



HAL
open science

Importance du métabolisme des protéines et des acides aminés dans la prévention et la prise en charge du syndrome métabolique. Modulation par les acides gras n-3

Dominique D. Hermier, François Mariotti

► To cite this version:

Dominique D. Hermier, François Mariotti. Importance du métabolisme des protéines et des acides aminés dans la prévention et la prise en charge du syndrome métabolique. Modulation par les acides gras n-3. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2018, 53 (5), pp.267-278. 10.1016/j.cnd.2018.06.002 . hal-02006877

HAL Id: hal-02006877

<https://hal.science/hal-02006877v1>

Submitted on 25 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

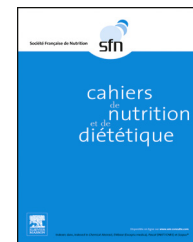


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PHYSIOLOGIE

Importance du métabolisme des protéines et des acides aminés dans la prévention et la prise en charge du syndrome métabolique. Modulation par les acides gras *n*-3



Importance of protein and amino acid metabolism in the prevention and management of the metabolic syndrome. Modulation by n-3 fatty acids

Dominique Hermier*, François Mariotti

UMR PNCA, AgroParisTech, INRA, Université Paris-Saclay, 16, rue Claude-Bernard, 75005, Paris, France

Reçu le 4 mars 2018 ; accepté le 25 juin 2018
Disponible sur Internet le 7 août 2018

MOTS CLÉS

Syndrome métabolique ;
Cystéine ;
Arginine ;
Protéines végétales ;
Acides gras *n*-3

Résumé Les protéines sont composées d'acides aminés qui ont deux fonctions essentielles : permettre l'accrétion et le renouvellement des protéines corporelles, et fournir des métabolites qui jouent des rôles physiologiques importants pour le maintien du bon fonctionnement de l'organisme, tels que le glutathion (dérivé de la cystéine) et le monoxyde d'azote ou NO (dérivé de l'arginine). De ce fait, ces acides aminés et leurs métabolites sont impliqués dans l'initiation et la progression du syndrome métabolique (SynMét). Un nombre croissant d'études montre que les acides gras polyinsaturés (AGPI) *n*-3 peuvent contrôler le métabolisme protéique ou celui de certains acides aminés, ce qui fait d'eux des candidats prometteurs à de nouvelles approches nutritionnelles. Dans cette revue, nous décrivons les effets favorables d'un apport d'AGPI *n*-3 dans un contexte de SynMét : 1) dans un objectif de prévention du SynMét, pour ralentir la mise en place de l'insulino-résistance, de la dysfonction endothéliale (avec un rôle du NO) et du stress oxydant (avec un rôle du glutathion). Les données suggèrent que l'apport d'huile végétale riche en 18 :3 *n*-3 (ALA) favorise la synthèse de glutathion à partir de cystéine et celle du NO à partir de l'arginine, comme le font des protéines végétales riches en cystéine et en

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : dominique.hermier@agroparistech.fr (D. Hermier).

arginine; 2) lors de la prise en charge du SynMét, et plus spécifiquement de l'obésité, pour limiter le catabolisme protéique et donc, la perte de masse musculaire qui peut accompagner la perte de poids imposée au patient. Les mécanismes régulés par les AGPI *n*-3 sont semblables à ceux observés lors d'autres situations de catabolisme protéique.

© 2018 Société française de nutrition. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Metabolic syndrome;
Cysteine;
Arginine;
Plant protein;
n-3 fatty acids

Summary Proteins are made of amino acids that have two essential functions : to enable the accretion and renewal of body proteins, and to provide metabolites that play important physiological roles in maintaining the proper functioning of the body, such as glutathione (metabolite of cysteine) and nitric oxide or NO (metabolite of arginine). In consequence, amino acids and their metabolites are involved in the initiation and development of the metabolic syndrome (MetSynd). There is growing evidence that *n*-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) can regulate protein or amino acid metabolism, which makes them promising candidates for innovating nutritional strategies. In this review, we describe the favourable effects of an intake of *n*-3 (PUFA) in the context of metabolic syndrome : 1) for the prevention of the MetSynd, to slow down the development of insulin resistance, endothelial dysfunction (with a role of NO) and oxidative stress (with a role of glutathione). The addition of vegetable oil rich in 18 :3 *n*-3 (ALA) may promote the synthesis of glutathione from cysteine and NO from arginine, as do vegetable proteins rich in cysteine and arginine; 2) during the management of MetSynd, and in particular of obesity, to limit protein catabolism and thus the loss of muscle mass that may result from the weight loss imposed to the patient. The mechanisms regulated by *n*-3 PUFAs are similar to those observed in other situations of protein catabolism.

© 2018 Société française de nutrition. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Syndrome métabolique

Selon l'OMS, plus de 50 % des Européens sont en surpoids, tandis qu'environ 23 % des femmes et 20 % des hommes sont cliniquement obèses. En France, l'enquête ObEpi (2012) indique que 32 % de la population adulte sont en surpoids ($25 < \text{IMC} < 30$), et que 15 % sont obèses. L'analyse de tendance suggère que le pourcentage d'obèses devrait atteindre 20 % en 2020. L'association de cette obésité avec des dérégulations métaboliques entraînant une hyperglycémie, une dyslipidémie et une augmentation de la pression artérielle, est responsable d'un syndrome métabolique (SynMét) [1]. Le SynMét touche 15 à 21 % des adultes en France (selon les critères retenus, l'obésité centrale n'étant un critère obligatoire que pour l'International Diabetes Federation), et sa prévalence croissante en fait un enjeu majeur de santé publique [2]. En effet, même si le SynMet n'est pas une pathologie en soi, il augmente de façon considérable le risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. Même si les chiffres varient considérablement en fonction de nombreux facteurs (pays, âge, genre, terrain génétique, statut socio-économique, hygiène de vie), on peut avancer un risque moyen multiplié par 7 pour le diabète de type 2, et par 2 pour les maladies cardiovasculaires.

Mécanismes

Les mécanismes responsables de l'apparition d'un SynMét sont loin d'être totalement élucidés, car ils impliquent une combinaison de facteurs génétiques et comportementaux (au sens large). Le SynMét est le plus souvent la résultante d'une conjonction de facteurs liés au mode de vie,

et principalement à une alimentation trop riche en calories par rapport aux besoins et à une activité physique insuffisante. Le déséquilibre alimentaire porte aussi sur la qualité des aliments, avec en général un excès de sucres simples et d'acides gras saturés [3]. Au total, sur le plan physiopathologique, et au-delà des signes biologiques, le SynMét s'installe dans un contexte silencieux d'insulino-résistance, de stress oxydant et inflammation chronique à bas bruit à fort déterminisme nutritionnel [4].

Au-delà des recommandations nutritionnelles de santé publique visant l'obésité et les facteurs de risque contributifs au SynMét, de nouvelles stratégies préventives et de prise en charge, impliquant des approches nutritionnelles spécifiques au contexte sous-jacent au SynMét, doivent être mises en place, testées et améliorées, aussi bien dans la population générale que chez certaines populations à risque. L'augmentation des apports en acides gras polyinsaturés *n*-3 (AGPI *n*-3) est l'une des stratégies les plus prometteuses, au regard des données cliniques et mécanistiques (Cf. infra). En effet, de par leurs effets pléiotropiques, les AGPI *n*-3 sont capables de réguler de nombreuses voies métaboliques comme celles des glucides et des lipides, mais aussi des voies impliquées dans l'inflammation ou l'immunité [5].

Par ailleurs, il existe un volume croissant de données solides montrant que les stratégies nutritionnelles ne doivent pas porter uniquement sur l'apport énergétique (quantitatif et qualitatif) mais aussi sur l'apport protéique. En effet, les protéines sont composées d'acides aminés qui ont deux fonctions essentielles : permettre l'accrétion et le renouvellement des protéines corporelles, et fournir des métabolites qui jouent des rôles physiologiques importants pour le maintien du bon fonctionnement de l'organisme. Or, de plus en plus d'études plaident en faveur d'un rôle bénéfique des AGPI *n*-3 dans l'homéostasie protéique et dans la

synthèse de certains de ces métabolites (comme nous le développons plus bas). Cependant, il faut noter dès maintenant que la très grande majorité des études que nous citerons ont fait appel à des AGPI à longue chaîne (LC) *n*-3 sous forme d'huile de poisson, voire d'AGPI-LC individuels. Or, d'une part, pour la plupart d'entre elles, les ressources marines d'AGPI *n*-3 ne sont pas durables et, d'autre part, un grand nombre de gens ne consomment pas de poisson pour des raisons de coût élevé, de manque de disponibilité de la ressource, ou de goût personnel. Ainsi, la possibilité que certains effets métaboliques bénéfiques attribués aux AGPI-LC *n*-3 puissent être obtenus également avec leur précurseur, l'acide α -linoléique (ALA, C18:3 *n*-3), présent dans certaines huiles végétales, demande à être explorée. Un certain nombre d'études chez l'Homme et le rongeur ont décrit des effets favorables de l'ALA sur les marqueurs et les facteurs de risque du syndrome métabolique [6–11]. Cependant, ces effets diffèrent parfois entre l'ALA et ses dérivés à longue chaîne, sont souvent moins prononcés, et peuvent ne pas impliquer les mêmes voies métaboliques et régulatrices [12]. Ces effets différentiels peuvent exister dans le cas de l'homéostasie protéique, et doivent être recherchés et étudiés.

