

# APPORTS LIPIDIQUES INSUFFISANTS DANS LA POPULATION ÂGÉE: UN NOUVEAU FACTEUR DE RISQUE? ETUDE ALPHALINOLENAGE



O. Henry, N. Combe, C. Lopez, F. Driss,, N. Simon, C. Le Guillou, S.  
Masselin-Silvin, JP. David, F. Mendy.

Pr Olivier HENRY – 6 novembre 2018

Conflit d'intérêt: aucun

# Vieillir avec succès

- Implique certaines interventions dans notre comportement alimentaire
- Des apports insuffisants ou excessifs en certains nutriments sont nocifs: trop peu de graisses ou trop de glucides « dérèglent » notre métabolisme,
- Trop peu de protéines = sarcopénie



# De la fragilité

- Le « bien vieillir », c'est éviter la fragilité
- Fragilité: baisse de la capacité de répondre à des situations de stress, est assortie à une plus grande vulnérabilité
- Augmente avec l'âge, plus fréquente chez les femmes
- Est associée à une plus grande prévalence des affections cardiovasculaires et des troubles métaboliques

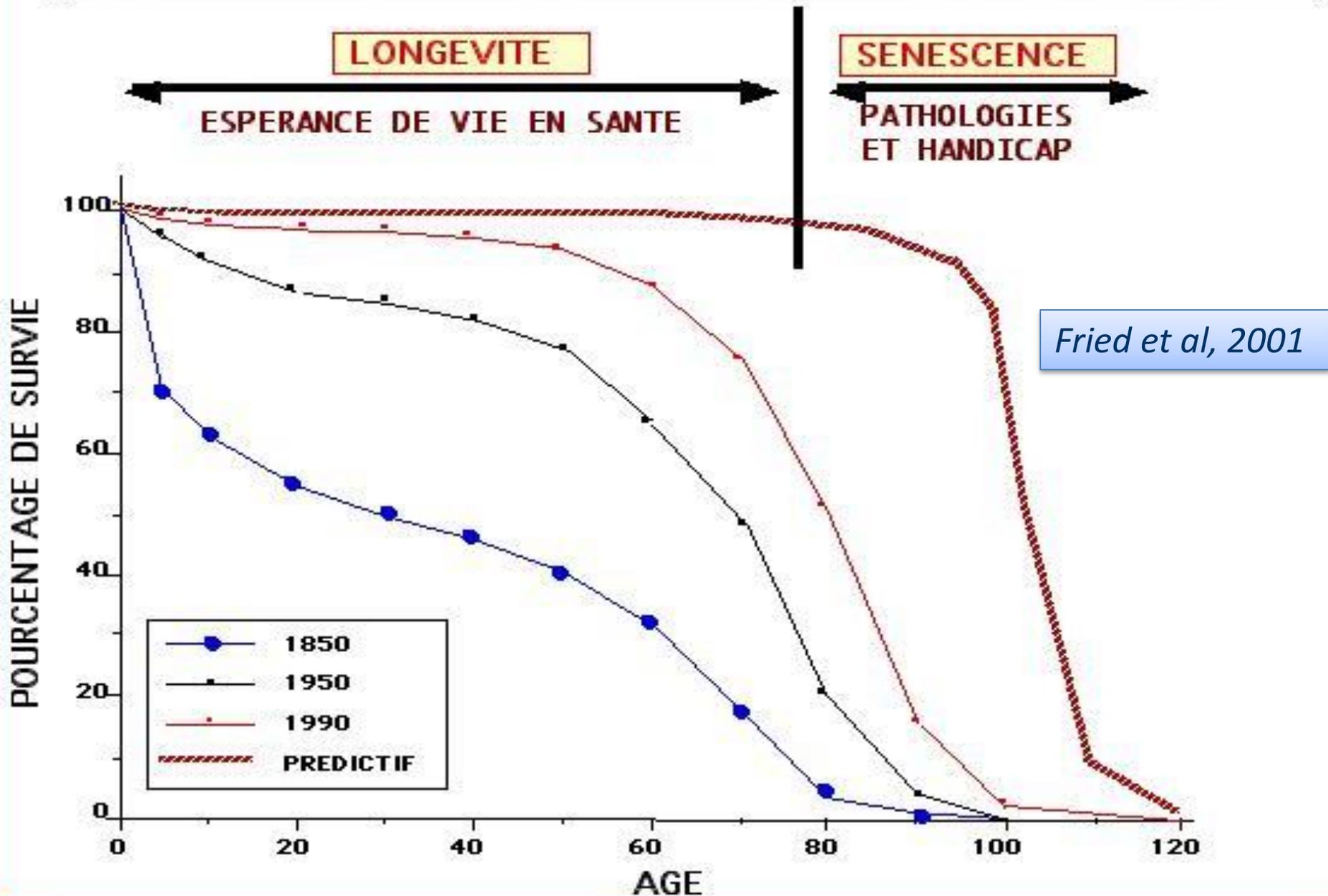
Fried et al, 2001

Gale et al, 2015

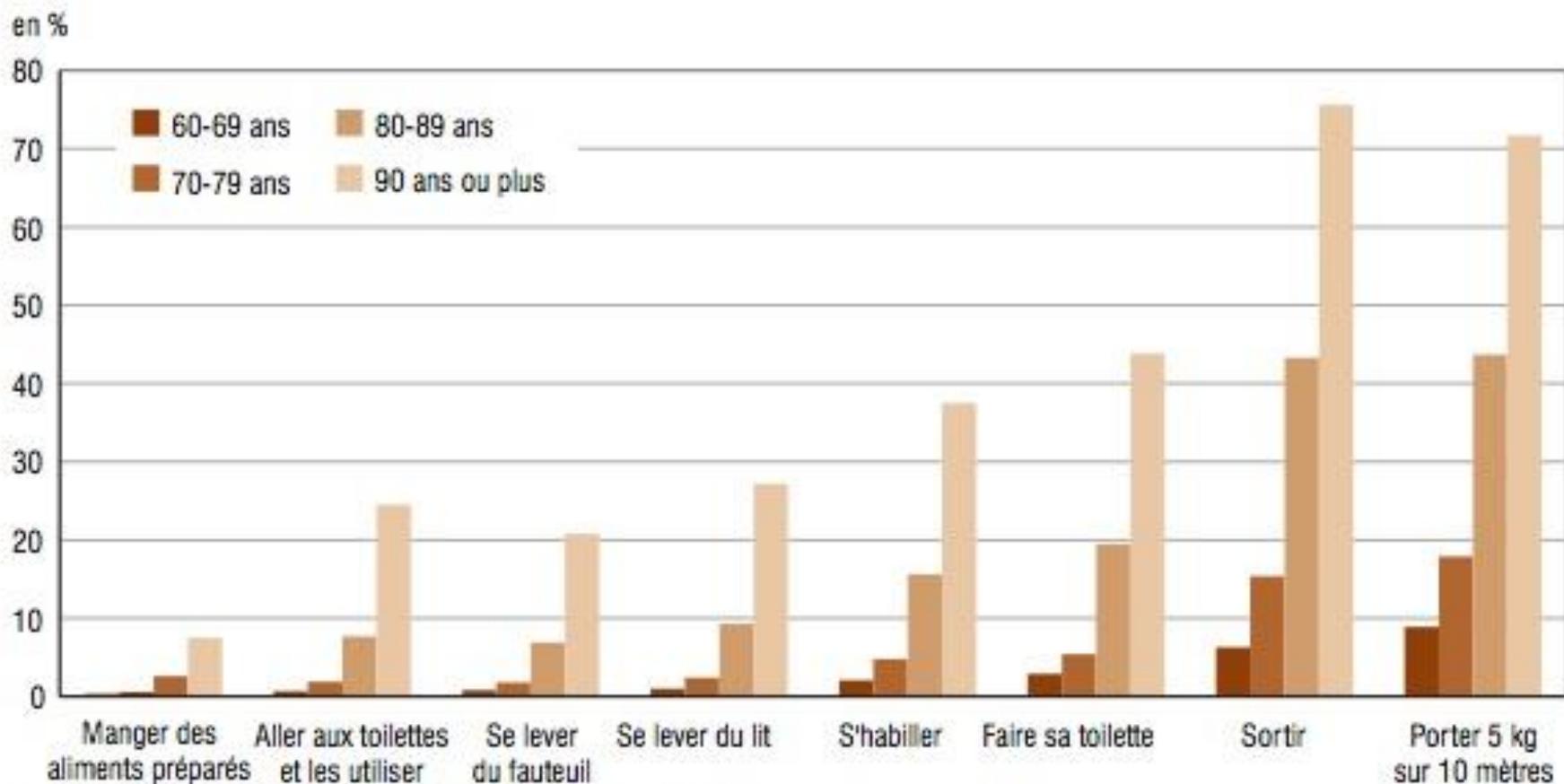
Ramsay et al, 2014



