**Landsberg et al., 2013**).

Les troubles endocrines associés à l'obésité

1*L'obésité et les hormones thyroïdiennes (HT)

L'obésité peut affecter la fonction thyroïdienne et la libération des hormones gonadotrophines et elle peut augmenter les niveaux de cortisol. L'hyperinsulinisme, la modification de la structure et de la fonction de la glande thyroïdes et le dysfonctionnement du tissus adipeux sont

des facteurs responsables des variations de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes (**Fu et al., 2021**).

2*L'obésité et l'hormone de croissance (GH)

L'hormone de croissance est un polypeptide sécrété par les cellules somatotropes d'hypophyse antérieure (**Gabreanu, 2018**). Le taux de la GH est bas au cours de l'obésité et s'accompagne d'une diminution de la réponse de la GH à de nombreux stimuli comme l'hypoglycémie insulino-induite. Le déficit en hormone de croissance chez l'adulte est caractérisé par des anomalies métaboliques associées à une altération de la qualité de vie et à une mortalité accrue. La GH est un analogue à l'insuline TGF-I. L'augmentation des somatomédines (IGF par le foie) liée à l'hyperinsulinisme freine par Feed-Back négatif l'axe hypothalamo-hypophysaire et explique la réduction de la production de GH (**Takahashi, 2017**).

3*L'obésité et les corticosurrénales

Le cortisol est une hormone régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien. Il joue un rôle important dans le métabolisme des lipides et de glucose. L'exposition à un facteur de stressant entraîne une hypersécrétion de cortisol et favorise l'accumulation de graisse et donc provoque l'obésité. En présence de l'insuline, le cortisol favorise la rétention des TG et une augmentation de la graisse abdominale (**Jackson et al., 2017**).

*Analyse des
articles*

Article 1

Oxidative stress in association with metabolic health and obesity in young adults.

Jakubiak GK, Osadnik K, Lejawa M, Kasperczyk S, Osadnik T, Pawlas N (2021). Oxidative medicine and cellular longevity. doi: 10.1155/2021/9987352.

Objectif de la recherche

Le but de cette étude était d'analyser l'association et la corrélation des paramètres anthropométriques et biochimiques avec le stress oxydatif chez les jeunes adultes en bonne santé témoins et obèses avec ou sans troubles métaboliques.

Matériels et méthodes

Une étude cas-témoins a été réalisée auprès des personnes âgées de 18 à 36 ans sans antécédents de maladies chroniques ayant ou non une obésité. Parmi les participants à l'étude 208 personnes (49,29%) étaient des descendants de personnes atteintes de coronaropathie confirmée par angiographie (avec 98 hommes et 110 femmes).

Le groupe des obèses (n=422) a été divisé en deux sous-groupes : les personnes obèses métaboliquement sains (MHO) (n=19, avec 7 femmes et 9 hommes) et les personnes obèses métaboliquement malsains (MUO) (n=61, avec 19 femmes et 42 hommes). Le groupe témoin a été constitué de personnes de poids normal sans syndrome métabolique (n=345).

La numération sanguine complète, les dosages biochimiques de l'acide urique, le glucose, le cholestérol total et celui des LDL et HDL, les triglycérides ont été déterminés par des kits biochimiques.

La capacité antioxydante totale (TAC) a été déterminée par la méthode colorimétrique de Erel. (2004) utilisant les ions 2,2'-azinobis-3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonate qui changent de couleur à 660nm.

*La concentration sérique des groupes thiols (SH) a été mesurée selon la méthode de Koster et al. (1986). Le 5,5'-dithiobis (acide 2-nitrobenzoïque) (DTNB) est réduit par des composés contenant des groupes thiols, donnant un dérivé anionique de couleur jaune, le 5-thiol-2-nitrobenzionate qui absorbe à une longueur d'onde de 412 nm.

*La concentration sérique de malondialdéhyde (MDA) a été mesurée par fluorimétrie selon Ohkawa et al. (1979).

*La concentration sérique de céruloplasmine (CER) a été déterminée par la méthodologie décrite par Richterich. (1971).

*Les hydroperoxydes lipidiques (LPH) ont été dosés selon la méthodologie développée par Södergren et al. (1998).

*La concentration de la lipofuscine (LPS) dans les érythrocytes a été mesurée selon Jain. (1985).

*L'activité de la superoxyde dismutase (SOD) a été mesurée selon la méthode de Oyanagui. (1984).

Résultats

Des différences significatives entre les patients obèses métaboliquement malsains et les patients de poids normal ainsi qu'entre les femmes et les hommes ont été observées dans les paramètres biochimiques et les marqueurs oxydatifs.

Dans ensemble du groupe de participants des augmentations des activités de TOS, OSI et de la SOD ainsi que dans les concentrations de la LPS, de la céruloplasmine sont notées chez les obèses et une diminution de la concentration du groupe thiol a été observée chez les femmes par rapport aux hommes. Le TAC était réduit chez les hommes et les femmes obèses par rapport aux témoins.

Chez les hommes, la LPH dans MUO a été plus élevée que MHNW, LPS dans MHNW plus élevée que les MHO, l'activité de la CuZn SOD a été plus élevée chez MHNW.

Chez les femmes le TAC était plus élevé dans le groupe MUO et plus faible que MHNW et SOD était plus élevée dans MHNW que dans MUO.

Chez hommes, une corrélation négative a été observée entre l'âge et les paramètres suivants : TAC, SOD, CuZnSOD.

Chez les femmes, une corrélation négative significative a été remarquée entre âge et l'activité de la CuZnSOD. L'âge a été positivement corrélé avec la TAC et LPS.

Article 2:

Selenium status and oxidative stress in obese.

R Soares de Oliveira A, Climaco Cruz KJ, Beatriz Silva Morais J, Rocha Dos Santos L, Rodrigues de Sousa Melo S, Fontenelle LC, Santos de Sousa G, Soraya Costa Maia C, Oliveira Duarte de Araujo C, Leal Mendes I, Simeone Henriques G, Costa Silva V, Nascimento Marriero D (2021). European Society for Clinical Investigation Journal foundation. 51(9):13538.

Objectif de la recherche :

L'étude vise à déterminer les interrelations entre l'adiposité, le statut en sélénium et stress oxydatif chez les femmes obèses pré ménopausées.

Matériels et les méthodes :

Il s'agit d'une étude transversale portant sur 139 femmes pré ménopausées âgées entre 20 et 50 ans. L'étude est divisée en deux groupes de femmes, un groupe des cas formé de 63 femmes

obèses ayant un indice de masse corporelle $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$ et l'autre groupe témoin est constitué de 76 femmes ayant un poids normal et ont un IMC entre $18,5 \text{ Kg/m}^2$ et $24,9 \text{ Kg/m}^2$.

Les substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique sont déterminées par des kits biochimiques.

L'activité érythrocytaire de la glutathion peroxydase est déterminée en utilisant un analyseur automatique et par le kit de Ransel.

Les taux de sélénium plasmatiques, érythrocytaires et urinaires ont été déterminés à l'aide de la spectrométrie d'émission optique à couplage inductif.

Résultats

Les femmes obèses avaient une carence en sélénium caractérisée par une réduction des concentrations plasmatiques et érythrocytaires ($P < 0,001$). L'excrétion urinaire de sélénium était plus élevée dans le groupe de cas par rapport au groupe témoin ($P < 0,001$). Les valeurs des indices d'adiposité et les concentrations plasmatiques de substances réactives à l'acide thiobarbiturique étaient significativement élevées chez les femmes obèses ($P < 0,001$). Il y avait une association significative entre les indices d'adiposité et le statut en sélénium ($P < 0,001$), et entre le sélénium érythrocytaire et l'activité glutathion peroxydase érythrocytaire ($P < 0,001$).