Importance du métabolisme des acides aminés et des protéines dans le contexte du SyndMét

Métabolites bioactifs des acides aminés et syndrome métabolique

Cystéine et glutathion

La synthèse du glutathion est assurée par l'action séquentielle de deux enzymes cytosoliques ubiquitaires ATP-dépendantes, la γ -glutamylcystéine ligase (ou synthase, γ GCL) et la glutathion synthétase. La première réaction, catalysée par la γ GCL, constitue l'étape limitante de la synthèse du glutathion. Le glutathion est le principal anti-oxydant non enzymatique endogène de l'organisme, en raison de sa capacité à capter directement et spontanément différentes espèces réactives de l'oxygène (ROS), et le couple glutathion réduit/glutathion oxydé (noté GSH/GSSG) est considéré comme le principal contributeur au maintien du statut redox au niveau intracellulaire [13].

Chez les sujets atteints d'un syndrome métabolique, ou dans des modèles animaux (rats) on peut observer un stress oxydant résultant d'un déficit en glutathion (diminution du rapport forme réduite/forme oxydée) ou d'une baisse d'activité des enzymes permettant la neutralisation des ROS, contribuant à l'augmentation du risque de diabète de type 2 et de complications cardiovasculaires [14].

La littérature sur les effets de l'apport en cystéine, le statut en glutathion et le statut redox reste très limitée [15]. Chez le rat, l'apport de donneurs de cystéine durant un repas augmente en aigu le pool hépatique de glutathion de façon dose-dépendante [16]. En chronique, en réponse à un régime riche en saccharose chez le rat, l'apport de protéines naturellement riches ou enrichies en cystéine limite la résistance à l'insuline et le stress oxydant [17]. L'effet bénéfique des protéines de colza sur la résistance à l'insuline et le stress oxydant en réponse à un repas ou à un régime gras et sucré peut lui-aussi être attribué à la richesse de ces protéines en cystéine (Cf. B.). De même, une protection anti-oxydante a été observée suite à

l'apport de lactosérum (protéines de lait riches en cystéine) chez des souris âgées ou soumises à un exercice intense [18,19].

Arginine et monoxyde d'azote

L'arginine est le précurseur d'autres acides aminés et métabolites ayant des fonctions importantes, à savoir : la créatine, l'urée, l'ornithine, l'agmatine, le NO et, plus récemment étudié, l'homoarginine. Néanmoins, le métabolite le plus important et le plus étudié de l'arginine reste le NO, du fait de ses rôles physiologiques importants [20]. Chez les mammifères, la biosynthèse du NO à partir de l'arginine est assurée par les différentes isomorphes de la NO synthase (NOS). Elle est principalement régulée par l'activité de la NOS et par la biodisponibilité de l'arginine.

Le NO est une molécule signal cytoprotectrice jouant un rôle fondamental dans l'homéostasie vasculaire, et donc fortement impliquée dans la fonction endothéliale [21]. Au niveau des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire, le NO inhibe le tonus vasculaire en stimulant la production de la guanosine-monophosphate cyclique (GMPc) suite à sa fixation au groupement hème de la guanylate cyclase (GC) ; c'est donc un agent vasorelaxant. Il contribue aussi à inhiber la migration et à la prolifération des cellules musculaires lisses. Au niveau de la lumière vasculaire, le NO contribue au maintien de la fluidité du sang et à l'inhibition de l'adhésion des plaquettes sanguines et des leucocytes aux cellules endothéliales. De plus, il prévient la formation d'agrégat plaquettaire et facilite leur dissolution [22].

Du fait de ce rôle central du NO au niveau vasculaire, de nombreuses études ont suggéré qu'une altération de la production et ou de la biodisponibilité du NO était le mécanisme principal impliqué dans la dysfonction endothéliale observée lors de la pathogenèse de l'athérosclérose associée aux facteurs de risque du SynMét. En effet, chez le rat, l'inflammation systémique et vasculaire résultant d'un repas gras et sucré s'accompagne d'une diminution de la production de NO au niveau du corps entier [23] (Fig. 1). À long terme, chez des patients atteints de SynMét, il a été

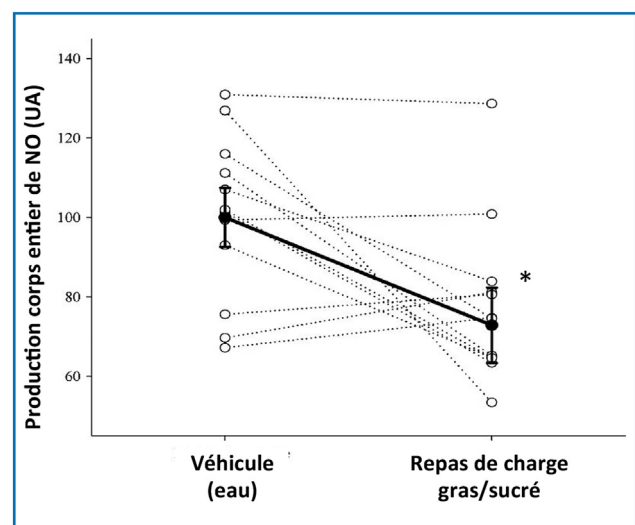


Figure 1. Synthèse du NO chez le rat recevant un repas de charge gras et sucré (d'après [23]). Production du NO mesurée au niveau du corps entier chez le rat 4 h après l'ingestion d'un repas de charge gras et sucré ou du véhicule (eau). *, différent du groupe témoin au seuil de 5 %.

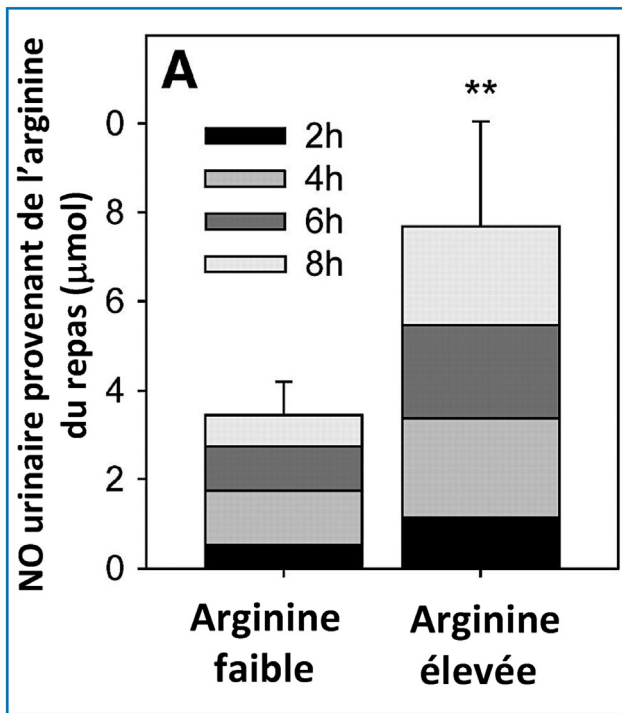


Figure 2. Excrétion urinaire de produits terminaux du NO synthétisés à partir de l'arginine ingérée chez des volontaires sains recevant un mélange d'acides aminés à teneur en arginine faible ou élevée (d'après [27]). L'excrétion a été mesurée 2, 4, 6 et 8 h après ingestion. **, différent du mélange à faible teneur en arginine, au seuil de 1 %.

retrouvé une diminution de la synthèse du NO au niveau du corps entier [24]. Plus précisément, dans cette étude, par comparaison aux sujets témoins, la plus faible synthèse de NO a été constatée chez les sujets obèses présentant un syndrome métabolique et pas chez les sujets obèses exempts de syndrome métabolique [24]. Ces résultats constatés au niveau du corps entier sont compatibles avec les altérations des signaux nitrogéniques dans les territoires vasculaires qui sont étroitement associés à l'initiation de la résistance à l'insuline, comme cela a été montré au niveau vasculaire d'un point de vue moléculaire, et au niveau général d'un point de vue physiologique [25,26].