# VIEILLISSEMENT : COURBES DE SURVIE



## 1 - Fréquence des incapacités selon l'âge



Source : Insee, enquêtes Handicaps-Incapacités-Dépendance 1998 et 1999.

# Quelques déterminants de la fragilité avec l'âge

- Inflammation chronique
- Insulino-résistance
- diabète
- Syndrome métabolique
- Lipogénèse de novo (DNL) (liée à l' insulino-résistance)

Wang et al, 2007

Lemaitre, 2006

Iggman, 2016

Zong et al, 2013

Henry et al, 2016

# Les dogmes sur les graisses

- 1902, J.T. ATWATER: les lipides et les glucides, en quantité équivalente sur le plan calorique sont interchangeables sur le plan métabolique. Ce qui a duré 60 ans...
- Il existe une fraction de lipides non synthétisables par l'homme, dits acides gras essentiels:
  - Acide linoléique (oméga 6), 1965
  - Acide alpha linoléinique (oméga 3) 1980

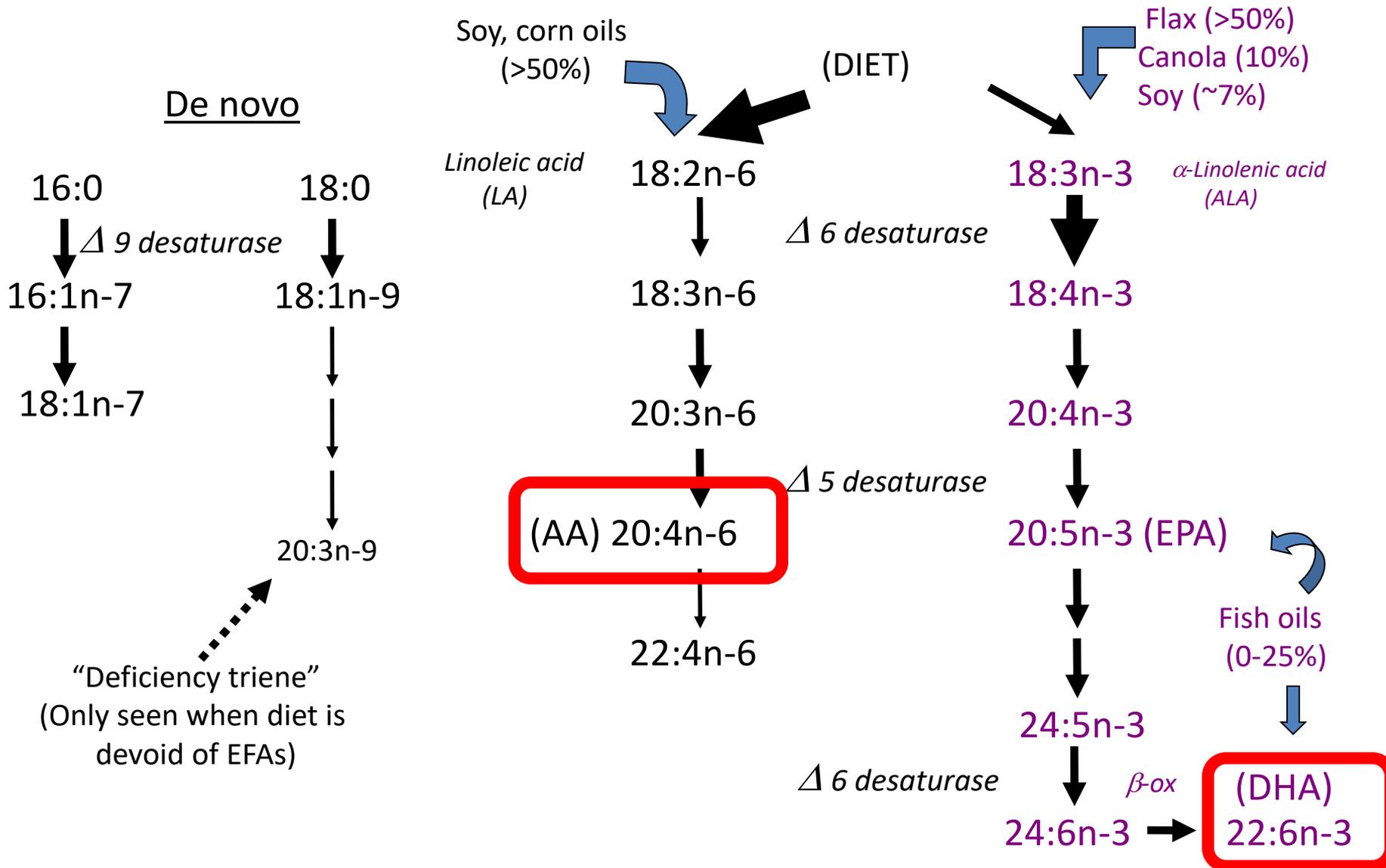


# Les idées évoluent au cours du temps...

- « Il ne tiendra qu'à vous d'être aussi gras que moi » (Jean de La Fontaine, le loup et le chien)
- Puis le diable fut introduit en cuisine (François Mendy)
- Acides gras saturés d'origine animale opposés aux acides gras poly-insaturés d'origine végétale