Article 3

Evaluation of oxidative stress levels in obesity and diabetes by the free oxygen radical test and free oxygen radical defence assays and correlation with anthropometric and laboratory parameters.

Găman MA, Epîngeac ME, Diaconu CC, Găman AM (2020). World Journal of Diabetes. 11(5):193-201.

Objectif de la recherche

Dans la présente étude le but était d'évaluer les niveaux de stress oxydatif chez les sujets obèses non diabétiques et obèses diabétiques et identifier les corrélations possibles entre les paramètres biochimiques, anthropométriques et oxydatifs.

Matériels et méthodes

Population étudiée

102 sujets obèses ont été recrutés dans plusieurs cliniques externes de Craiova est une ville de sud-ouest de la Roumanie pour être inclus dans le groupe d'étude. Les patients ont été classés comme obèses et stratifiés en classes d'obésité conformément à la définition de l'obésité de l'OMS. Le DT2 a été diagnostiqué et trente personnes en bonne santé ont été sélectionnées pour le groupe des témoins.

La population étudiée comprenait 33 patients obèses diagnostiqués avec un DT2 et 69 patients obèses sans DT2.

Méthodes utilisées

Le stress oxydatif chez les patients atteints de DT2 et d'obésité a été évalué à partir d'une seule goutte de sang capillaire à l'aide d'analyseur CR3000 qui utilise deux tests colorimétriques.

*Le test des radicaux libres d'oxygène (FORT) reflète les niveaux de ROS dans le sang.

* Le test de défense contre les radicaux libres d'oxygène (FORD) a été utilisé pour mesurer les niveaux des antioxydants.

Analyse statistique

Les variables catégorielles ont été comparées à l'aide du test exact de Fisher. Les variables continues ont été comparées à l'aide de tests t pour échantillons indépendants.

Résultats

Les patients obèses avaient un IMC, un tour de taille (WC), une glycémie (FPG), un cholestérol total (TC), le LDL-c, les triglycérides (TG), l'acide urique (UA) plus élevés et un HDL-c inférieur que les témoins.

Les résultats ont démontré que les niveaux de FORT étaient plus élevés chez les obèses ($3,04 \pm 0,36$ mmol / $\text{LH}_2 \text{O}_2$) par rapport aux témoins ($2,03 \pm 0,14$ mmol / $\text{LH}_2 \text{O}_2$) ($P < 0,0001$). Les taux de FORD étaient plus faibles chez les obèses ($1,27 \pm 0,13$ mmol / L Trolox) par rapport aux témoins ($1,87 \pm 1,20$ mmol / L Trolox) ($P = 0,0072$).

Les sujets diabétiques obèses étaient plus âgés, et avaient un FPG plus élevé et un HDL-c plus bas. Chez les patients obèses diabétiques le taux de FORT a été plus élevé ($3,16 \pm 0,39$ mmol / $\text{LH}_2 \text{O}_2$) par rapport aux obèses non diabétiques ($2,99 \pm 0,33$ mmol / $\text{LH}_2 \text{O}_2$) ($P = 0,0233$).

Chez les sujets obèses, les valeurs de FORT étaient positivement corrélées avec l'indice de masse corporelle, le tour de taille, la glycémie à jeun, cholestérol total et acide urique). Les valeurs FORD étaient corrélées négativement avec l'IMC, le WC, le FPG, le TC et l'acide urique. Chez les sujets diabétiques obèses, les valeurs de FORT étaient positivement corrélées avec l'IMC ($r = 0,49$, $P = 0,0034$) et le TC ($r = 0,54$, $P = 0,0217$). Les valeurs de FORD étaient négativement associées à l'IMC ($r = -0,54$, $P = 0,0217$) et au TC ($r = -0,58$, $P = 0,0121$).

Article 4

Obesity and age-related changes in markers of oxidative stress and inflammation across four generations.

Hulsegge G, Herber-Gast G-C, Spijkerman A, Susan H, Picavet J, Van der Schouw YT, Bakkar SJ, Gansevoort RT, ET Dollé M, Smit HA, Verschuren WMM (2016). The obesity society. <https://doi.org/10.1002/oby.21515.1389-1396>.

Objectif de la recherche

Le but de cette étude était d'étudier les paramètres rédox et inflammatoires chez les obèses les et d'examiner les changements de ces marqueurs en fonction de l'âge, de l'IMC et des générations.

Matériels et Méthodes

Population

Une étude prospective, impliquant des hommes et des femmes âgés de 20 à 59 ans a été réalisée. Cette et a été réparti sur quatre générations (âgées de 26 à 35 ans, 36 à 45 ans, 46 à 55 ans et 56 à 65 ans au départ) (N = 5 155) ont été examinées tous les 5 ans et pendant 15 ans entre 1993 et 2012. Des analyses de coefficients aléatoires ont été utilisées pour étudier l'âge. Les changements connexes et les changements de génération avec l'IMC.

Les adultes qui ont participé à l'étude de 1987 à 1991 (N= 7768, taux de participation : 62%) ont été réinvités pour des mesures de 1993 à 1997 (Vague 2, N=6117), de 1998 à 2002 (Vague 3, N=4918), de 2003 à 2007 (Vague 4, N=4520) et de 2008 à 2012 (Vague 5, N=4018).

Les méthodes

Le cholestérol total et le cholestérol HDL ont été mesurés avec des méthodes enzymatiques standardisées. La protéine C-réactive (CRP) à haute sensibilité a été mesurée sur la base du principe de l'agglutination immunologique renforcée par les particules. La mesure de la Cystatine C était basée sur un dosage immunologique turbidimétrique.

Analyse des données

Les différences ont été considérées comme statistiquement ($p= 0,05$) lorsque les scores des générations successives différaient à deux âges identiques, par exemple, à 40 et 45 ans pour la jeune génération (dans les vagues de suivi à 10 et 15 ans) par rapport à la deuxième plus jeune génération (Baseline et vague de suivi pendant 5ans).

Modélisation des changements liés à l'âge et générationnels un modèle linéaire à effet aléatoire expliquant les observations répétées sur le même participant a été utilisé pour modéliser les moyennes de chacun des trois marqueurs IMC et paramètre biochimiques en fonction de l'âge et de la génération (c'est-à-dire les âges 26-35, 36-45, 46-55 et 56-65 dans la fondation). Différence de moyenne/moyenne géométrique entre générations au même âge.

Résultats

Les niveaux d'IMC, d'UA et de CRP ont augmenté dans toutes les générations jusqu'à 75 ans, tandis que la GGT a augmenté jusqu'à 55 ans. Aucun changement de génération cohérent n'a été observé pour la GGT, l'UA et la CRP ($P \geq 0,05$). Les participants avec un IMC stable (changement $\leq 1 \text{ kg/m}^2/15 \text{ ans}$) n'avaient pas ou de petites augmentations avec l'âge de la GGT,

de l'AU et de la CRP, tandis que les participants avec un IMC en augmentation (augmentation $> 1 \text{ kg/m}^2/15 \text{ ans}$) avaient beaucoup augmentations plus importantes ($P < 0,01$).

*Discussion des
résultats*

Article 1

Selon les résultats de l'étude menée dans cette étude, le stress oxydant a été plus élevé chez les femmes que chez les hommes. La peroxydation lipidique a été plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes.