En revanche, les bénéfices de l'apport d'arginine au niveau vasculaire n'ont pas toujours été univoques chez l'homme. Cependant, l'arginine alimentaire est orientée vers la synthèse de NO de manière dose-dépendante [27] (Fig. 2), et cette utilisation est plus importante quand les individus présentent des facteurs de risque cardiométaboliques contributifs au syndrome métabolique [28]. Chez l'Homme sain ou le sujet à risque, l'adjonction d'arginine à un repas de surcharge en acides gras saturés prévient l'apparition de la dysfonction endothéliale postprandiale [29]. De même, chez l'individu à risque qui présente une concentration relativement basse en arginine à jeun, une supplémentation chronique en arginine atténue la dysfonction endothéliale [30] (Fig. 3). Il est important de noter que ces deux dernières études ont été menées avec des doses "nutritionnelles" d'arginine (2,5g dans un repas, ou 3 fois 1,5g par jour) et dans des conditions mimant un apport supplémentaire dans des conditions nutritionnelles (dans un repas gras pour mimer un apport en arginine par des protéines, ou sous forme d'arginine à libération prolongée pour la supplémentation chronique). Enfin, la supplémentation en arginine de

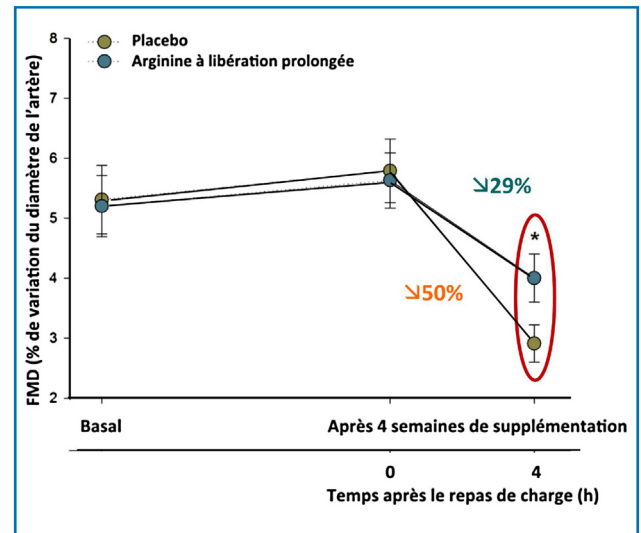


Figure 3. Effet de 4 semaines de supplémentation en arginine à libération prolongée sur la fonction endothéliale après un repas de charge chez des sujets ayant une argininémie basale faible (d'après [30]). FMD, flow-mediated dilation. La FMD a été mesurée chez des sujets présentant "un tour de taille hypertriglycéridémique" et une faible argininémie basale (inférieure à la médiane du groupe) avant (basal) et après 4 semaines de supplémentation en arginine à libération prolongée ou un placebo, en dispositif croisé. Après 4 semaines, la FMD a été mesurée avant et 4 h après l'ingestion d'un repas de charge hyperlipidique. *, différent du groupe témoin au seuil de 5 %.

sujets obèses présentant un syndrome métabolique améliore à la fois la fonction endothéliale et la sensibilité à l'insuline [31]. Dans cette étude, les individus présentant un syndrome métabolique et une intolérance au glucose ont reçu une supplémentation en arginine sous forme de biscuits pendant 2 semaines, selon un dispositif croisé contre des biscuits placebo, et les auteurs ont constaté que la supplémentation en arginine, en même temps qu'elle augmentait les concentrations en arginine à jeun, augmentait les concentrations en GMPC (le second messager du NO), le flux sanguin dans un test hyperhémique (pris comme marqueur de fonction vasculaire) et un indice de sensibilité à l'insuline pendant un test oral de tolérance au glucose. La même équipe a rapporté qu'une supplémentation en arginine chez des individus à risque cardiométabolique réduisait le risque d'intolérance au glucose et de diabète [32].

Conclusion

Le métabolisme secondaire de l'arginine et de la cystéine est fortement impliqué dans les processus physiopathologiques liés au SynMét. Les métabolites bioactifs qui dérivent de ces deux acides aminés, ainsi que les voies métaboliques qui les impliquent, sont donc des cibles d'intérêt dans les stratégies nutritionnelles de prise en charge et de prévention du SynMét. Deux approches peuvent ainsi être proposées : apporter des sources protéiques riches en acides aminés d'intérêt (cf B.), et/ou favoriser l'utilisation de ces acides aminés par d'autres nutriments, tels que les AGPI *n-3* (cf C.).

Maintien de la masse musculaire et homéostasie protéique

Le maintien de la masse musculaire résulte d'un contrôle adéquat de l'homéostasie protéique, résultant d'un

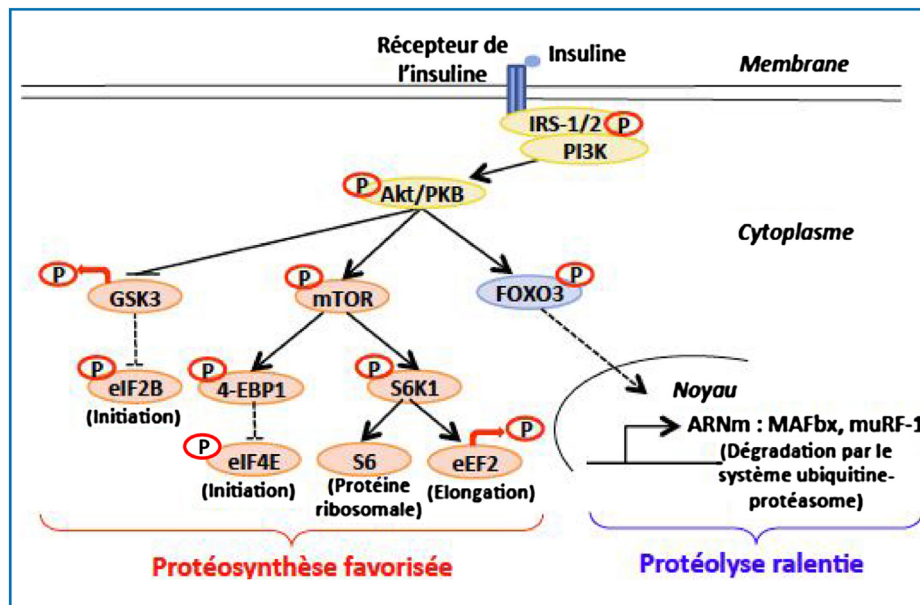


Figure 4. Schéma simplifié des voies de signalisation de l'insuline contrôlant l'équilibre protéosynthèse/protéolyse (repris de [73]). Les traits en pointillé signalent les voies mises en jeu en l'absence d'insuline. Les traits terminés par une flèche indiquent une activation, ceux terminés par un trait horizontal, une inhibition. La présence d'une phosphorylation (fixation d'un groupement phosphate) est indiquée par un P cerclé de rouge, une flèche rouge indique la perte de ce groupement. 4E-BP1, 4E-Binding Protein 1 ; eEF, Elongation Factor ; eIF, eukaryotic Initiation Factor ; FOXO, Forkhead box O ; GSK-3, Glycogen Synthase Kinase-3 ; mTOR, mammalian Target of Rapamycin ; IRS-1/2, Insulin Receptor Substrate ; MAFbx, Muscle Atrophy F-box ; muRF-1, muscle Ring Finger-1 ; PI3K, Phosphatidylinositol 3-Kinase ; PKB, Protéine Kinase B ; S6, ribosomal protein S6 ; S6K1, ribosomal protein S6 kinase 1.

équilibre entre l'anabolisme (protéosynthèse) et le catabolisme (protéolyse). Cette homéostasie est principalement assurée au plan hormonal par l'insuline, qui favorise l'anabolisme protéique tout en freinant le catabolisme, en synergie avec les acides aminés, en particulier ceux à chaîne latérale ramifiée (Fig. 4) [33]. À l'inverse, l'insulino-résistance affecte l'homéostasie protéique. Dans les cas d'obésité sans diabète, on observe en particulier une moindre accréction protéique en réponse à l'insuline et aux acides aminés [34]. Le bilan protéique net (synthèse moins dégradation) est également largement diminué chez ces mêmes sujets, et ce en corrélation directe avec le niveau d'adiposité et l'insulino-résistance [35].

Le maintien de la masse musculaire, et donc de l'homéostasie protéique, est un objectif majeur dans des situations physiopathologiques entraînant une protéolyse (cancers, immobilisation prolongée...), mais aussi, plus banalement, lors du vieillissement. Ce dernier est en effet fréquemment associé à une sarcopénie à savoir une diminution de la masse musculaire entraînant un amoindrissement de la force physique et un risque d'incapacité.

Cas de l'obésité et du syndrome métabolique

Chez les sujets obèses et en surpoids, la perte de poids est recherchée pour de nombreuses raisons, allant de l'amélioration de l'image de soi à la réduction de certains facteurs de risques associés au SynMét, parmi lesquels figurent au premier chef la résistance à l'insuline observée chez de nombreux sujets, mais aussi l'hypertension ou l'hypertriglycéridémie [36].

Même si l'activité physique peut jouer un rôle indéniable dans la perte de poids, des résultats significatifs ne peuvent être obtenus sans une réduction plus ou moins drastique de l'apport d'énergie, provoquant un état catabolique qui touche le tissu adipeux et réduit donc la

masse grasse. Cependant, même quand la réduction de l'apport énergétique s'accompagne d'une augmentation de l'activité physique, les processus cataboliques affectent aussi l'homéostasie protéique, ce qui peut conduire à une perte plus ou moins sévère de masse maigre, touchant en particulier les muscles [37,38]. Dans ces conditions, les stratégies nutritionnelles visant à la perte de poids doivent aussi prendre en compte prioritairement la préservation de la masse maigre et inclure des nutriments susceptibles de favoriser l'homéostasie protéique. Les régimes hyperprotéiques sont connus pour leurs effets bénéfiques sur la masse maigre à court/moyen terme, mais peuvent aussi augmenter la masse grasse, par des effets d'activation des voies de signalisation de l'insuline dûs surtout aux acides aminés à chaîne latérale ramifiée [33]. À côté de ces acides aminés, les AGPI *n*-3 se révèlent être de bons candidats (cf C.).