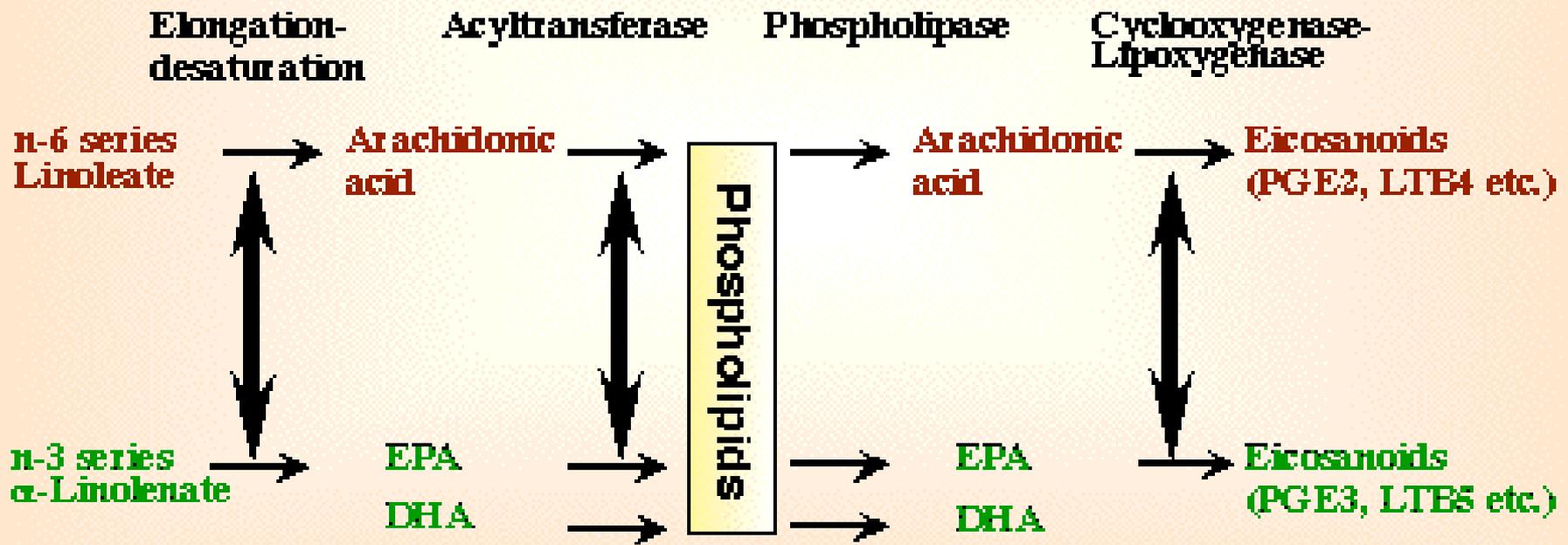


# Fatty Acid Biosynthetic Pathways

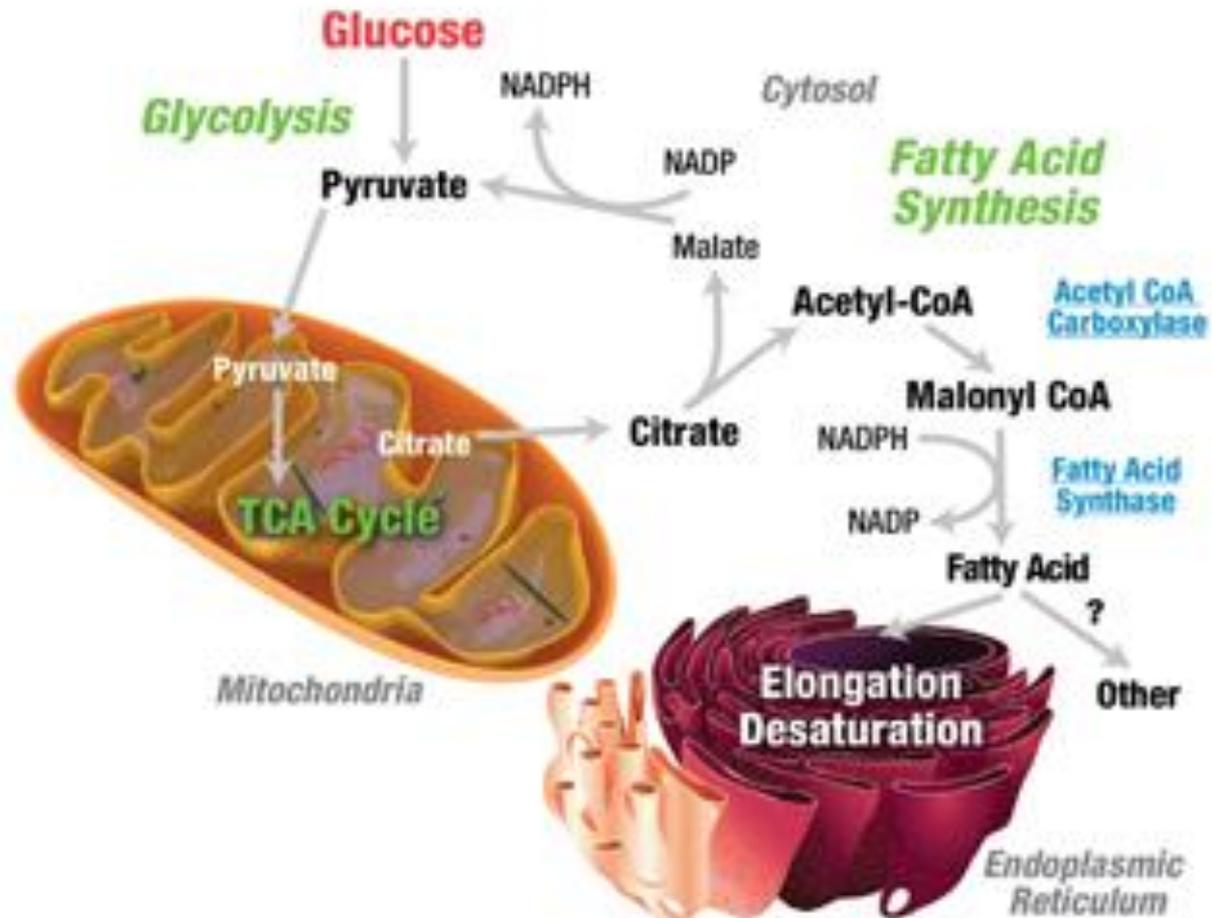


# Omega-3 PUFA Affect Eicosanoid Production by Competing with Omega-6 PUFA

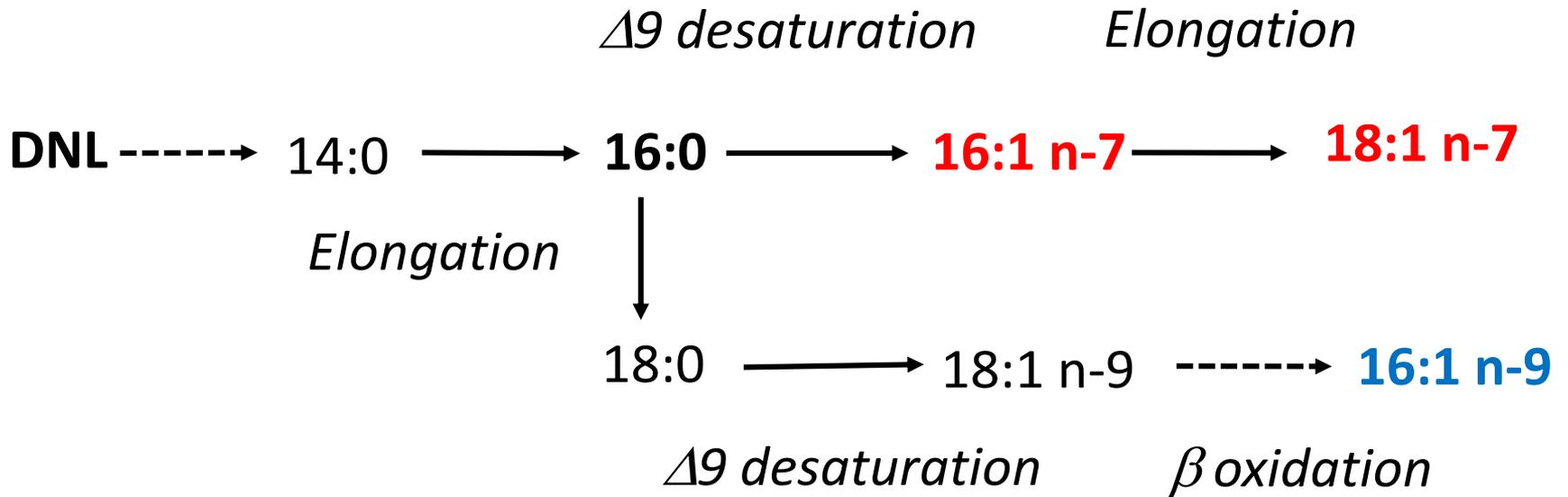
## Competitive Metabolism between n-3 and n-6 Fatty Acids



# Lipogénèse de novo



# Lipogenèse de novo (DNL)



✓ De novo lipogenesis (DNL) is an endogenous pathway for lipid synthesis, whereby carbohydrates and proteins are converted to fatty acids, mainly palmitic acid, palmitoleic acid, cis-vaccenic acid and oleic acid. Palmitoleic and cis-vaccenic acid can be considered as **endogenous fatty acids**.

✓ DNL can be upregulated by physiologic or lifestyle factors, such as low fat/high carbohydrate diet.