La concentration du groupe thiol par gramme de protéine a été plus faible chez les obèses que les témoins. Alissa et al. (2008) ont publié les résultats d'une étude visant à évaluer la relation entre certains paramètres du métabolisme du fer et l'apport alimentaire en fer et les facteurs de risque de la maladie coronarienne chez les hommes d'Arabie saoudite. Les personnes du groupe d'étude étaient également significativement plus âgées que celles du groupe témoin. Selon les résultats de leur étude, l'activité de la SOD a été corrélée négativement avec l'IMC et était significativement plus faible chez les MUO que les MHNW aussi bien chez la femme que chez l'homme.

Cette étude n'a pas montré de différences significatives en termes d'OSI entre les groupes MUO, MHO et MHNW. Dans une étude de Nowichi et al. (2007) à laquelle ont participé des personnes ayant des événements cardiovasculaires et des personnes sans antécédents d'événements cardiovasculaires, aucune différence significative n'a été trouvée en termes d'OSI entre le groupe de recherche et le groupe témoin et aucune corrélation n'a été trouvée entre l'OSI et l'IMC. Romuk et al. ont mené une étude pour étudier les différences dans les paramètres du SO entre les patients atteints de cardiomyopathies ischémiques et non ischémiques. Des personnes ayant un poids corporel normal ou en surpoids ont participé à cette étude. Les résultats de TAC étaient significativement plus élevés chez les femmes obèses atteintes de maladies métaboliques. De plus, le TAC a été corrélé positivement avec l'augmentation des troubles métaboliques, les dyslipidémies et les taux de TC et TG. Les sujets MUO avaient des niveaux accrus de hydroperoxydes et de aldéhydes par rapport aux individus MHNW et MHO, ces résultats suggèrent un risque élevé de formation de liaisons croisées entre protéine et phospholipides.

Article 2

Ces résultats ont confirmé l'accumulation de graisse intra-abdominale, ce qui indique un risque plus élevé de complications métaboliques et cardiovasculaires chez les femmes obèses, car la graisse intra-abdominale augmente la libération d'acides gras libres et d'adipokines dans la circulation, conduisant à des perturbations métaboliques oxydatives avec le développement de maladies cardiovasculaires chroniques. Concernant le statut en sélénium, les femmes obèses présentaient des concentrations plasmatiques et érythrocytaires en sélénium plus faibles par

rapport au groupe témoin, par conséquent, en raison de la complexité des effets métaboliques de l'obésité, de nouvelles études sont nécessaires pour mieux comprendre la fluidité intrinsèque du tissu adipeux sur la distribution du sélénium chez les personnes obèses.

Ce résultat peut s'expliquer par l'augmentation du stress oxydatif dans l'obésité, qui peut être un facteur contributif pour réduire le sélénium dans les globules rouges, car dans ce cas, le corps donne la priorité à l'apport de ce nutriment. Une corrélation positive a été notée entre le sélénium érythrocytaire et l'activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire dans le groupe obèse, suggérant l'importance des niveaux de sélénium érythrocytaire pour la conservation l'activité de cette protéine.

Article 3

Les résultats de cette étude ont porté sur l'évaluation du stress oxydatif chez les patients obèses et ont montré que les niveaux de ROS sont augmentés et les niveaux des antioxydants sont diminués chez les patients obèses par rapport aux contrôles. De plus, les patients obèses ayant un DT2 avaient des niveaux de ROS plus élevés que les sujets obèses non diabétiques et les témoins sains. Ces résultats prouvent que l'obésité est caractérisée par une élévation des RL et des oxydants. Le diabète associé à cette pathologie aggrave les complications et génère aussi des ROS. Chez les patients obèses, des corrélations positives entre le FORT qui mesure les niveaux de ROS dans le corps avec l'IMC, WC, FPG, TC, UA ont été notées. Pavlatou et al. ont également évalué les niveaux de stress oxydatif chez les sujets atteints DT2 à l'aide des tests FORT, FORD et ont signalé l'augmentation des valeurs de FORT chez les patients diabétiques par rapport à contrôles sains.

Chez les patients obèses, le FORD était corrélé négativement avec l'IMC. Pavlatou et al. ont également signalé une diminution des niveaux de FORD chez les patients diabétique.

Dans la présente étude le TC était corrélé positivement avec FORT et négativement avec FORD chez les patients obèses. Ces résultats s'expliquent par l'accumulation des lipides toxiques qui entraînent une lipotoxicité chez les patients diabétiques et obèses, l'activité de PON-1 et de SOD est réduite chez les patients obèses dyslipidémiques. Picu et al. ont rapporté que les valeurs de SOD inférieure et des niveaux d'UA plus élevés chez les patients diabétiques par rapport aux témoins.

Article 4

Dans les 4 générations et quel que soit le sexe considéré, l'AU et la CRP ont augmenté avec l'âge. L'impact de l'augmentation de l'IMC sur l'évolution du stress oxydatif et d'inflammation dans la population générale rend particulièrement important l'étude des associations entre

l'augmentation de l'IMC liée à l'âge et les modifications liées à l'âge de la GGT, de l'UA et de la CRP. Nous avons constaté que dans toutes les générations, le groupe d'IMC stable sur les 15ans a montré peu ou pas d'augmentation des niveaux de ces paramètres, tandis que le groupe IMC augmenté avait des augmentations beaucoup plus importantes de ces marqueurs avec l'âge les générations.

L'analyse de sensibilité dans laquelle le temps a été ajusté implique que seule l'augmentation de la CRP liée à l'âge a été légèrement sous-estimée en raison des effets du stockage congelé à long terme du plasma. Une autre limite de l'étude est que les participants qui ont été exclus, en raison de données manquantes sur les marqueurs biochimiques à plus de trois vagues de données (N= 1235), étaient généralement avaient un niveau d'éducation inférieur à ceux qui ont été inclus dans les analyses, cependant, étant donné que l'exclusion de ces participants n'a pas modifié les résultats cela a probablement eu un effet limité sur les différences observées dans les marqueurs biochimiques entre le groupe d'IMC stable sur 15ans et le groupe d'IMC augmenté. Nous avons également étendu les résultats transversaux des études Nhanes et Epic-Norfolk. En montrant que non seulement la CRP était plus élevée dans chaque groupe d'âge successif de 5 ou 10ans de plus, mais que les niveaux de CRP augmentaient également avec l'âge dans toutes les générations d'hommes et de femmes au cours de suivi. Ces résultats suggèrent un effet de l'augmentation de l'IMC et de l'âge sur les marqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation : les participants ayant un IMC stable sur 15 ans n'ont eu aucune ou seulement de petite augmentation des marqueurs SO et de l'inflammation, tandis que les participants ayant un IMC croissant au cours de cette période avait des niveaux croissants substantiels de marqueurs biochimiques dans toutes les générations d'hommes et de femmes.

Conclusion

L'obésité est une pathologie métabolique qui est définie par une accumulation excessive ou une distribution anormale de la graisse corporelle qui affecte négativement la santé. Elle peut déclencher un stress oxydatif par plusieurs des mécanismes.

Pour comprendre le stress oxydant au cours de l'obésité et les troubles métaboliques qui lui sont liés chez l'adulte, nous avons réalisé cette étude théorique en analysant 4 articles. Les résultats de ces articles confirment que la prévalence de l'obésité augmente avec l'âge et à chaque génération (changement de génération défavorable) cela peut influencer les schémas de stress oxydatif et de l'inflammation. L'analyse de ces travaux prouve l'augmentation des oxydants et la réduction des défenses antioxydantes. L'obésité peut être un facteur contributif pour réduire le sélénium dans les globules rouges et le plasma.