Apport de protéines végétales riches en arginine et cystéine

Les protéines de crucifères, et tout particulièrement les protéines de colza (*Brassica napus*) sont riches en arginine et en cystéine. Leur apport alimentaire, au moins chez le rat, a révélé leur capacité à atténuer certains facteurs de risque de SynMét. En aigu, quand elles remplacent les protéines de lait, elles permettent de limiter la chute de réactivité vasculaire et le stress oxydant vasculaire normalement observés en réponse à un repas riche en AGS et en saccharose, à un niveau similaire à celui observé quand les protéines de lait du repas gras et sucré sont complétées en arginine et en cystéine au niveau de l'apport par les protéines de colza [39] (Fig. 5). En chronique, après 9 semaines de régime gras et sucré, la sensibilité à l'insuline est moins altérée avec les protéines de colza qu'avec les protéines de lait. Cette

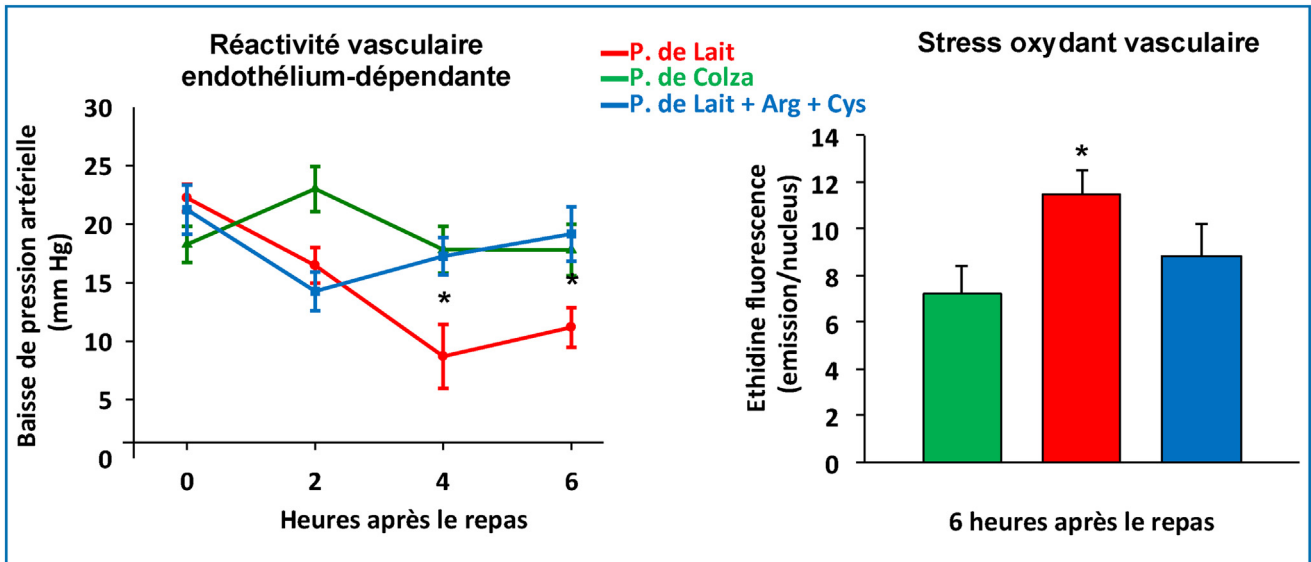


Figure 5. Effet d'un repas gras et sucré sur la fonction vasculaire chez le rat en fonction de la nature des protéines du repas (d'après [39]). P. de Lait, protéines de lait ; P. de Colza, protéines de colza ; P. de lait + Arg + Cys, protéines de lait complétées avec de l'arginine et de la cystéine à hauteur des teneurs présentes dans les protéines de colza ; *, différent du groupe témoin au seuil de 5 %.

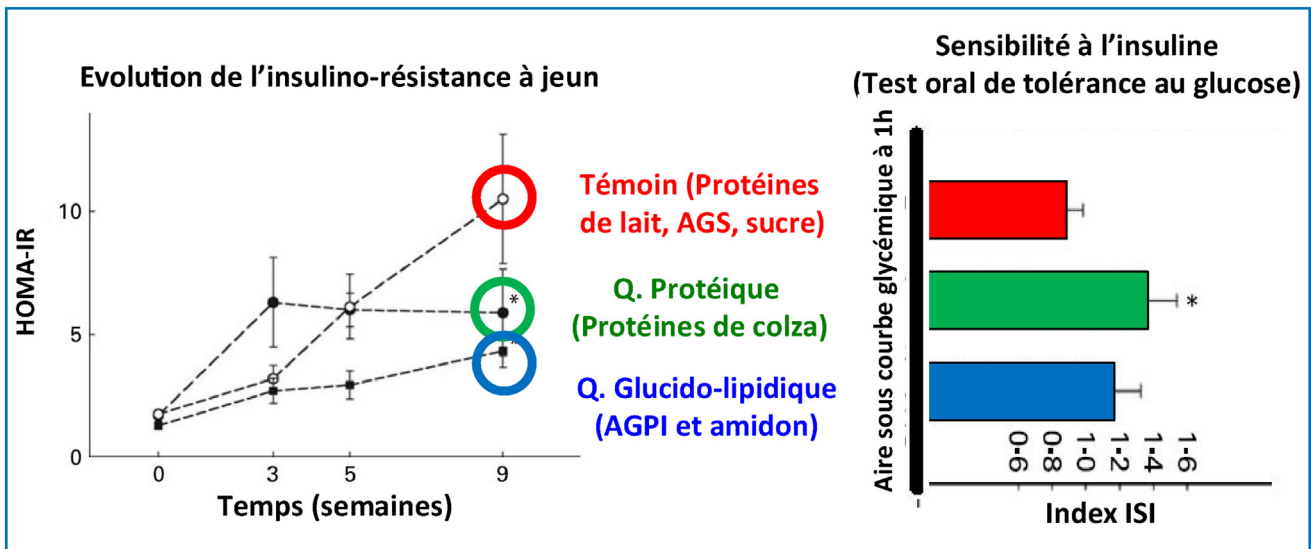


Figure 6. Évolution de la sensibilité à l'insuline chez le rat en fonction de la qualité (Q) de l'apport protéique ou glucido-lipidique (d'après [40]). HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance ; Q., qualité ; ISI, insulin sensitivity index ; *, différent du groupe témoin au seuil de 5 %.

prévention par la nature de la source protéique est comparable à celle obtenue en réponse à un régime prudent (riche en amidon et en AGPI *n*-3) [40] (Fig. 6).

Ces travaux et d'autres indiquent des effets favorables de certaines protéines végétales sur les facteurs de risque du SynMét : dysfonction endothéliale, stress oxydant, résistance à l'insuline. Des associations entre la consommation des protéines de légumineuses et de fruits à coque et l'incidence du syndrome métabolique ou de ses composantes ont été aussi rapportées [41]. De plus, ils soutiennent fortement l'hypothèse que ces effets sont liés à la richesse de ces sources en arginine et cystéine.

Dans un contexte nutritionnel global, on pourrait ainsi recommander d'augmenter la part de protéines riches certains acides aminés d'intérêt, ce qui est en phase avec les stratégies mises en œuvre pour accroître la part des protéines végétales dans l'alimentation.

Rôle des AGPI *n*-3 sur le métabolisme des acides aminés et des protéines

À côté de modification quantitative ou qualitative de l'apport protéique, source globale ou spécifique d'acides aminés, on peut envisager d'orienter favorablement le métabolisme de ces acides aminés dans un contexte de prévention, ou d'influencer l'homéostasie protéique dans un contexte de prise en charge du syndrome métabolique, et plus particulièrement de l'obésité.

Métabolisme secondaire des acides aminés et prévention de l'initiation du SynMét

Cystéine et synthèse du glutathion

Chez le rat, la complémentation en AGPI *n*-3 améliore les réserves de glutathion et le statut redox en cas de stress

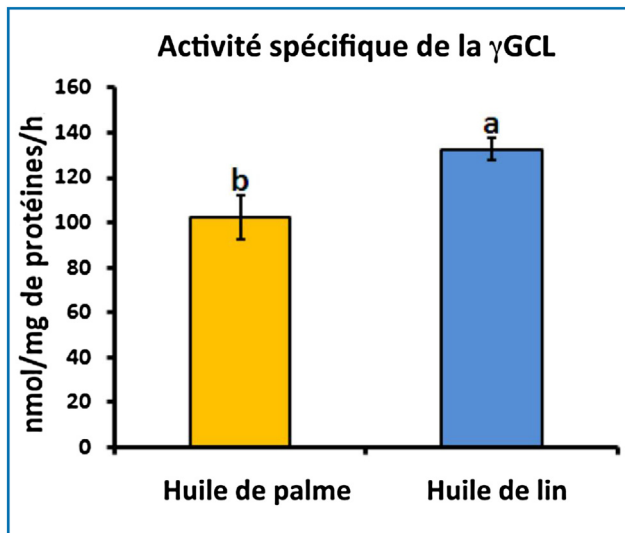


Figure 7. Activité spécifique de la γ GCL hépatique chez la souris après 5 semaines de régime gras et sucré content de l'huile de palme (riche en AGS) ou de l'huile de lin (riche en ALA) (Hermier, Gueltzin et al., non publié). a, b, différence significative au seuil de 5 %.

oxydant induit par une exposition à l'éthanol ou au mercure [42,43], une insuffisance cardiaque [44], ou une colite [45]. Lors de l'induction nutritionnelle d'un SynMét chez la souris par un régime gras et sucré, nous avons montré que le remplacement d'une source d'AGS par une source d'ALA augmente des 2/3 la concentration et le pool hépatiques de glutathion (publication en cours).