# Pourquoi une étude d'intervention?

Oméga 3 anti-inflammatoires

Population Française carencée, surtout si âgée

Lipogénèse de novo délétère dans les carences  
d'apport; 16:1(n-7) associé à une surmortalité et  
au diabète, dérivés de la DNL associés au

Syndrome métabolique

Différences attendues entre colza (n-3) et  
tournesol (n-6)

Hercberg et al, 2013

Tressou et al, 2016

Babin et al, 1999

Iggman et al, 2016

Zong et al, 2013

Henry et al, 2016

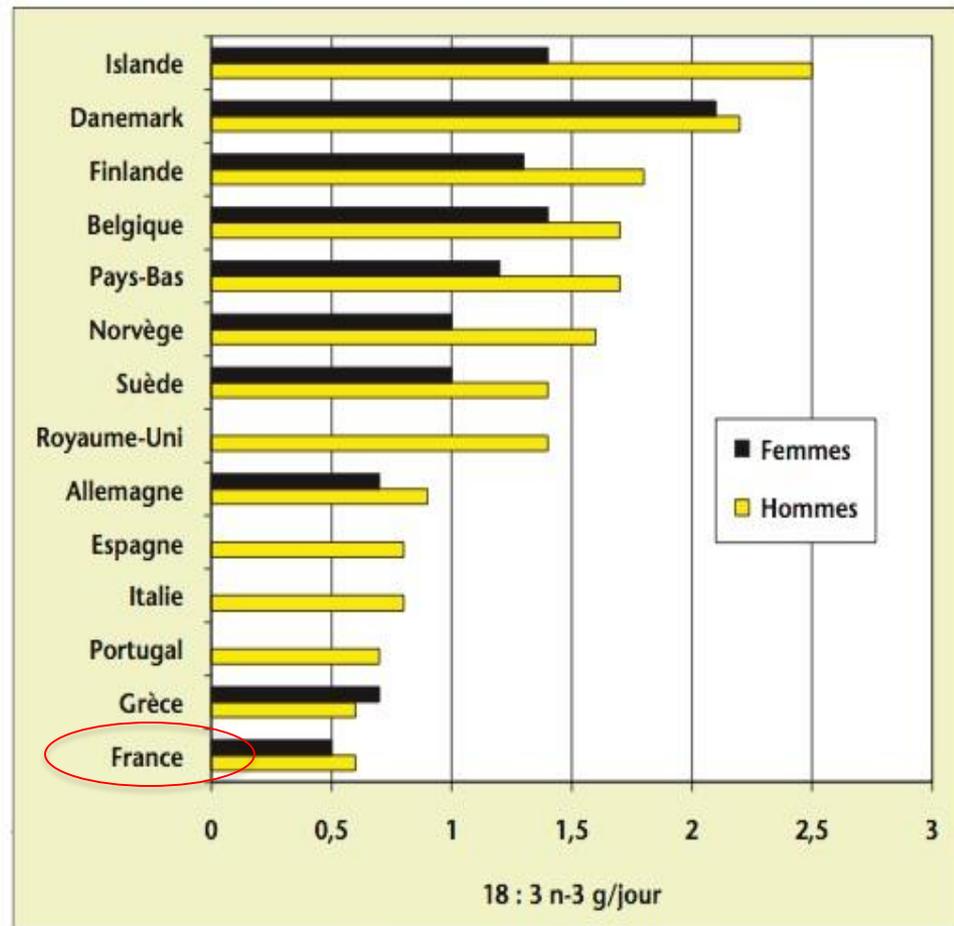
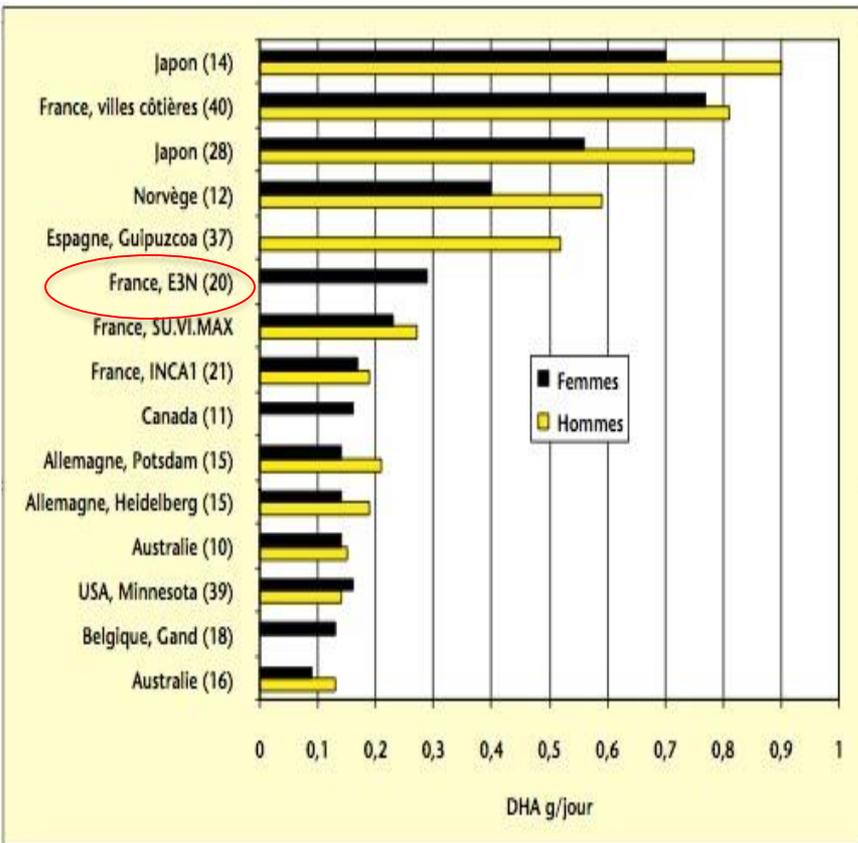
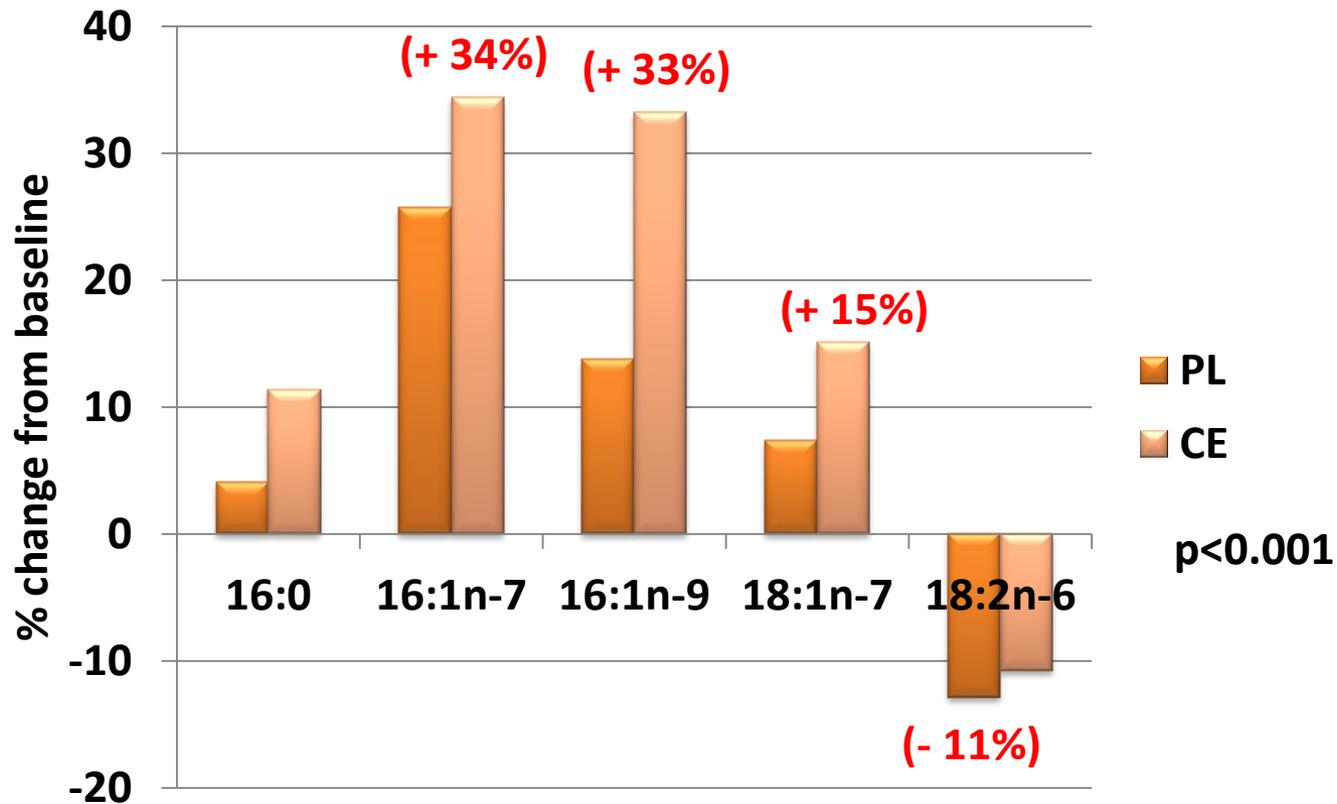