Le stress oxydatif chez les obèses métaboliquement malsains est marqué par l'augmentation des niveaux des ROS, de l'IMC, de FPG, du TC, des LDL-c, des TG et de l'UA et la diminution des niveaux des antioxydants et des HDL-c.

*Références
bibliographiques*

A

Aschner M, Erikson K (2017). Manganese. *Advance in nutrition*. 8(3): 520–521.

Alkadi H (2020). A review of free radicals and antioxidants. *Infect Disord Drug Target*. 20 (1): 16-26.

B

Baranska JK, Boguszewka K, Garbicka AA, Karwowski K (2020). Deux visages de la vitamine C: agent antioxydant et prooxydants. *Nutrients*. 12(5): 1501.

Barbagallo F, Condorelli RA, Mongioi LM, Cannarella R, Cimino L, Magagnini MC, Crafa A, La Vignera S, Calogero AE (2021). Molecular Mechanisms Underlying the Relationship between Obesity and Male Infertility. *Metabolites*. 11(12): 840.

Begum R, Howlader S, Mamun-Or-Rashid ANM, Rafiquzzaman SM, Ashraf GM, Albadrani GM, Sayed AA, Peluso I, Abdel-Daim MM, Uddin MS (2021). Antioxidant and Signal-Modulating Effects of Brown Seaweed-Derived Compounds against Oxidative Stress-Associated Pathology. *Oxidative stress and Cellular Longevity*. 9974890.

Bokhari B, Sharma S (2019). Stress marks on the genome: Use or lose. *International Journal of Molecular Sciences*. 20: 364.

Bonnefont-Rousselot D (2014). Obesity and oxidative stress: potential roles of melatonin as antioxidant and metabolic regulator. *Endocrine, Metabolic Immune Disorders-Drug Targets*. 14(3) :159-68.

Bourrillon A (2003). *Pediatr. Masson*, 681 pages.

Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA (2021). Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *Int J Sports Med*. 42(3): 199-214.

Brame J, Kohl J, Wurst R, Fuchs R, Tinsel I, Maiwald P, Fichtner U, Armbruster C, Bischoff M, Farin-Glattaker E, Lindinger P, Bredenkamp R, Gollhofer A, König D (2022). Health effects of 12-week web-based lifestyle intervention for physically inactive and overweight or obese adults: study protocol of two randomized controlled clinical trials. *Environmental research and public health*. 19031393.

C

Cascetta P, Cavaliere A, Piro G, Torroni L, Santoro R, Tortora G, Melisi D, Carbone C (2018). Pancreatic Cancer and Obesity: Molecular Mechanisms of Cell Transformation and Chemoresistance. *International journal of molecular science*. 25 ;19(11) :3331.

Chang L, Wang J, Dai H, Duan y, An Y, Shi L, Lv Y, Li H, Wang Ch, Ma Q, Li Y, Li P, Du H, Zhao B (2021). Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*.10 (1): 48-65

Chaput JP, Leblanc C, Pérusse L, Després JP, Bouchard C, Tremblay A (2009). Risk factors for adult overweight and obesity in the Quebec Family Study: have we been barking up the wrong tree? *Obes. Silver.Spring*. 17 (10) : 1964-70.

Choi S, Liu X, Pan Z (2018). Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta PharmacologicaSinica*. 39(7) :1120-1132.

Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, Somodi S (2018). The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *Journal of diabetes research*. 3407306.

D

Dalichaouch S, Benchaoui N (2021). Variables d'adiposité liées à l'obésité et aux états morbides d'une population de l'est algérien. Elsevier. 07: 002.

Dhawan D, Sharma S (2020). Abdominale obesity adipokines and non- communicablediesases. *The journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 105737.

Damiano S, Muscariello E, La rosa G, Di Maro M, Mondola P, Santillo M (2019). Dual Role of Reactive oxygen species in muscle function: can oxidants dietary counteract age-Related sarcopenia. *International journal of molecular sciences*.20: 3815.

Davies MJ (2016). Protein oxidative and peroxidation. *The Biochemical Journal*; 473(7): 805-825.

Di Meo S, Venditti P (2020). Evolution of the knowledge of free radicals and other oxidants. *Oxidative Medicine Longevity*: 32.

Diaz de Barboza G, Guizzardi S, Moine L, Tolosa de Talamoni N (2017). Oxidative stress, antioxidants and intestinal calcium absorption. *World journal of Gastroenterology*. 23(16) : 2841–2853.

E

Engin A (2017). La pathogenèse de l'inflammation du tissu adipeux associée à l'obésité. *Advances in experimental medicine and biology*. 960: 221-245.

Erika R, Vladimir R, Mossel DM, Tatyana S, Martin CH, Kzhyskowska J (2018). Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes. *Immunobiology*. 51770.

Engin A (2017). The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 960: 1-17.

F

Fang H, Berg E, Cheng X, Shen W (2018). How the best assess abdominal obesity. *HHS public Access.* 21(5): 360-365.

Farkhondeh T, Liorens S, Pourbagher-Shahri A M, Ashrafizadeh M, Talebi M, Shakibaei M, Samarghandian S (2020). An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules.* 25215-218.

Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi A P, Mazzali G, Zamboni M (2019). Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients.* 110 : 661-667.

Fu J, Zhang L, An Y, Duan Y, Liu J, Wang G (2021). Association between body mass index function in euthyroid Chinese adults. *Medical science monitor.* 27: 930865-1-930865-8.

Fülöp P, Harangi M, Seres I, Paragh G (2016). Paraoxonase-1 and adipokines: Potential links between obesity and atherosclerosis. *Chemico-biological interactions.* 25: :388-393.

G

Găman MA, Epîngeac ME, Diaconu CC, Găman AM (2020). Evaluation of oxidative stress levels in obesity and diabetes by the free oxygen radical test and free oxygen radical defence assays and correlation with anthropometric and laboratory parameters. *World Journal of Diabetes.* 11(5) :193-201.

Guesnet P, Pugo-Gunsam P, Maurage C, Pinault M, Giraudeau B, Alessandri JM, Durand G, Antoine JM, Couet C (1999). 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.* 70 : 292-298.

Gabreanu GR (2018). An update on the diagnosis of growth hormone deficiency. *Discoveries.* 6(1); 82.

García-Sánchez A, Miranda-Díaz AG, Cardona-Muñoz EG (2020). The Role of Oxidative Stress in Physiopathology and Pharmacological Treatment with Pro- and Antioxidant Properties in Chronic Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2082145:1-16.

Grant B, Sandelson M, Agyemang-Prempeh B, Zalin A (2021). Managing obesity in people with type 2 diabetes. *Clinical Medicine.* 21(4):327-231.

Grao-Cruces E, Millan-Linares MC, Martin-Rubio ME, Toscano R, Barrientos-Trigo S, Bermudez B, Montserrat-de la Paz S (2021). Obesity-Associated Metabolic Disturbances

Reverse the Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of High-Density Lipoproteins in Microglial Cells. *Biomedicines*. 9(11): 1722.

H

Hulsegge G, Herber-Gast G-C, Spijkerman A, Susan H, Picavet J, Van der Schouw YT, Bakkar SJ, Gansevoort RT, ET Dollé M, Smit HA, Verschuren WMM (2016). Obesity and age-related changes in markers of oxidative stress and inflammation across four generations. *The obesity society*. <https://doi.org/10.1002/oby.21515.1389-1396>.

Higgins MK, Zadi I, Kaviani M (2020). Antioxidants and physical performance, with a focus on vitamin E and C supplementation. *International journal of environmental research and public health*. 17: 8452.