Les mécanismes mis en jeu sont encore incomplètement élucidés. L'étude chez le rat souffrant d'une insuffisance cardiaque a montré un effet de l'apport d'AGPI *n*-3 sur la γ GCL, enzyme limitant de la synthèse du glutathion à partir de la cystéine : il y avait une augmentation de la quantité de protéine et/ou de son activité [44]. Dans notre modèle de SynMét chez la souris, l'activité de la γ GCL était également augmentée en réponse à un régime riche en ALA (Fig. 7). Sur des fibroblastes en culture, le DHA augmente le contenu en glutathion parallèlement à une stimulation de l'expression génique et de l'activité de la γ GCL [46]. Contrairement à la stimulation de l'activité, cette régulation transcriptionnelle n'a pas été décrite *in vivo*.

Arginine et synthèse du NO

Un nombre croissant d'études suggère que les AGPI *n*-3 favorisent la synthèse de NO au niveau vasculaire, lors de l'incubation de fragments d'artère en présence d'EPA [47,48], ou de cellules endothéliales en présence d'ALA [49]. Au niveau du corps entier, une stimulation de la synthèse a été suggérée indirectement par des mesures de ses métabolites, nitrites et nitrates, dans le plasma chez le rat hypertendu en réponse à l'ingestion d'ALA ou d'huile de poisson riche en AGPI *n*-3 à chaîne longue [50,51], et dans l'urine chez le rat en réponse à l'ingestion d'EPA [52] ou chez des volontaires sains en réponse à l'ingestion d'huile de poisson [53,54]. Récemment, la synthèse de NO a été mesurée directement chez la souris à partir d'arginine-15N, ce qui a permis de montrer que cette synthèse était favorisée par un régime riche en ALA, comme le suggérait une concentration plasmatique accrue des métabolites du NO [55] (Fig. 8). Comme dans le cas de la synthèse de glutathion à partir de la cystéine, les mécanismes mis en jeu sont assez mal connus. En effet, au niveau vasculaire, les

agonistes pharmacologiques de PPAR α stimulent l'expression de la NO synthase endothéliale [56]. Cependant, en réponse à un AGPI *n*-3, agoniste naturel et nutritionnel de PPAR α (ce qui a bien été vérifié dans l'étude), l'expression des NO synthases hépatiques n'était pas stimulée [55].

Métabolisme protéique et maintien de la masse musculaire lors d'un amaigrissement dans le contexte du syndrome métabolique

AGPI *n*-3 et homéostasie protéique

L'apport d'AGPI *n*-3 est capable de stimuler l'anabolisme protéique musculaire chez les animaux de rente en croissance (poulet, bovin, porc) [57–59], chez le rat âgé [60] et chez l'homme à différents âges [61–63]. Chez le poulet, cet apport d'AGPI *n*-3 sous forme d'un mélange d'huiles de lin et colza, riches en ALA, a entraîné un plus grand développement musculaire (+6 % en 3 semaines) que chez les témoins.

En parallèle, des effets bénéfiques ont été montrés dans un certain nombre de situations entraînant un catabolisme protéique, telles que l'immobilisation d'un membre, le sepsis, le jeûne intensif, ou le vieillissement : l'apport d'AGPI *n*-3 chez le rongeur (rat ou souris), a permis de limiter la perte de masse musculaire ou, si celle-ci n'était pas mesurée directement, d'atténuer un marqueur de protéolyse musculaire [60,64–67]. Dans les pathologies cancéreuses, une complémentation en AGPI *n*-3 a permis de limiter la perte de poids et de masse maigre chez la souris [64], mais aussi chez l'homme [68,69].

AGPI *n*-3 et restriction énergétique

Enfin, une seule étude clinique a montré un possible effet bénéfique des AGPI *n*-3 sur la masse maigre chez des patients obèses en restriction énergétique consommant un régime riche soit en acides gras saturés, soit en AGPI *n*-6, soit en AGPI *n*-3 [70]. Les patients consommant le régime riche en AGPI *n*-3 ont perdu une plus faible proportion de masse maigre pour une même perte de poids total. Les AGPI *n*-3 auraient donc un effet protecteur contre la perte de masse musculaire lors d'un amaigrissement imposé. Cette hypothèse a été testée dans une étude préclinique chez le rat [71] : 48 mâles adultes ont reçu pendant 4 semaines un régime d'induction hypercalorique conduisant à une obésité, puis 36 rats ont été soumis à 8 semaines de forte restriction calorique (50 % de l'ingéré énergétique *ad libitum*), 12 rats restant *ad libitum*. Pendant ces 2 phases (12 semaines au total), les lipides alimentaires comportaient de l'huile de tournesol oléique (71 % de C18 :1 *n*-9, groupes *ad libitum* OLE-AL et témoin restreint, OLE-R), de l'huile de colza (10 % d'ALA, groupe ALA-R) ou de l'huile de poisson (10 % d'AGPI-LC *n*-3, groupe LC-R) (*n* = 12 par groupe). Lors des phases d'induction et des restrictions, la prise puis la perte de poids était similaire dans tous les groupes, et donc indépendante de la nature des acides gras alimentaires. Pendant la phase de restriction, les rats OLE-AL ont continué à prendre du poids tandis que les 3 groupes restreints ont tous perdu 20 % de poids et 50 % de tissu adipeux viscéral (Tableau 1). En revanche, comparés aux rats OLE-AL, les muscles de la patte ont perdu significativement du poids chez les rats OLE-R (–4 à –6 %), mais pas chez les rats ALA-R et LC-R. Il y a donc eu un effet protecteur des AGPI *n*-3 contre la perte de masse musculaire au cours de l'amaigrissement, apportés à dose égale sous forme d'ALA ou de dérivés à longue chaîne.

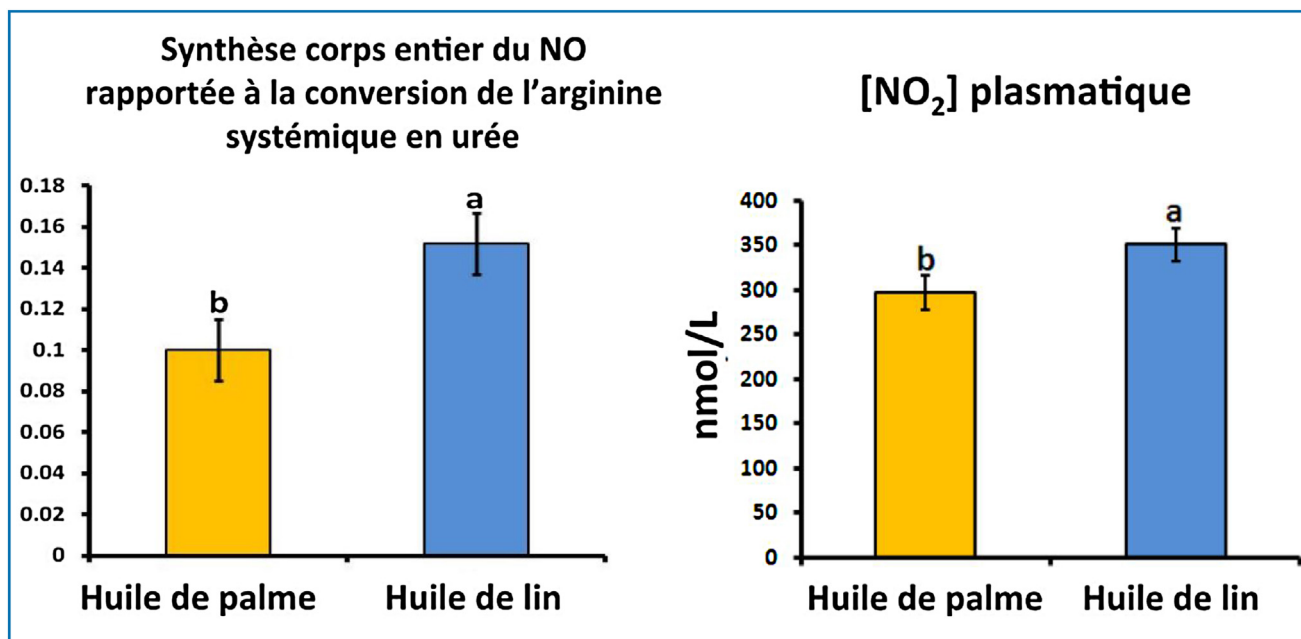


Figure 8. Synthèse du NO chez la souris après 5 semaines de régime gras et sucré contenant de l'huile de palme (riche en AGS) ou de l'huile de lin (riche en ALA) [55]. a, b, différence significative au seuil de 5 %.

Tableau 1 . Effets d'un apport d'AGPI *n*-3 avant et pendant une restriction énergétique chez des rats obèses (repris de [71]).