Figure 4. Consommation (g/jour) de DHA en Europe, aux Etats-Unis, en Australie et au Japon : études récentes sur la population adulte.

Figure 3. Apports moyens en acide  $\alpha$ -linoléique (g/jour) dans 14 pays d'Europe : étude TRANSFAIR (d'après Hulshof et al., réf. 34).

Astorg, SU.VI.MAX, OCL 2007

# Régime pauvre en graisses et acides gras du plasma



D'après King I. et al. Am J Clin Nutr 2006; 83:227–36

**De faibles apports en acides gras (17% AET vs 29%) durant 6 semaines:**

- ☞ augmentation des acides gras d'origine endogène (16:0, 16:1n-9, 16:1n-7 et 18:1n-7)
- ☞ Diminution des acides gras "essentiels", exogènes (apportés seulement par le régime), tel que l'acide linoléique : 18:2n-6.

# Acides gras de la DNL et risque de maladie coronaire

the Cardiovascular Health Study  
(2890 men and women)

	% of total fatty acids	Multivariable -adjusted hazard ratio (95% CI)
7-Hexadecenoic acid (16:1n-9)	0.09 (0.07–0.12)	
Total CHD		1.58 (0.73. 3.43)
<b>SCA</b>		<b>2.30</b> (1.16. 4.55)
cis-Vaccenic acid (18:1n-7)	1.28 (1.06–1.56)	
Total CHD		0.75 (0.43. 1.32)
<b>SCA</b>		<b>7.63</b> (2.58. 22.6)

☞ concentrations élevées de 18:1n-7 and 16:1n-9 sont associées à un risque accru d'arrêt cardiaque soudain (SCA) (7.6 & 2.3, respectivement)

d'après Wu JH et al. Am J Clin Nutr. 2011; 94: 431–43.

# Acides gras et diabète

Chez 1176 Chinois âgés de 50-70 ans, Zong a observé que des acides gras issus de la lipogénèse de novo, palmitique and palmitoleique, étaient associés à un risque plus élevé de diabète.

Dans l'étude prospective "cardiovascular health study", l'acide palmitique et l'acide stearique des phospholipides étaient associés à un risque accru de diabète, tandis que l'acide vaccénique paraissait relié à un risque moindre.

# Association des acides gras erythrocytaires issus de la DNL avec le risque de syndrome métabolique

RRs (and 95% CIs) of the metabolic syndrome after 6 y of follow-up according to quartile of baseline erythrocyte fatty acids in the DNL pathway

	Q1	Q2	Q3	Q4	p <sup>2</sup>
<b>16:1 n-7</b>	1.00	1.11 (0.87, 1.41)	1.33 (1.05, 1.67)	1.45 (1.15, 1.83)	<0.001
<b>16:1 n-9</b>	1.00	1.37 (1.07, 1.75)	1.38 (1.07, 1.77)	1.56 (1.23, 2.00)	<0.001

According to Zong, G et al. Am J Clin Nutr. 2013, 98, 319-326

 **16:1n-9 and 16:1n-7 were associated with an increased risk of MetS**

# Acides gras dans EC and PL & désordres métaboliques

## Relations acides gras et syndromes

(élévation ou baisse du pourcentage d'acides gras chez les patients avec syndromes versus patients sans syndromes)

		Dysglycémie	« syndrome métabolique »
<b>C18:0</b>	Esters de cholestérol	+ 18.0*	+ 12.2***
<b>C16:1(n-7)</b>	Phospholipides	+ 37.0***	NS
	Esters de cholestérol	+ 32.0***	NS
<b>C18:1(n-7)</b>	Esters de cholestérol	NS	NS
<b>C18:2(n-6)</b>	Phospholipides	NS	NS
	Esters de cholestérol	NS	NS