Hosseinian SA, Hasanzadeh F (2021). Impact of High dietary energy on obesity and oxidative stress in domestic pigeons. *Veterinary Medicine and science*. 7(4): 1391-1399.

J

Jakubiak GK, Osadnik K, Lejawa M, Kasperczyk S, Osadnik T, Pawlas N (2021). Oxidative stress in association with metabolic health and obesity in young adults. *Oxydativemédecine and cellular longevity*. doi: 10.1155/2021/9987352.

Jena NR (2012). DNA damage by reactive species: Mechanism, mutation and repair. *J Bisoci* 37: 503-517.

Jackson SE, Kirschbaum C, Steptoe A (2017). Hair cortisol and adiposity in a population-based sample of 2,527 men and women aged 54 to 87 years. *Obesity (Silver spring, MD)*. 25(3) : 539–544.

Jakubiak GK, Osadnik K, Lejawa M, Kasperczyk S, Osadnik T, Pawlas N (2021). Oxidative stress in association with metabolic health and obesity in young adults. *Oxidative medicine and cellular longevity*. Doi: 10.1155/2021/9987352.

Jakubiak GK, Osadnik K, Lejawa M, Kasperczyk S, Osadnik T, Pawlas N (2021). Oxidative Stress in Association with Metabolic Health and Obesity in Young Adults. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 9987352

K

Khutami C, Sumiwi SA, Nur Kusaira Khairul I, Muchtaridi M (2022). The Effects of Antioxydants from Natural Products on Obesity, Dyslipidemia, Diabetes and Their Molecular Signaling Mechanism. *Molecular Sciences*. 23(4):2056.

Kurylowicz A, Cakala-Jakimowicz M, Puzianowska-Kuznicka M (2020). Targeting abdominal obesity and its complications with dietary phytoestrogens. *Nutrients*. 12: 582.

Kazmierczak-Baranska J, Boguszewska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT (2020). Two face of vitamin C-antioxidants and pro-oxidative agent. *Nutrients*. 12: 1501.

Kibel A, MarijaLukinac A, Dambic V, Juric I, Selthofer K (2020). oxidative stress in ischemic heart disease. *Oxidative Medicine and cellular Longevity*. 6627144.

Kielczykowska M, Kocot J, Pazdzior M, Musik I (2018). Selenium-a fascinating antioxidants of protective properties. *Advances clinical and experimental medicine*. 27(2): 245-255.

Kowluru RA, Mishra M (2018). therapeutics for altering mitochondrial target for altering mitochondrial dysfunction associated with diabetic retinopathy. *Avis expert sur les ciblesthérapeutiques*. 22(3) : 233-245.

Krylatov AV, Maslov LN, Voronkov NS, Boshechenko AA, Popov SV, Gomez L, Wang H, Jaggi AS, Downey JM (2018). reactive oxygen species as an intracellular signaling molecule in the cardiovascular system. *Current cardiology reviews*. 4: 290-300.

Khutami C, Sumiwi SA, Khairul Ikram NK, Muchtaridi M (2022). The Effects of Antioxidants from Natural Products on Obesity, Dyslipidemia, Diabetes and Their Molecular Signaling Mechanism. *International journal of molecular science*. 12;23(4): 2056.

Klop B, F Elte JW, Cabeza MC (2013).Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 12 ;5(4) :1218-40.

Kompella P, Vasquez KM (2019). Obesity and cancer: A mechanistic overview of metabolic changes in obesity that impact genetic instability. *Molecular carcinogenesis*. 58(9) :1531-1550.

L

Luppino FS, De Witt LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW,

Zitman FG (2010). Overweight, obesity and depression: a systematic review and metaanalysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychol*. 67 (3) : 220-9.

Landsberg L, MD, Louis J, Aronne, MD, Lawrence J, Beilin, MD, MA, Burke V, MD, Leon I. Igel, MD, Liloyd-Jones D, MD, ScM, Sowers J, MD (2013).Obesity-Related Hypertension: Pathogenesis, Cardiovascular Risk, and Treatment. *The Journal of Clinical Hypertension*. 120-49.

Landrier JF, Derghal A, Mounien L (2019).MicroRNAs in Obesity and Related Metabolic Disorders. *Cells*. 8(8): 859.

Li S, Li H, Xu X, Er Saw P, Zhang L (2020). Nanocarrier-mediated antioxidant delivery for liver diseases. *Theranostics*. 10(3) : 1262–1280.

Li X, Ni M, Xu X, Chen W (2020).Characterisation of naturally occurring isothiocyanates as glutathione reductase inhibitors. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry.* 35(1): 1773–1780.

Lloret A, Esteve D, Monllor P, Gervera-Ferri A, Lloret A (2019). The effectiveness of vitamin E treatment in Alzheimer s disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 20: 879.

Lowe CJ, Dimartini ET, Mirmajlesi KR, Gormley AJ, Shreiber DI (2019). free-radical mediated scavenging and immobilization of coupled payloads. *Journal du Gibrage des médicaments.* 27(9): 1025-1034.

Lv H, Zhen C, Liu J, Yang P, Hu L, Shang P (2019).Unraveling the potential role of glutathione in multiple forms of cell death in cancer therapy. *Oxidative cellular and Longevity.* 3150145:1-16.

Lavie CJ, Milani RV. & Ventura MD HO (2009).Obesity and cardiovascular Disease: Risk factors, paradox, and impact of weight Loss.*J. Am. Coll. Cardiol.,* 53: 192531.

M

Manna P, Sushil KJ (2015). Obésité, stress oxydatif, dysfonctionnement du tissu adipeux et risques sanitaires associés : causes et stratégies thérapeutiques. *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* 10 :0095.

Marcelin G, Ana Leticia M, Silveira, LaisBhering M, Ferreira A v.M, Clément K (2019). Deciphering the cellular interplays underlying obesity- induced adipose tissue fibrosis. *The journal of clinical Investigation.* 129-10.

Médart J (2004) - Manuel pratique de nutrition et de L'alimentation préventive et curative. *Men. Arch. Intern. Med.* 164 : 1092-1097.

Mattera R, Benvenuto M, Giganti MG, Tresoldi I, Pluchinotta FR, Bergante S, Tettamanti G, Masuelli L, Manzari V, Modesti A, Bei R (2017). Effects of Polyphenols on Oxidative Stress-Mediated Injury in Cardiomyocytes. *Nutrients.* 9(5): 523.

Magdalena Pineau A, Vessely R, Le Stunff H (2021). Is obesity-induced insulin resistance mediated by ceramide C18:0 synthesis de novo in skeletal muscles. *Medicines / sciences.* 37(1) :100-102.

Mucha P, Skoczyńska A, Malecka M, Hikisz P, Budzisz E (2021). Overview of the Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Selected Plant Compounds and Their Metal Ions Complexes. *Molecules.* 26(16) : 4886.

N

Nagalingam A, Siddharth S, Parida S, Muniraj N, Avtanski D, Kuppusamy P, Elsey G, Arbiser JL, Gyórfy B, Sharma D (2021). Hyperleptinemia in obese state renders luminal breast cancers refractory to tamoxifen by coordinating a crosstalk between Med1, miR205 and ErbB. *Breast Cancer*. 7(1) :105

Nakai K, Tsuruta D (2021). what are reactive oxygen species, free radicals and oxidative stress in skin diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 22: 10799.

O

Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, J.Stewart A, Gojobori T, R.Isenovic E (2021). Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in Endocrinology*.12:585887.

P

Pérez-Torres I, Castrejon-Téllez V, Soto ME, Rubio-Ruiz ME, Manzano-Pech L, Guarner-Lans V (2021). Oxidative Stress, Plant Natural Antioxydants, and Obesity. *Molecular Sciences*. 22(4):1786.