	OLE-AL	OLE-R	ALA-R	LC-R
Poids final (g)	607 ± 21 ^a	484 ± 33 ^b	486 ± 16 ^b	473 ± 17 ^b
Tissu adipeux viscéral (g)	84,1 ± 5,1 ^a	41,4 ± 3,4 ^b	43,4 ± 4,5 ^b	38,2 ± 3,3 ^b
Muscle Gastrocnemius (g)	5,60 ± 0,08 ^a	5,31 ± 0,13 ^b	5,46 ± 0,12 ^{ab}	5,46 ± 0,13 ^{ab}
Muscle Tibialis anterior (g)	1,81 ± 0,04 ^a	1,71 ± 0,04 ^b	1,80 ± 0,04 ^{ab}	1,77 ± 0,03 ^{ab}
Total des muscles de la jambe (g)	10,8 ± 0,1 ^a	10,3 ± 0,2 ^b	10,7 ± 0,2 ^{ab}	10,6 ± 0,2 ^{ab}
Récepteur de l'insuline (ARNm)	100 ± 5 ^a	129 ± 9 ^{ab}	144 ± 7 ^b	153 ± 9 ^b
IRS1 (protéine phosphorylée/totale)	100 ± 13 ^a	186 ± 5 ^b	160 ± 15 ^{ab}	260 ± 24 ^c
AKT (protéine phosphorylée/totale)	100 ± 5 ^a	144 ± 11 ^{ab}	169 ± 20 ^b	164 ± 12 ^b
MAFbx (ARNm)	100 ± 7 ^a	84 ± 25 ^{ab}	81 ± 7 ^{ab}	68 ± 8 ^b
Murf-1 (ARNm)	100 ± 5 ^a	97 ± 5 ^a	90 ± 5 ^{ab}	79 ± 5 ^b

Moyenne ± erreur standard pour 10–12 rats par groupe. OLE : régime riche en 18 :1 *n*-9 ; ALA : régime riche en 18 :3 *n*-3 ; LC : régime riche en AGPI *n*-3 à longue chaîne ; AL : rats ad libitum ; R : rats en restriction énergétique. Les poids des muscles sont ceux des muscles des 2 jambes. Les taux d'ARNm et de protéines sont rapportés en % de la valeur dans le groupe OLE-AL pour le muscle gastrocnémien. Les moyennes portant une lettre identique ne diffèrent pas au seuil de 5 % (Test de Tukey après ANOVA à 2 facteurs : effet du niveau d'apport énergétique et effet de la nature des acides gras) ; en notes a et b : sur une même ligne, les valeurs n'ayant pas une lettre commune diffèrent au seuil de 5 %.

Mécanismes mis en jeu

Comme indiqué plus haut, l'homéostasie protéique est essentiellement sous le contrôle de l'insuline : l'activation de sa voie de signalisation stimule la protéosynthèse (et donc l'anabolisme protéique) tout en s'opposant à la protéolyse (Fig. 1). Les étapes initiales de signalisation, depuis la liaison de l'insuline à son récepteur, jusqu'à la phosphorylation de l'AKT, sont communes aux voies en aval de la protéosynthèse, par activation de la traduction et de la protéolyse, par répression des gènes impliqués, en particulier dans la voie dépendant du système ubiquitine-protéasome¹ (MAFbx,

MuRF⁻¹). Or, il a été démontré que les AGPI *n*-3 interagissent à différents niveaux avec ces voies de régulation.

Anabolisme : chez l'animal en croissance, les AGPI *n*-3 favorisent la protéosynthèse en augmentant la phosphorylation de l'AKT et des protéines en aval telles que mTOR, S6K1 et 4EBP1 [57–59] (Fig. 9). De même, chez des sujets jeunes, d'âge moyen ou plus âgés, la complémentation en AGPI *n*-3 favorise l'anabolisme protéique musculaire par une activation de mTOR et S6K1 [61,62]. Enfin, lors du vieillissement chez le rat, l'apport d'AGPI *n*-3 favorise l'anabolisme protéique par des voies indépendantes d'AKT, mais impliquant mTOR et la PI3kinase (PI3K) [60].

Catabolisme : chez le rat ou la souris en situation de protéolyse musculaire (cancer, sepsis, jeûne intense, immobilisation d'un membre), l'apport d'AGPI *n*-3 a permis de limiter l'expression de divers gènes impliqués dans la voie

¹ Système ubiquitine-protéasome : un des 3 systèmes de protéolyse (destruction des protéines). La protéine est marquée par l'ubiquitine puis dirigée vers le protéasome pour y être dégradée.

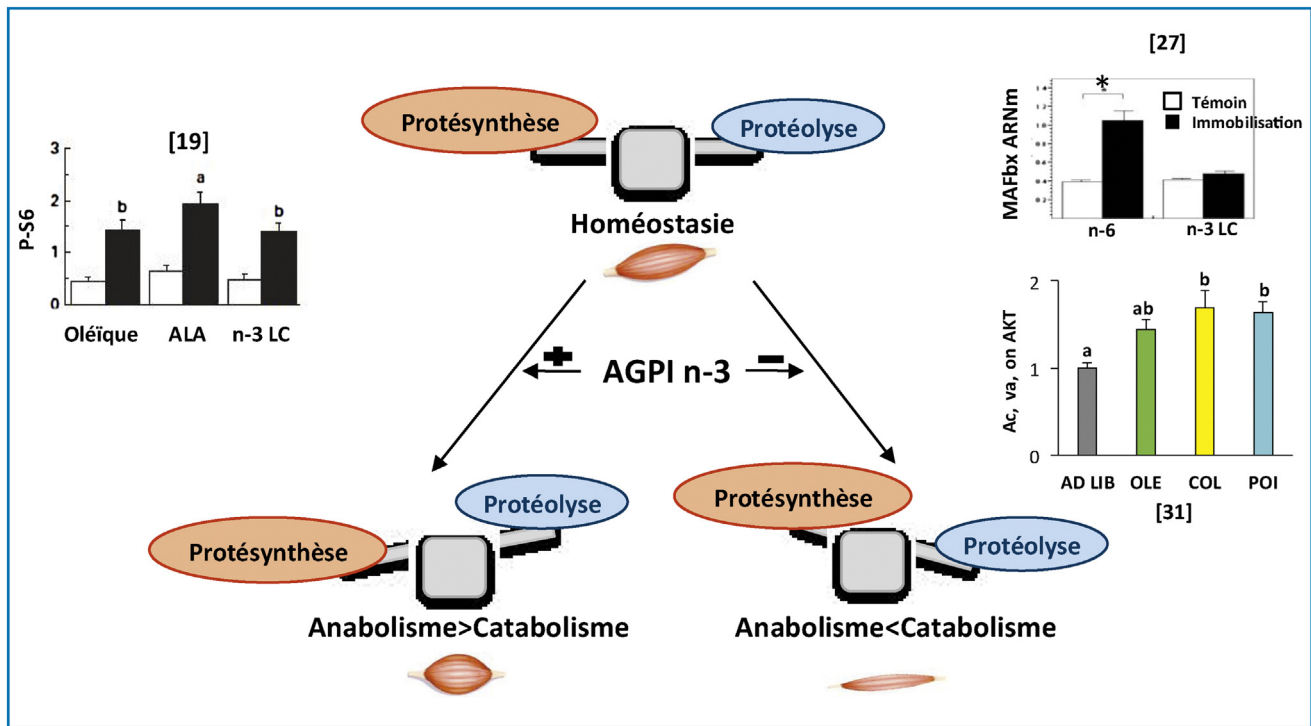


Figure 9. Influence des AGPI *n*-3 sur l'homéostasie protéique musculaire (repris de [73]) ; [19], quantité de protéine ribosomale S6 phosphorylée dans le muscle de poulets en croissance dont le régime contenait de l'acide oléique, de l'ALA ou des *n*-3 LC ; a, b, différence significative au seuil de 5 %. [27], quantité d'ARNm de la protéine MAFbx, impliquée dans la protéolyse (voie du protéasome) dans le muscle de rats ayant subi une immobilisation et consommant des régimes riches en AGPI *n*-6 ou *n*-3 ; *, différent du groupe témoin au seuil de 5 %. [31], activation (phosphorylation) de la protéine AKT dans le muscle de rats rendus obèses et soumis à un amaigrissement sous un régime riche en acide oléique (OLE), en ALA (COL) ou en *n*-3 LC (POI) ; AD LIB, groupe resté *ad libitum* ; a, b, différence significative au seuil de 5 %.

protéolytique dépendant du système ubiquitine-protéasome [64–67,72]. Une de ces études a montré que ces effets étaient liés à une activation de la voie de signalisation de l'insuline jusqu'à AKT [65] (Fi. 9). Dans notre étude chez le rat rendu obèse et soumis à une restriction énergétique, les animaux ayant reçu des AGPI *n*-3 (que ce soit sous forme d'ALA ou de dérivés à longue chaîne) pendant l'induction de l'obésité puis la réduction énergétique montrent une activation des étapes initiales de la signalisation de l'insuline : expression plus forte du gène du récepteur de l'insuline, phosphorylation plus importante de l'IRS⁻¹ (insulin receptor substrate⁻¹) chez les rats ayant reçu les AGPI-LC seulement, et d'AKT [71] (Tableau 1 et Fig. 9). En aval de mTOR, les voies anaboliques n'étaient pas différenciellement activées par les acides gras. En revanche, les voies cataboliques impliquant le système ubiquitine-protéasome étaient réprimées dans les deux groupes ayant reçu les AGPI *n*-3 (plus fortement dans le groupe LC-R), avec une moindre expression des gènes codant pour MAFbx et MuRF⁻¹ (Tableau 1). Ainsi, dans une situation de forte restriction énergétique, les AGPI *n*-3 freinent la protéolyse et permettent un maintien de la masse musculaire par des mécanismes identiques à ceux décrits dans les autres situations de catabolisme protéique évoquées plus haut.