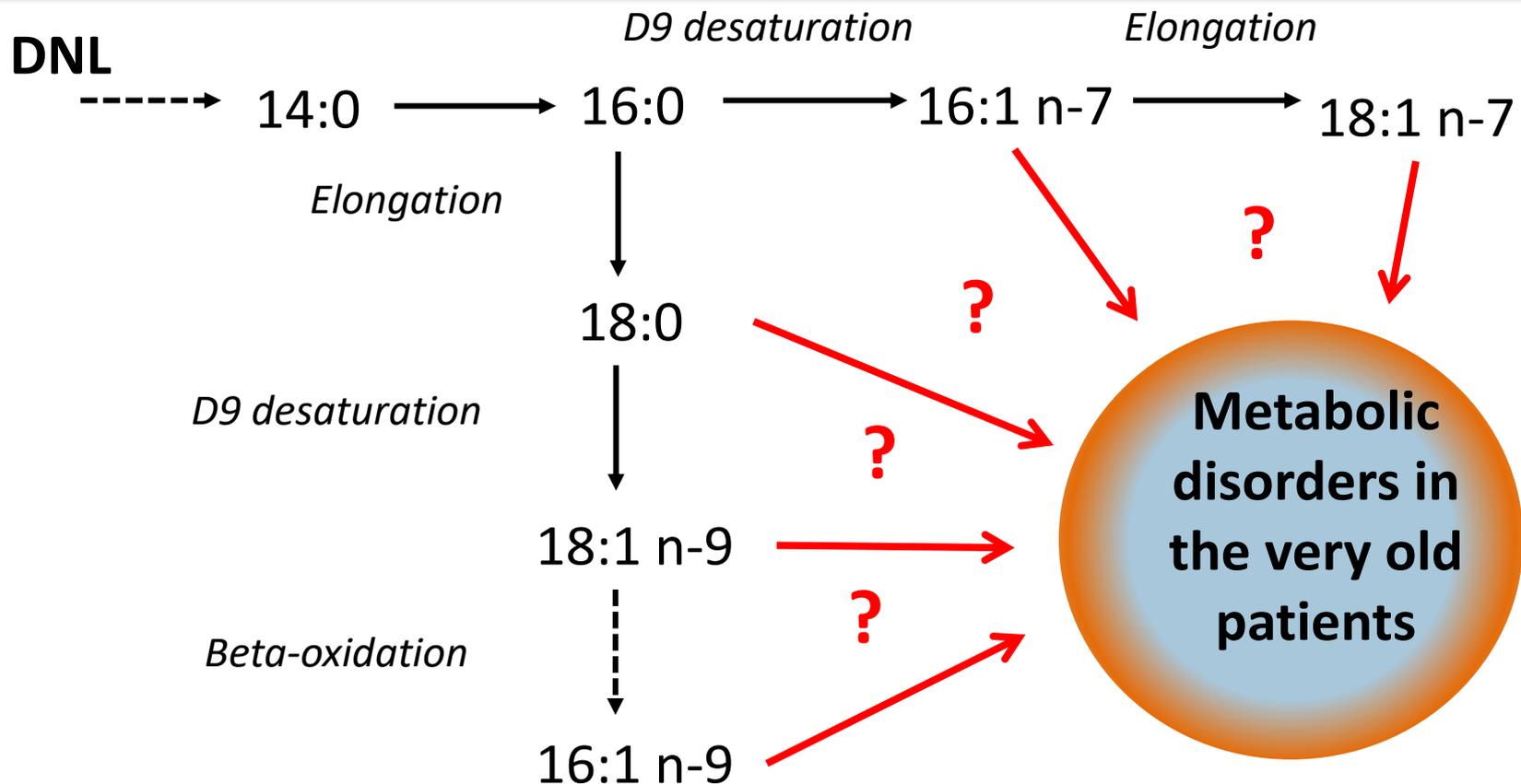
\*P<0.05  
\*\*P<0.01  
\*\*\*P<0.001

- ☞ **Patients avec dysglycémie : les 16:1(n-7) et 18:0 sont plus élevés**
- ☞ **Patients avec syndrome métabolique: 18:0 (+12%) plus élevé**
- ☞ **Aucune relation entre omega-6 ou omega-3 & désordres métaboliques**

# Objectifs

## Etude alphalinolénage:

- 1) analyser les relations le statut des acides gras dérivés de la DNL et les désordres métaboliques chez des sujets âgés hospitalisés;
- 2) DNL diminue après apports augmentés en (n-6), acide linoléique (LA), apporté par le tournesol et/ou (n-3), acide alpha-linolénique (ALA), apporté par le colza?



# Alphalinolénage: Schéma de l'étude

**111 patients : 30 hommes (83 ± 8 ans) and 81 femmes (85 ± 7 ans)**

-admis dans un service de médecine gériatrique pour réadaptation

-selon les critères: âge ≥65 ans; antécédent de maladie cardio ou cérébro-vasculaire

## Désordres métaboliques

*Dysglycémie*

*Inflammation chronique*

*Syndrome métabolique (MetS):*

## Statut des acides gras

*Phospholipides érythrocytaires*

*Esters de cholestérol du plasma*

Régime pendant 42 jours. après randomisation; avec apport de 17.5 gr/j d'huile/margarine de colza ou de tournesol

Analyse statistique des relations entre acides gras (DNL) et désordres métaboliques

# Alphalinolénage: le régime

**Apports d'acides gras sous 2 formes, margarine ou huile:**

s'ajoutent aux apports du régime « hôpital »

+10gr d'huile

+12,5gr de margarine à 60%, soit 7,5gr de MG

au colza ou tournesol (randomisation, simple aveugle, 42 jours).

Le colza apporte 10% de C18:3(n-3), acide alpha-linolénique (ALA);

Le tournesol apporte 60-65% de C18:2(n-6), acide linoléique (LA).

**LA et ALA sont 2 acides gras essentiels, apportés par l'alimentation**



# Analyses

- 18 acides gras analysés dans PL et CE, différences exprimées en %
  - Par sexe
  - En fonction du régime et des syndromes relevés
- Tests: variances, kolmogorof-Smirnov, Wilcoxon rank-sum test

**JO**

# Caractéristiques des patients à l'admission

Caractéristiques	hommes (n=30)	femmes (n=81)
	moyennes $\pm$ ET	moyennes $\pm$ ET
Age. années	83.1 $\pm$ 8.0	84.7 $\pm$ 6.9
BMI. kg/m <sup>2</sup>	24.5 $\pm$ 4.6	24.4 $\pm$ 6.0
Pression systolique. mmHg	127 $\pm$ 25	131 $\pm$ 21
Pression diastolique. mmHg	65 $\pm$ 12	62 $\pm$ 12
Glycémie à jeun. mmol/L	7.07 $\pm$ 2.35	6.61 $\pm$ 2.25
Insulinémie à jeun. pmol/L	22.16 $\pm$ 28.90	20.07 $\pm$ 28.00
HOMA-IR	8.03 $\pm$ 11.62	6.77 $\pm$ 11.30

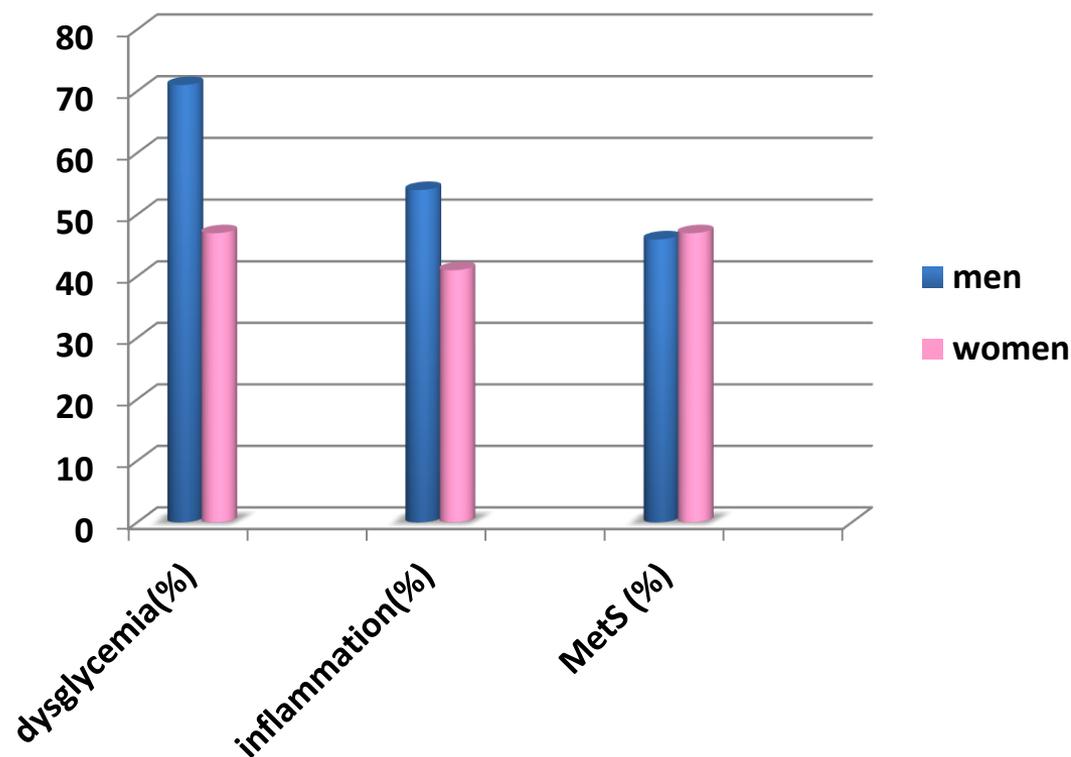
# Relations entre acides gras essentiels and acides gras issus de la DNL dans les esters de cholestérol

		16:1 n-9	18:1 n-7
		Coefficients de corrélation de pearson	
18:2 n-6	hommes	- 0.53****	- 0.40**
	femmes	- 0.45****	-0.36***
18:3 n-3	hommes	0.37**	-0.47***
	femmes	0.28***	-0.47***

\* p<0,05  
 \*\* p<0,01  
 \*\*\* p<0,001  
 \*\*\*\* p<0,0001

- ☞ **Corrélations négatives observées entre 2 acides gras essentiels ( LA et ALA) et les acides gras dérivés de la DNL**
- ☞ **→ les proportions des 16:1(n-9) et 18:1 (n-7) vont elles elles baisser lors de régimes enrichis en graisse?**