Perez campos mayoral L, Mayoral andrade G, Perez campos mayoral E, Hernandez Huerta T,Pina Canseco S,FranciscoJ,Canales R, Cabrera_Fuentes H,A, Martinez Cruz M, José Alpuche J, Zenteno E, Martinez Ruiz H, Martinez Cruz R, Hernandez Jeronimo J, Perez_Campos E (2020).Obesitysubtypes, relatedbiomarkers&heterogeneity. *Indian J Med Res*.151 :11-24.

Pajares M, Cuadrado A, Engedal N, Jirsova Z, Cahova M (2018). the role of free radicals in regulating autophagy the role of free radicals in regulating autophagy: implications for aging. *Oxidative Medicine and cellular longevity*. 2450748:1- 19.

Phaniendra A, Babu Jestadi D, Periyasamy L (2015).Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*. 30(1): 11-26.

Parida S, Siddharth S, Sharma D (2019). Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease. *International journal of molecular science*. 20(10): 2519

Q

Q da Luz F, Hay F, Touyz S, Sainsbury A (2018). Obesity with Comorbid Eating Disorders: Associated Health Risks and Treatment Approaches. *Nutrients*. 10070829.

Qaddoumi MG, Alnabaei M, Hammad MM, Al khairi I, Cherian P, Channanath A, Thanaraj A T, Al-mulla F, Abu-farha M, Abubaker J (2020). Investigating the role of myeloperoxidase and angiopoietin-like protein 6 in obesity and diabetes. *Scientific Reports*. 10:6170.

R

R Soares de Oliveira A, Climaco Cruz KJ, Beatriz Silva Morais J, Rocha Dos Santos L, Rodrigues de Sousa Melo S, Fontenelle LC, Santos de Sousa G, Soraya Costa Maia C, Oliveira Duarte de Araujo C, Leal Mendes I, Simeone Henriques G, Costa Silva V, Nascimento Marriero D (2021). Selenium status and oxidative stress in obese. European Society for Clinical Investigation Journal foundation. 51(9):13538.

Rak K, Łoźna K, Styczyńska M, Bobak L, Bronkowska M (2021). Oxidative Stress at Birth Is Associated with the Concentration of Iron and Copper in Maternal Serum. *Nutrients*. 13051491.

Rao Pasupuleti V, Sekhar Arigela C, Hua Gan S, Sirajudeenkuttulebbai NS, Nurhanan A, Saffree Jeffree M (2020). A review an oxidative stress of diabetic, complication from honey polyphenols. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 8878172: 16.

Ribeiro T, Fonseca F, Carvalho M, Godinho R, Almeida F, Rey NA, Fernandes C, Pereira M (2017). Metal-based superoxide dismutase and catalase mimics reduce oxidative stress biomarkers. *Biochem J* ; 474(2) : 301-315.

Rajesh Y, Sarkar D (2021). Association of Adipose Tissue and Adipokines with Development of Obesity-Induced Liver Cancer. *International journal of molecular science*. 22 ;22(4) :2163.

Rychter AM, Ratajczak AE, Zawada A, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I (2020). Non-Systematic Review of Diet and Nutritional Risk Factors of Cardiovascular Disease in Obesity. *Nutrients*. 19 ;12(3) :814.

S

Salmon J, Owen N, Crawford D, Bauman A, Sallis JF (2008). Activité physique et comportement sédentaire : une étude basée sur la population des obstracles, du plaisir et des préférences. *Santé Psychologique*. 22(2) : 178-88

Schlienger JL (2010). Conséquence pathologiques de l'obésité. *Press. Med.*, 39 : 913-920

Stadtman ER (2006). Protein oxidation and aging. *Free Radical Research*: 40(12): 1250-1258.

Savini I, Catani MV, Evangelista D, Gasperi V, Avigliano L (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *International Journal of Molecule Science*. 14(5): 10497–10538.

Sundaram S, Palaniappan B, Nepal N, Chaffins S, Sundaram U, Arthur S (2019). Mechanism of Dyslipidemia in Obesity-Unique Regulation of Ileal Villus Cell Brush Border Membrane Sodium-Bile Acid Cotransport. *Cells*. 3 ;8(10) :1197.

T

Tremblay A, Chaput JP (2008). About unsuspected potential determinants of obesity. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 33 (4) : 791-6.

Traversy G, Chaput J-P (2015). Alcohol Consumption and Obesity: An Update. *Psychological Issues.* 4:122- 130.

Takahashi Y (2017). The role of growth hormone and insulin-like growth factor-I in the liver. *International journal of molecular sciences.* 18071447.

V

van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P (2019). Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *European Journal of Heart Failure.* 21(4) :425-435.

X

Xu P, Zhai Y, Wang J (2018). The role of PPAR and ITS Cross-talk With CAR and LXP in obesity and atherosclerosis. *International Journal of molecular science.* **23;19(4);1260**

Y

Yuan Y, Niu F, Lin Y, Lu N (2014). Zinc and its effects on oxidative stress in alzheimer disease. *Neurol sci.* doi: 10.1007/s10072_014_1668-x. Epub 2014 Feb13.

Z

Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Slezak D, Robakowska M, Mrugacz M (2020). Adipokines and Obesity. Potential Link to metabolic Disorders and Chronic Complication. *Molecular Sciences,* 21(10): 3570.

Zhong QQ, Wang X, Li YF, Peng LJ, Jiang ZS (2017). Secretory leukocyte protease inhibitor promising protective roles in obesity-associated atherosclerosis. *Experimental biology and medicine.* 242(3): 250–257.

Annexe

Hindawi
 Oxidative Medicine and Cellular Longevity
 Volume 2021, Article ID 9987352, 19 pages
<https://doi.org/10.1155/2021/9987352>

Research Article

Oxidative Stress in Association with Metabolic Health and Obesity in Young Adults

Grzegorz K. Jakubiak ^{1,2}, Kamila Osadnik ¹, Mateusz Lejawa ¹,
 Sławomir Kasperczyk ³, Tadeusz Osadnik ^{1,4} and Natalia Pawlas ¹

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia, Jordana 38, 41-808 Zabrze, Poland

²Department and Clinic of Internal Medicine, Angiology and Physical Medicine, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia, Batorego 15, 41-902 Bytom, Poland

³Department of Biochemistry, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia, Jordana 19, 41-808 Zabrze, Poland

⁴2nd Department of Cardiology and Angiology, Silesian Center for Heart Diseases, Marii Skłodowskiej-Curie 9, 41-800 Zabrze, Poland

Correspondence should be addressed to Grzegorz K. Jakubiak; grzegorz.k.jakubiak@gmail.com

Received 11 March 2021; Revised 27 May 2021; Accepted 9 June 2021; Published 28 June 2021

Academic Editor: Jolanta Czuczajko

Copyright © 2021 Grzegorz K. Jakubiak et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction. Obesity is one of the most important public health problems in the world. Among obese people, there are those who, apart from excessive body weight, do not exhibit other metabolic dysfunctions, have a lower risk of developing cardiovascular diseases (CVDs), and show lower mortality. According to the theory, they are referred as metabolically healthy obese (MHO), in contrast to metabolically unhealthy obese (MUO). Metabolic disturbances occurring with obesity have been well established to be associated with oxidative stress. **Aim.** The purpose of this study was to analyse the association between selected anthropometric and biochemical parameters with oxidative stress in MHO, MUO, and normal weight young adults. **Material and Methods.** Individuals with age between 18 and 36 years with no history of chronic diseases and use of medications, with or without obesity, participated in the study. Complete blood counts, biochemical measurements, and parameters of oxidative stress such as total antioxidant capacity (TAC), total oxidative status (TOS), oxidative stress index (OSI), serum concentration of malondialdehyde (MDA), ceruloplasmin, thiol groups and lipid hydroperoxides (LPH), concentration of lipofuscin (LPS) in erythrocytes, and the activity of superoxide dismutase (SOD) were measured. **Results.** 422 patients who met the inclusion criteria were enrolled in the study. Among the study participants, 208 people (49.29%) were offspring of patients with angiographically confirmed coronary artery disease. Among the participants, 16 patients have been included in the group of metabolically healthy obese (MHO) people and 61 patients in the group of metabolically unhealthy obese (MUO) people and 345 patients had normal body weight. Significant differences between metabolically unhealthy obese and normal weight patients, as well as between women and men, have been found. **Conclusion.** We showed significant differences in the selected parameters of oxidative stress between metabolically unhealthy obese (MUO) individuals and young volunteers with normal body weight as well as without significant medical history.