Synthèse et perspectives

Dans un contexte de remplacement d'une quantité croissante d'aliments d'origine animale par des aliments d'origine végétale, certaines protéines végétales permettent d'augmenter l'apport en acides aminés spécifiques,

tels que la cystéine et l'arginine. Ces acides aminés sont la source de métabolites modulant les facteurs de risque du SyndMét. Les AGPI *n*-3, et notamment ceux d'origine végétale, favorisent l'utilisation de ces acides aminés dans les situations nutritionnelles à risque de SynMét. Dans la perspective de recommandations diététiques visant à la prévention du SynMét, la synergie entre acides aminés et acides gras d'origine végétale est une approche nutritionnelle à valider.

Les AGPI *n*-3 favorisent aussi le maintien de l'homéostasie protéique lors de la prise en charge de l'obésité, une composante très fréquente du SynMét. En effet, comme dans d'autres situations physiopathologiques entraînant un catabolisme protéique, l'apport d'AGPI *n*-3 lors d'une restriction énergétique visant à l'amaigrissement, permettrait un maintien de la masse musculaire en activant les étapes précoces de la signalisation de l'insuline et en freinant la protéolyse. Dans l'arsenal des mesures hygiéno-diététiques préconisées aux patients obèses, une étude clinique pourrait permettre d'évaluer le bénéfice pour la masse musculaire d'un apport d'huile végétale riche en ALA, avant et pendant le régime amaigrissant. Les effets bénéfiques des AGPI *n*-3 sur certaines composantes du SynMét étant maintenant reconnus [5], une sous-population d'obèses présentant d'autres composantes du SynMét, telle que ceux présentant un « tour de taille hypertriglycéridémique », pourrait représenter une cible particulière de cette approche nutritionnelle.

Enfin, que ce soit sur le métabolisme des protéines ou sur celui d'acides aminés particuliers, nos études ont montré que les effets favorables de l'apport d'ALA sous forme d'huile végétale sont comparables à ceux des AGPI-LC, bien que de moindre ampleur. Pour les raisons citées en

Introduction, la consommation de sources marines AGPI-LC *n*-3 est souvent limitée au niveau individuel, et risque fort de le devenir à moyen terme au niveau mondial. Il est donc encourageant de constater que, y compris dans le cas du métabolisme des protéines et des acides aminés, les sources animales d'AGPI *n*-3 pourraient être partiellement remplacées, comme dans le cas des protéines, par des sources végétales, avec des effets bénéfiques similaires sur les dérégulations métaboliques et physiologiques qui accompagnent le SynMét et d'autres maladies chroniques.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome : a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention ; National Heart Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.
- [2] Vernay M, Salanave B, de Peretti C, Druet C, Malon A, Deschamps V, et al. Metabolic syndrome socioeconomic status in France: The French Nutrition Health Survey (ENNS 2006-2007). *Int J public health* 2013;58:855–64.
- [3] Nettleton JA, Katz R. *n*-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc* 2005;105:428–40.
- [4] Dandona P, Ghanim H, Chaudhuri A, Dhindsa S, Kim SS. Macronutrient intake induces oxidative and inflammatory stress: potential relevance to atherosclerosis and insulin resistance. *Exp Mol Med* 2010;42:245–53.
- [5] Calder PC. Mechanisms of action of (*n*-3) fatty acids. *J Nutr* 2012;142:592S–9S.
- [6] Baxheinrich A, Stratmann B, Lee-Barkey YH, Tschöepe D, Wahrburg U. Effects of a rapeseed oil-enriched hypoenergetic diet with a high content of alpha-linolenic acid on body weight and cardiovascular risk profile in patients with the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2012;108:682–91.
- [7] Fedo D, Kelley DS. Prevention of insulin resistance by *n*-3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:138–46.
- [8] Morise A, Thomas C, Landrier JF, Besnard P, Hermier D. Hepatic lipid metabolism response to dietary fatty acids is differently modulated by PPARalpha in male and female mice. *Eur J Nutr* 2009;48:465–73.
- [9] Mustad VA, Demichele S, Huang YS, Mika A, Lubbers N, Berthiaume N, et al. Differential effects of *n*-3 polyunsaturated fatty acids on metabolic control and vascular reactivity in the type 2 diabetic ob/ob mouse. *Metabolism* 2006;55:1365–74.
- [10] Pan A, Chen M, Chowdhury R, Wu JH, Sun Q, Campos H, et al. Alpha-Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;96:1262–73.
- [11] Poudyal H, Panchal SK, Ward LC, Brown L. Effects of ALA EPA and DHA in high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *J Nutr Biochem* 2013;24:1041–52.
- [12] Anderson BM, Ma DW. Are all *n*-3 polyunsaturated fatty acids created equal? *Lipids Health Dis* 2009;8:33.
- [13] Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med* 2001;30:1191–212.
- [14] Hopps E, Noto D, Caimi G, Averna MR. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:72–7.
- [15] McPherson R.A., Hardy G. Clinical and nutritional benefits of cysteine-enriched protein supplements. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:562–8.
- [16] Mariotti F, Simbelie KL, Makarios-Lahham L, Huneau JF, Laplaize B, Tome D, et al. Acute ingestion of dietary proteins improves post-exercise liver glutathione in rats in a dose-dependent relationship with their cysteine content. *J Nutr* 2004;134:128–31.
- [17] Blouet C, Mariotti F, Azzout-Marniche D, Mathe V, Mikogami T, Tome D, et al. Dietary cysteine alleviates sucrose-induced oxidative stress and insulin resistance. *Free Radic Biol Med* 2007;42:1089–97.
- [18] Bounouf G, Gervais F, Amer V, Batist G, Gold P. The influence of dietary whey protein on tissue glutathione and the diseases of aging. *Clin Invest Med* 1989;12:343–9.
- [19] Liu J, Wang X, Zhao Z. Effect of whey protein hydrolysates with different molecular weight on fatigue induced by swimming exercise in mice. *J Sci food and agriculture* 2014;94:126–30.
- [20] Jobgen W, Meininger CJ, Jobgen SC, Li P, Lee M-J, Smith SB, et al. Dietary L-Arginine supplementation reduces white fat gain and enhances skeletal muscle and brown fat masses in diet-induced obese rats. *J. Nutr* 2009;139:230–7.
- [21] Yetik-Anacak G, Catravas JD. Nitric oxide and the endothelium: history and impact on cardiovascular disease. *Vascul Pharmacol* 2006;45:268–76.
- [22] Schini-Kerth VB. Vascular biosynthesis of nitric oxide: effect on hemostasis and fibrinolysis. *Transfus Clin Biol* 1999;6:355–63.
- [23] Magne J, Huneau JF, Delemasure S, Rochette L, Tome D, Mariotti F. Whole-body basal nitric oxide production is impaired in postprandial endothelial dysfunction in healthy rats. *Nitric Oxide* 2009;21:37–43.
- [24] Siervo M, Jackson SJ, Bluck LJ. In-vivo nitric oxide synthesis is reduced in obese patients with metabolic syndrome: application of a novel stable isotopic method. *J Hypertens* 2011;29:1515–27.
- [25] Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006;113:1888–904.
- [26] Vincent MA, Montagnani M, Quon MJ. Molecular and physiologic actions of insulin related to production of nitric oxide in vascular endothelium. *Curr Diab Rep* 2003;3:279–88.
- [27] Mariotti F, Huneau JF, Szezepanski I, Petzke KJ, Aggoun Y, Tome D, et al. Meal amino acids with varied levels of arginine do not affect postprandial vascular endothelial function in healthy young men. *J Nutr* 2007;137:1383–9.
- [28] Deveaux A, Fouillet H, Petzke KJ, Hermier D, Andre E, Bunouf P, et al. A Slow- Compared with a Fast-Release Form of Oral Arginine Increases Its Utilization for Nitric Oxide Synthesis in Overweight Adults with Cardiometabolic Risk Factors in a Randomized Controlled Study. *J Nutr* 2016;146:1322–9.
- [29] Borucki K, Aronica S, Starke I, Luley C, Westphal S. Addition of 2.5g L-arginine in a fatty meal prevents the lipemia-induced endothelial dysfunction in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 2009;205:251–4.
- [30] Deveaux A, Pham I, West SG, Andre E, Lantoin-Adam F, Bunouf P, et al. L-Arginine Supplementation alleviates postprandial endothelial dysfunction when baseline fasting plasma arginine concentration is low: a randomized controlled trial in healthy overweight adults with cardiometabolic risk factors. *J Nutr* 2016;146:1330–40.
- [31] Monti LD, Casiraghi MC, Setola E, Galluccio E, Pagani MA, Quaglia L, et al. L-arginine enriched biscuits improve endothelial function and glucose metabolism: a pilot study in healthy subjects and a cross-over study in subjects with impaired glucose tolerance and metabolic syndrome. *Metabolism* 2013;62:255–64.
- [32] Monti LD, Galluccio E, Villa V, Fontana B, Spadoni S, Piatti PM. Decreased diabetes risk over 9 year after 18-month oral