# Classification of hospitalized patients according metabolic disorders



**Half of patients had dysglycemia (fasting glucose > 6.4 mmol/L), men more affected than women,  $p < 0.05$**

**Half of patients had inflammation (orosomuroid > 1.2g/L)**

**Half of patients had Metabolic syndrome (MetS)\***

*\*Metabolic syndrome (adapted from the revised NCEP-ATPIII criteria) : at least 3 of the following criteria :*

- pulse pressure  $\geq 45$  mm Hg or systolic pressure  $\geq 130$  mm Hg or diastolic pressure  $\geq 85$  mm Hg
- elevated fasting glucose ( $> 6.1$  mmol/L) or diagnosed diabetes
- reduced HDL-C ( $< 1.03$  mmol/L in men or  $< 1.29$  mmol/L in women)
- elevated triglycerides ( $> 1.7$  mmol/L)

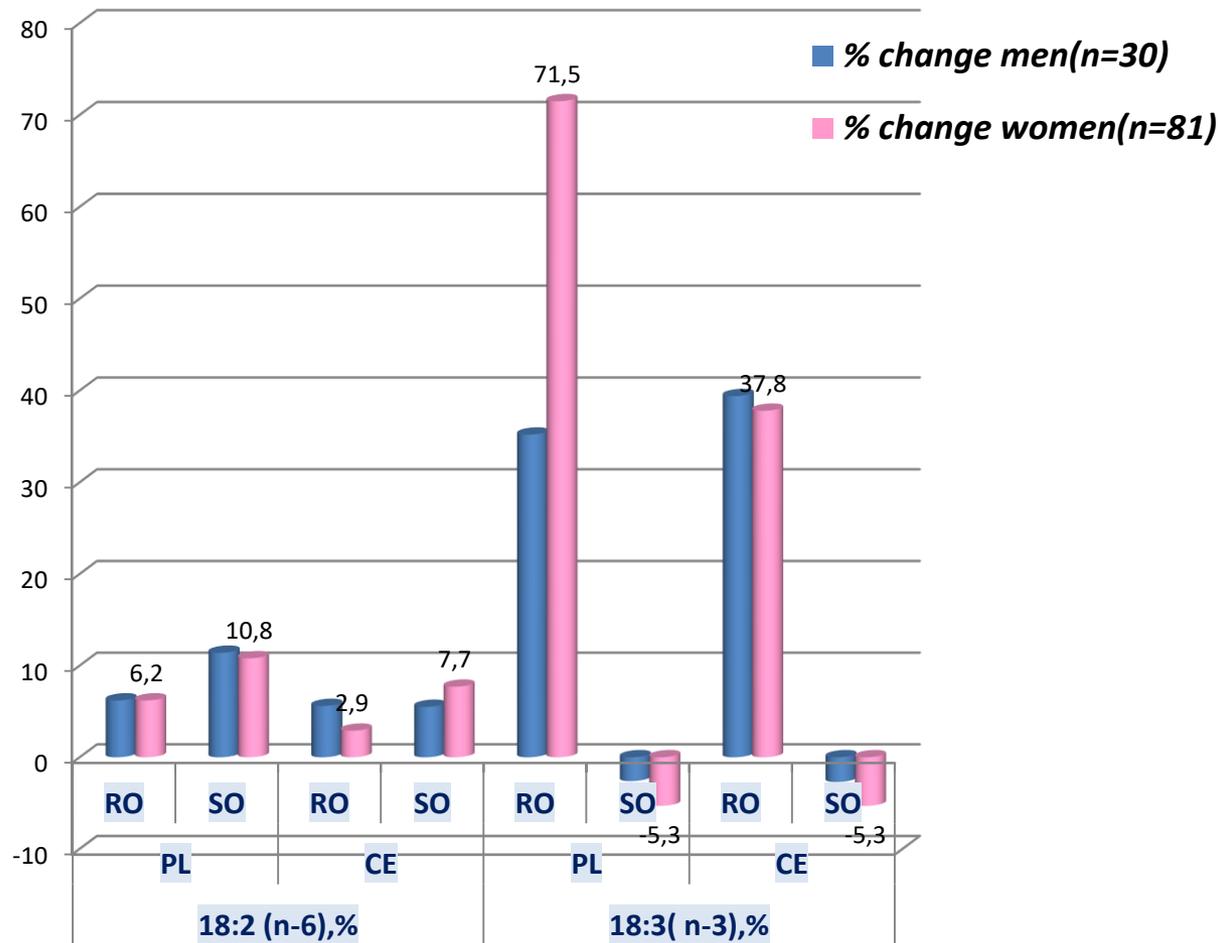
	Régime de base à l'hôpital	Régime après supplément	<i>Recommandations (population Française)</i>
<b>Apports énergétiques totaux</b>	Moyenne de <b>1586 Kcal/j</b>	<b>1758 Kcal/j</b>	<b>2000 kcal/J</b> hommes <b>1800 kcal/J</b> for femmes
<b>Proteines</b>	<b>15.1 % des AET</b> <i>(60.6 g /j)</i>		<b>14 % des AET</b> <i>(60-70 g /jour)</i>
<b>Hydrates de carbone</b>	<b>57.2 % des AET</b> <i>(228.6 g /j)</i>		<b>50-55 % des AET</b>
<b>Graisses</b>	<b>27.7% des AET</b> <i>(49.2 g /j)</i>	<b>34.1% des AET</b> <i>(66.7 g/j)</i>	<b>35% des AET</b> <i>(70-80 g/j femmes</i> <i>85-98 g/J hommes)</i>

J 42

# Impact of diet on essential fatty composition in PL and CE and CE

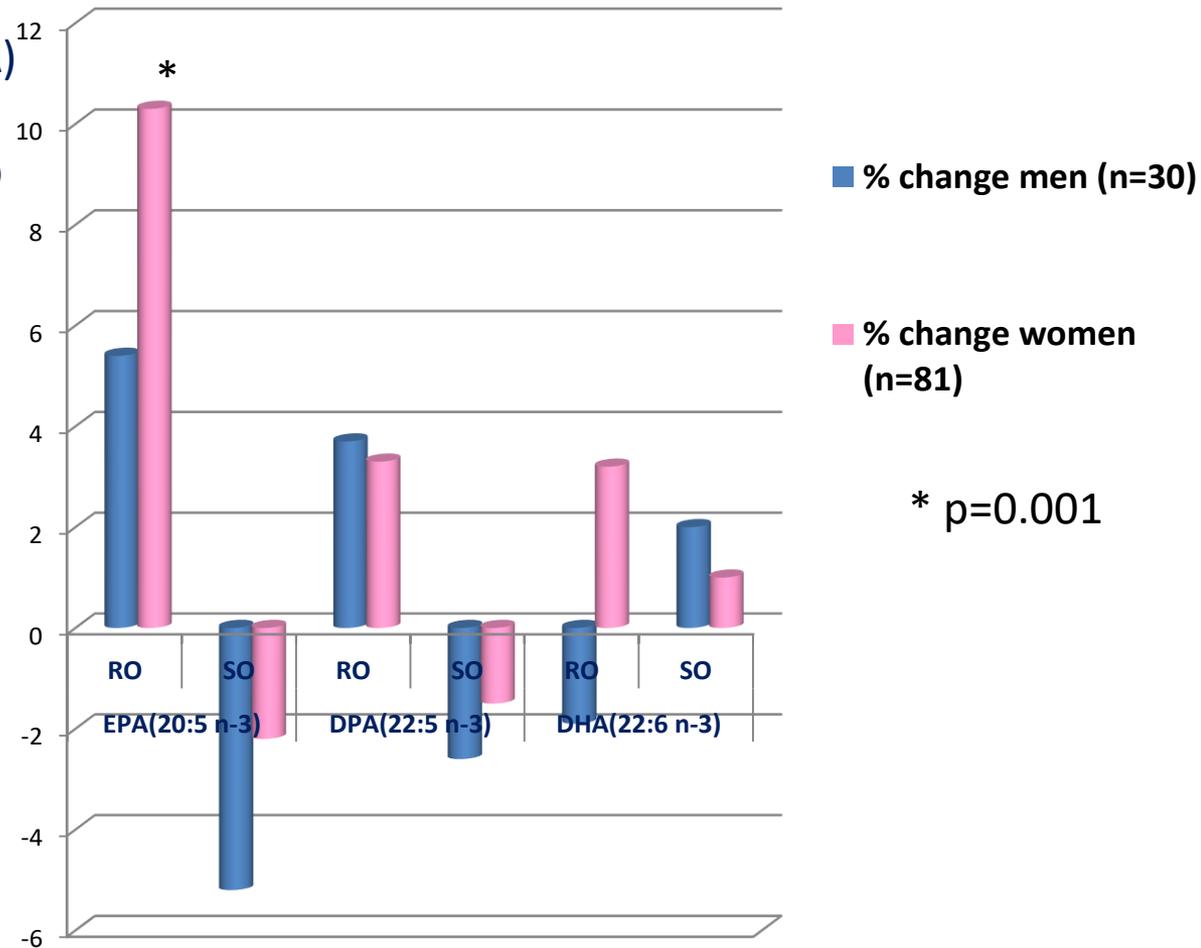
The LA response was observed for both diets in the two specimen fractions, without differences between the two diets.