Selenium status and oxidative stress in obese: Influence of adiposity

Abstract

Background: Selenium deficiency appears to limit anti-oxidant defense in obese individuals. This study evaluated the association between adiposity indices, selenium status, and oxidative stress in obese women.

Methods: This was a cross-sectional study involving 139 women who were divided into the following two groups: the case group (obese women, $n = 63$) and the control group (normal-weight women, $n = 76$). Plasma, erythrocyte, and urinary selenium levels were determined using inductively coupled plasma optical emission spectrometry. Body weight, height, waist circumference, hip circumference and neck circumference were measured. Body mass index, waist/height ratio, conicity index, body fat index, body adiposity index, body circularity index, and visceral adiposity index were calculated. Plasma levels of thiobarbituric acid reactive substances were determined. The erythrocyte glutathione peroxidase activity was determined using an automatic biochemical analyzer and Ransel kit.

Results: Obese women had selenium deficiency characterized by reduction in plasma and erythrocyte concentrations ($P < .001$). The urinary selenium excretion was higher in the case group compared to the control group ($P < .001$). Adiposity indices values and plasma concentrations of thiobarbituric acid reactive substances were significantly elevated in obese women ($P < .001$). There was a significant association between adiposity indices and selenium status ($P < .001$), and between erythrocyte selenium and erythrocyte glutathione peroxidase activity ($P < .001$).

Conclusion: Obese women evaluated in the study have reduced plasma and erythrocyte concentrations of selenium and an increased urinary excretion of selenium. The correlation analysis reveals an association between intra-abdominal fat accumulation and selenium metabolism and oxidative stress.

1 | INTRODUCTION

Obesity is a multifactorial disease characterized by excess intra-abdominal fat accumulation, which results in adverse health effects. This disease results in the occurrence of comorbidities, such as diabetes mellitus type 2, cardiovascular diseases and some types of cancer. It is emphasized that the excess total body fat, the dysfunction of adipose tissue and body fat distribution result in metabolic disorders, such as oxidative stress, which contributes to occurrence of chronic diseases.¹

Adipose tissue accumulation also contributes to alterations in the metabolism of some nutrients that have anti-oxidant effects. Previous studies reported reduced plasma concentrations of selenium in obese individuals.^{2,3} The relationships between selenium levels and intake, and obesity are still scarce and controversial.

In this line of evidence, overweight and obesity were associated with low serum selenium in both premenopausal women and men < 65 years of age in the US Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).⁴ A report from The Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) study found lower selenium levels in obese than non-obese women though not in men.⁵

Selenium deficiency appears to limit antioxidant defence in obese individuals.^{4,5} Selenium is an antioxidant nutrient because of its antioxidant role in selenoproteins. Selenocysteine is part of the amino acid chain and part of the catalytic tetrad of glutathione peroxidase.⁶

Although some studies have already shown changes in the selenium status in obese individuals, data on the influence of body and visceral fat on the metabolism of this nutrient and its metabolic consequences, particularly on oxidative stress, are still scarce. Therefore, the study is aimed to find the interrelationships between adiposity, selenium status and oxidative stress in premenopausal obese women.

Observational Study

Evaluation of oxidative stress levels in obesity and diabetes by the free oxygen radical test and free oxygen radical defence assays and correlations with anthropometric and laboratory parameters

Mihnea-Alexandru Găman, Mirela Elena Eplingeac, Camelia Cristina Diaconu, Amelia Maria Găman

ORCID number: Mihnea-Alexandru Găman (0000-0001-7113-8875); Mirela Elena Eplingeac (0000-0002-3671-5673); Camelia Cristina Diaconu (0000-0001-4817-260X); Amelia Maria Găman (0000-0001-6974-2732).

Author contributions: Găman AM, Găman MA and Eplingeac ME designed the study; Eplingeac ME, Găman MA and Găman AM collected the data; Eplingeac ME and Găman AM performed the measurements and contributed reagents; Găman MA analysed the data; Găman MA and Eplingeac ME wrote the paper; Găman AM and Diaconu CC critically revised the paper for scientific content; All authors read and approved the final version of the manuscript; Găman MA and Eplingeac ME contributed equally to this work.

Institutional review board

statement: The Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Craiova, Romania approved the current study (approval number: 80/27.05.2019).

Informed consent statement: All the subjects involved in the current study agreed to partake in the research and gave their written informed consent. All procedures and experiments were carried out in accordance with the national law and the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008(5).

Conflict-of-interest statement: The authors have no conflicts of

Mihnea-Alexandru Găman, Camelia Cristina Diaconu, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest 050474, Romania

Mihnea-Alexandru Găman, Department of Hematology, Center of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Fundeni Clinical Institute, Bucharest 022328, Romania

Mirela Elena Eplingeac, Amelia Maria Găman, Department of Pathophysiology, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Craiova 200349, Romania

Camelia Cristina Diaconu, Internal Medicine Clinic, Clinical Emergency Hospital of Bucharest, Bucharest 014481, Romania

Amelia Maria Găman, Clinic of Hematology, Filantropia City Hospital, Craiova 200143, Romania

Corresponding author: Mihnea-Alexandru Găman, MD, Doctor, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, 8 Eroul Sanitari Boulevard, Bucharest 050474, Romania. mihneagaman@yahoo.com

Abstract**BACKGROUND**

Obesity and diabetes are associated with high levels of oxidative stress. In Romanian patients with obesity and (or) diabetes, this association has not been sufficiently explored.

AIM

To evaluate oxidative stress in obese and (or) diabetic subjects and to investigate the possible correlations between oxidative stress and anthropometric/biochemical parameters.

METHODS

Oxidative stress was evaluated from a single drop of capillary blood. Reactive oxygen species (ROS) were evaluated using the free oxygen radical test (FORT). The free oxygen radical defence (FORD) assay was used to measure antioxidant levels.

RESULTS

FORT levels were higher in obese subjects (3.04 ± 0.36 mmol/L H_2O_2) vs controls (2.03 ± 0.14 mmol/L H_2O_2) ($P < 0.0001$). FORD levels were lower in obese subjects

Obesity and Age-Related Changes in Markers of Oxidative Stress and Inflammation Across Four Generations

Gerben Halvège^{1,2}, Gerrie-Cor M. Herber-Gatz^{1,4}, Annetieke M.W. Spijkerman¹, H. Susan J. Picaivel¹, Yvonne T. van der Schouw², Stephan J.L. Bakker⁴, Ron T. Gansevoort⁴, Martijn E.T. Dolle², Henriette A. Smit², and W.M. Monique Verhaar^{1,2}

Objective: The prevalence of obesity increases with age and is higher in each younger generation (unfavorable generation shift). This may influence patterns of oxidative stress and inflammation. Age-related changes and generation shifts in markers of oxidative stress and inflammation were investigated, specifically addressing the role of body mass index (BMI).