- L-arginine treatment in middle-aged subjects with impaired glucose tolerance and metabolic syndrome (extension evaluation of L-arginine study). *Eur J Nutr* 2017.
- [33] Layman DK, Walker DA. Potential importance of leucine in treatment of obesity and the metabolic syndrome. *J Nutr* 2006;136:319S–23S.
- [34] Chevalier S, Marliss EB, Morais JA, Lamarche M, Gougeon R. Whole-body protein anabolic response is resistant to the action of insulin in obese women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:355–65.
- [35] Gougeon R, Morais JA, Chevalier S, Pereira S, Lamarche M, Marliss EB. Determinants of whole-body protein metabolism in subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:128–33.
- [36] Magkos F, Yannakoulia M, Chan JL, Mantzoros CS. Management of the metabolic syndrome and type 2 diabetes through lifestyle modification. *Annu Rev Nutr* 2009;29:223–56.
- [37] Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:1–10.
- [38] Weinheimer EM, Sands LP, Campbell WW. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity. *Nutr Rev* 2010;68:375–88.
- [39] Magne J, Huneau JF, Tsikas D, Delemeasure S, Rochette L, Tome D, et al. Rapeseed protein in a high-fat mixed meal alleviates postprandial systemic and vascular oxidative stress and prevents vascular endothelial dysfunction in healthy rats. *J Nutr* 2009;139:1660–6.
- [40] Mariotti F, Hermier D, Sarrat C, Magne J, Fenart E, Evrard J, et al. Rapeseed protein inhibits the initiation of insulin resistance by a high-saturated fat, high-sucrose diet in rats. *Br J Nutr* 2008;100:984–91.
- [41] Shang X, Scott D, Hodge A, English DR, Giles GG, Ebeling PR, et al. Dietary protein from different food sources, incident metabolic syndrome and changes in its components: An 11-year longitudinal study in healthy community-dwelling adults. *Clin Nutr* 2017;36:1540–8.
- [42] Pal M, Ghosh M. Studies on comparative efficacy of alpha-linolenic acid and alpha-eleostearic acid on prevention of organic mercury-induced oxidative stress in kidney and liver of rat. *Food Chem Toxicol* 2012;50:1066–72.
- [43] Patten AR, Brocardo PS, Christie BR. Omega-3 supplementation can restore glutathione levels and prevent oxidative damage caused by prenatal ethanol exposure. *J Nutr Biochem* 2012.
- [44] Fang Y, Favre J, Vercauteren M, Laillet B, Remy-Jouet I, Skiba M, et al. Reduced cardiac remodeling and prevention of glutathione deficiency after omega-3 supplementation in chronic heart failure. *Fundam Clin Pharmacol* 2010.
- [45] Hassan A, Ibrahim A, Mbodji K, Coeffier M, Ziegler F, Bounoure F, et al. An alpha-linolenic acid-rich formula reduces oxidative stress and inflammation by regulating NF-kappaB in rats with TNBS-induced colitis. *J Nutr* 2010;140:1714–21.
- [46] Arab K, Rossary A, Flourie F, Tourneur Y, Steghens JP. Docosahexaenoic acid enhances the antioxidant response of human fibroblasts by upregulating gamma-glutamyl-cysteinyl ligase and glutathione reductase. *Br J Nutr* 2006;95:18–26.
- [47] Omura M, Kobayashi S, Mizukami Y, Mogami K, Todoroki-Ikeda N, Miyake T, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca(2+) -independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation. *FEBS Lett* 2001;487:361–6.
- [48] Singh TU, Kathirvel K, Choudhury S, Garg SK, Mishra SK. Eicosapentaenoic acid-induced endothelium-dependent and -independent relaxation of sheep pulmonary artery. *Eur J Pharmacol* 2010;636:108–13.
- [49] Zhang W, Wang R, Han SF, Bu L, Wang SW, Ma H, et al. Alpha-linolenic acid attenuates high glucose-induced apoptosis in cultured human umbilical vein endothelial cells via PI3K/Akt/eNOS pathway. *Nutrition* 2007;23:762–70.
- [50] Erdogan H, Fadilloğlu E, Ozgocmen S, Sogut S, Ozyurt B, Akyol O, et al. Effect of fish oil supplementation on plasma oxidant/antioxidant status in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;71:149–52.
- [51] Sekine S, Sasanuki S, Aoyama T, Takeuchi H. Lowering systolic blood pressure and increases in vasodilator levels in SHR with oral alpha-linolenic acid administration. *J Oleo Sci* 2007;56:341–5.
- [52] Nishimura M, Nanbu A, Komori T, Ohtsuka K, Takahashi H, Yoshimura M. Eicosapentaenoic acid stimulates nitric oxide production and decreases cardiac noradrenaline in diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:618–24.
- [53] Harris WS, Rambjor GS, Windsor SL, Diederich D. n-3 fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65:459–64.
- [54] Piolot A, Blache D, Boulet L, Fortin LJ, Dubreuil D, Marcoux C, et al. Effect of fish oil on LDL oxidation and plasma homocysteine concentrations in health. *J Lab Clin Med* 2003;141:41–9.
- [55] Hermier D, Guelzim N, Martin PG, Huneau JF, Mathe V, Quignard-Boulange A, et al. NO synthesis from arginine is favored by alpha-linolenic acid in mice fed a high-fat diet. *Amino Acids* 2016;48:2157–68.
- [56] Lopez D, Orta X, Casos K, Saiz MP, Puig-Parellada P, Farriol M, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase in rat aorta after ingestion of fish oil-rich diet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H567–72.
- [57] Bergeron K, Julien P, Davis TA, Myre A, Thivierge MC. Long-chain n-3 fatty acids enhance neonatal insulin-regulated protein metabolism in piglets by differentially altering muscle lipid composition. *J Lipid Res* 2007;48:2396–410.
- [58] Gingras AA, White PJ, Chouinard PY, Julien P, Davis TA, Dombrowski L, et al. Long-chain omega-3 fatty acids regulate bovine whole-body protein metabolism by promoting muscle insulin signalling to the Akt-mTOR-S6K1 pathway and insulin sensitivity. *J Physiol* 2007;579:269–84.
- [59] Tesseraud S, Chartrin P, Métayer-Coustard S, Hermier D, Simon N, Peyronnet C, et al. Modulation of the insulin anabolic signalling cascade in growing chickens by n-3 PUFA. *Br J Nutr* 2013;1–12 [FirstView].
- [60] Kamolrat T, Gray SR, Thivierge MC. Fish oil positively regulates anabolic signalling alongside an increase in whole-body gluconeogenesis in ageing skeletal muscle. *Eur J Nutr* 2013;52:647–57.
- [61] Smith GI, Atherton P, Reeds DN, Mohammed BS, Rankin D, Rennie MJ, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:402–12.
- [62] Smith GI, Atherton P, Reeds DN, Mohammed BS, Rankin D, Rennie MJ, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids augment the muscle protein anabolic response to hyperinsulinaemia-hyperaminoacidaemia in healthy young and middle-aged men and women. *Clin Sci (Lond)* 2011;121:267–78.
- [63] Smith GI, Julliard S, Reeds DN, Sinacore DR, Mittendorfer B, Klein SM, Mittendorfer B. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *Am J Clin Nutr* 2015.
- [64] Whitehouse AS, Smith HJ, Drake JL, Tisdale MJ. Mechanism of attenuation of skeletal muscle protein catabolism in cancer cachexia by eicosapentaenoic acid. *Cancer Res* 2001;61:3604–9.
- [65] You JS, Park MN, Song W, Lee YS. Dietary fish oil alleviates soleus atrophy during immobilization in association with Akt signaling to p70s6k and E3 ubiquitin ligases in rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010;35:310–8.
- [66] Khal J, Tisdale MJ. Downregulation of muscle protein degradation in sepsis by eicosapentaenoic acid (EPA). *Biochem Biophys Res Commun* 2008;375:238–40.
- [67] Whitehouse AS, Tisdale MJ. Downregulation of ubiquitin-dependent proteolysis by eicosapentaenoic acid in acute starvation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:598–602.
- [68] Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit

- over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer* 2011;111:1775–82.
- [69] Murphy RA, Mourtzakis M, Murphy VC. *n*-3 polyunsaturated fatty acids: the potential role for supplementation in cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:246–51.
- [70] Kriketos AD, Robertson RM, Sharp TA, Drougas H, Reed GW, Storlien LH, et al. Role of weight loss and polyunsaturated fatty acids in improving metabolic fitness in moderately obese, moderately hypertensive subjects. *J Hypertens* 2001;19:1745–54.
- [71] Galmiche G, Huneau JF, Mathe V, Mourot J, Simon N, Le Guillou C, et al. *n*-3 Fatty acids preserve muscle mass and insulin sensitivity in a rat model of energy restriction. *Br J Nutr* 2016;116:1141–52.
- [72] Smith HJ, Greenberg NATisdale MJ. Effect of eicosapentaenoic acid, protein and amino acids on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of cachectic mice. *Br J Cancer* 2004;91:408–12.
- [73] Coelho S. Effet des acide gras *n*-3 sur l'homéostasie protéique musculaire Master; Sciences et Technologies du Vivant et de l'Environnement; AgroParisTech; 2014. p. 30.