Methods: Four generations (aged 26–35, 36–45, 46–55, and 56–65 at baseline) ($N = 5,155$) were examined every 5 years for 15 years between 1993 and 2012. Random coefficient analyses were used to study age-related changes and generation shifts in BMI, γ -glutamyltransferase (GGT), uric acid (UA), and C-reactive protein (CRP).

Results: Levels of BMI, UA, and CRP increased in all generations up to age 75, whereas GGT increased up to age 55. No consistent generation shifts were observed for GGT, UA, and CRP ($P \geq 0.05$). Participants with a stable BMI (change ≤ 1 kg/m²/15 years) had either no or small increases with age in GGT, UA, and CRP, whereas participants with increasing BMI (increase > 1 kg/m²/15 years) had much larger increases ($P < 0.01$).

Conclusions: The unfavorable age-related changes in obesity-related biochemical markers, particularly among individuals with increasing BMI, show the importance of maintaining a healthy weight to improve population levels of oxidative stress and inflammation.

Obesity (2016) 24, 1389–1396. doi:10.1093/obj/kb151

Introduction

Knowledge about levels and the development over time of metabolic risk factors in current generations is essential as it partly determines the future disease burden. Differences in metabolic risk factors across generations (i.e., generation shifts) can be determined over time, indicating whether the future health of younger generations will be different from that of their predecessors. One of the most striking developments in risk factors in recent decades is the increase in obesity prevalence with age in all adult generations (1) and the unfavorable generation shifts in obesity (1,2), whereby obesity at a given age is more prevalent among younger generations than among older generations. These changes in obesity affect

developments in other risk factors. The unfavorable effect of obesity on major cardiovascular risk factors such as blood pressure and cholesterol is well known. However, it is unclear to what extent the increase in obesity prevalence is reflected in patterns of markers of oxidative stress and chronic inflammation, such as γ -glutamyltransferase (GGT), uric acid (UA), and high-sensitive C-reactive protein (CRP). These markers are strongly associated with obesity (3–5) and with chronic diseases such as gout, type 2 diabetes, cardiovascular disease, and with mortality (6–8).

In a few longitudinal studies that investigated age-related changes, UA (9) and GGT (10,11) have been found to increase with age,

¹ Centre for Nutrition, Prevention and Health Services, National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands.

Correspondence: Gerben Halvège (gerben.halvege@rivm.nl) ² Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ³ Department of Internal Medicine and Cardiovascular Research Institute, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands; ⁴ Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, University Medical Center Groningen and University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁵ Laboratory of Health Protection Research, National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands.

See Commentary, pp. 1211.

Funding agencies: This work was supported by the Ministry of Health, Welfare and Sport of the Netherlands and the National Institute for Public Health and the Environment (grant number: 596203014.0).

Disclosures: The authors declare no conflict of interest.

Author contributions: G.H. researched the literature, conducted the data analysis, and wrote the manuscript. G.C.M.H., A.M.W.S., and W.M.M.V. supervised the data analysis, contributed to the interpretation of the results, and reviewed and revised the manuscript. W.M.M.V. was also involved in the design and data collection of the Doetinchem Cohort Study. Y.T.S., S.J.L.B., M.E.T.D., and R.T.G. contributed to the interpretation of the results and critically revised the manuscript for intellectual content. H.S.J.P. and H.A.S. were involved in the design and the data collection of the Doetinchem Cohort Study, contributed to the interpretation of the results, and reviewed and revised the manuscript. Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Received: 4 November 2015; **Accepted:** 24 February 2016; **Published online:** 4 May 2016. doi:10.1093/obj/kb151

Résumé :

L'obésité est une maladie complexe ayant un impact important sur la santé publique dans le monde, et sa prévalence est en nette augmentation. C'est le résultat d'une interaction individuelle complexe de plusieurs facteurs. Elle engendre des complications graves comme le diabète, les cancers, l'hypertension artérielle, l'inflammation, le syndrome métabolique, les maladies cardiovasculaires, les dyslipidémies. Elle provoque le stress oxydatif qui se caractérise par une augmentation des radicaux libres et des diminutions des antioxydants.

Notre étude vise à comprendre la relation entre le stress oxydant, l'obésité et les troubles métaboliques chez les adultes et leurs impacts sur la santé humaine et ceci par l'analyse de 4 articles. Les résultats des 4 articles analysés indiquent que l'obésité provoque le déséquilibre de la balance pro-oxydante / antioxydante avec production excessive des radicaux libres ROS/RNS et diminution des antioxydants (SOD, CAT, vitamine, les minéraux) et une oxydation des macromolécules biologique (protéine, lipide, ADN) qui aggrave les risques athérogènes.

Mots clés : l'obésité, stress oxydant, complication, macromolécules, dysfonctionnement tissulaire et mitochondriale.

Abstract:

Obesity is a complex disease with a significant impact on public health worldwide, and its prevalence is increasing. It is the result of a complex individual interaction of factors. It is linked to several serious complications such as diabetes, cancer, high blood pressure, inflammation, metabolic syndrome, cardiovascular disease, dyslipidemia. It causes oxidative stress characterized by increased free radicals and decreased antioxidants by several mechanisms including tissue and mitochondrial dysfunction, poor diet.

Our study aims to understand the relationship between oxidative stress, obesity and metabolic disorders in adults and their impact on human health by analyzing 4 articles. The results of the 4 articles analyzed indicate that obesity causes the imbalance of the pro-oxidant / antioxidant balance with excessive production of free radicals ROS / RNS and reduction of antioxidants (SOD, CAT, vitamin, minerals) and oxidation of macromolecules biological (protein, lipid, DNA) which aggravates the atherogenic risks.

Keywords: obesity, oxidative stress, complication, macromolecules, tissue and mitochondrial dysfunction.

ملخص

السمنة مرض معقد له تأثير كبير على الصحة العامة في جميع أنحاء العالم، ويتزايد انتشاره. إنه نتيجة تفاعل فردي معقد للعوامل. يرتبط بالعديد من المضاعفات الخطيرة مثل مرض السكري والسرطان وارتفاع ضغط الدم والالتهابات ومتلازمة التمثيل الغذائي وأمراض القلب والأوعية الدموية وعسر شحميات الدم. تسبب الإجهاد التأكسدي الذي يتميز بزيادة الجذور الحرة وانخفاض مضادات الأكسدة من خلال عدة آليات بما في ذلك خلل في الأنسجة والميتوكوندريا وسوء التغذية.

تهدف دراستنا إلى فهم السمنة والإجهاد التأكسدي واضطراب التمثيل الغذائي لدى البالغين. وقمنا بتحليل 4 مقالات نتائج هذه المقالات التي تؤكد أن السمنة تسبب اختلال توازن المؤكسدات / مضادات الأكسدة. انتاج مفرط للجذور الحرة وانخفاض في مضادات الاكسدة (الفيتامينات والمعادن والانزيمات) واكسدة الجزيئات البيولوجية الكبيرة (بروتينات والدهون واحماض النووية) التي تسبب الاضرار وتطوير المخاطر الصحية المرتبطة بالسمنة.

الكلمات المفتاحية: السمنة، الإجهاد التأكسدي، المضاعفات، الجزيئات الكبيرة، الأنسجة وخلل الميتوكوندريا