As expected, the ALA level consistently increased in plasma CE of the RO group ( $p < 0,0001$ ).



# Impact of diets on omega 3 fatty acids in PL

The **omega 3 index** (EPA+DPA+DHA) increased (+17%) in erythrocyte phospholipids only in the RO group ( $p < 0.001$ ).

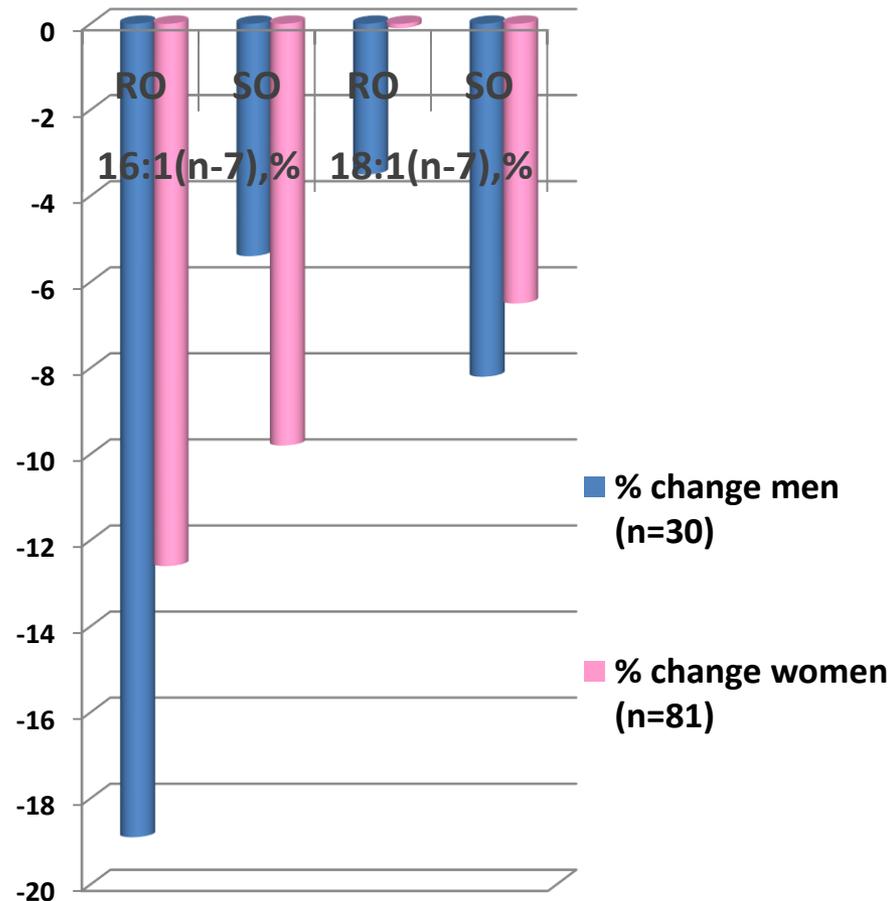


# Impact of diets on the fatty acids in the DNL pathway

The 16:1(n-7) significantly decreased in the plasma CE in men and women of the RO group ( $p < 0.007$ ), and in women of the SO group ( $p = 0.0009$ )

The 18:1(n-7) level decreased in plasma CE in men and women of the SO group ( $p < 0.005$ ).

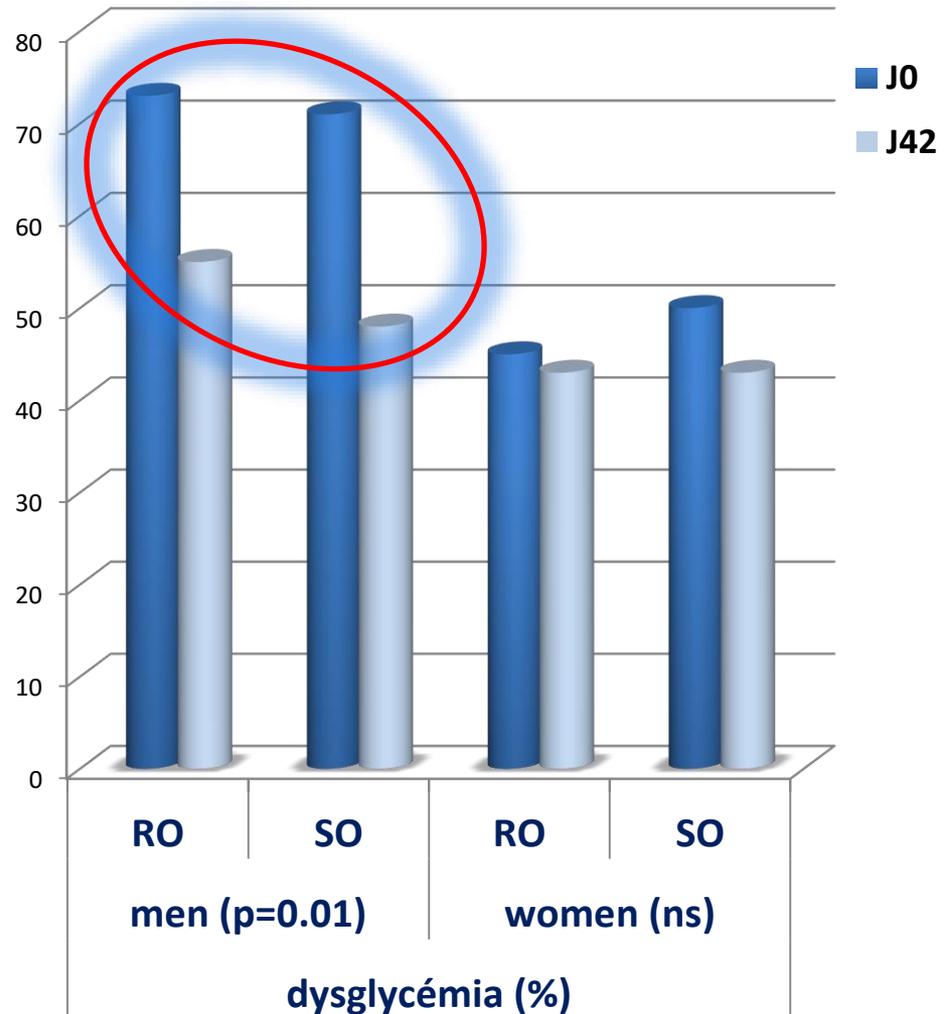
The 16:1(n-9) was not modified by the two diets.



# Dietary intervention and dysglycemia

At the end of dietary intervention, glycemia significantly decreased in both group of men, without differences between the two diets.

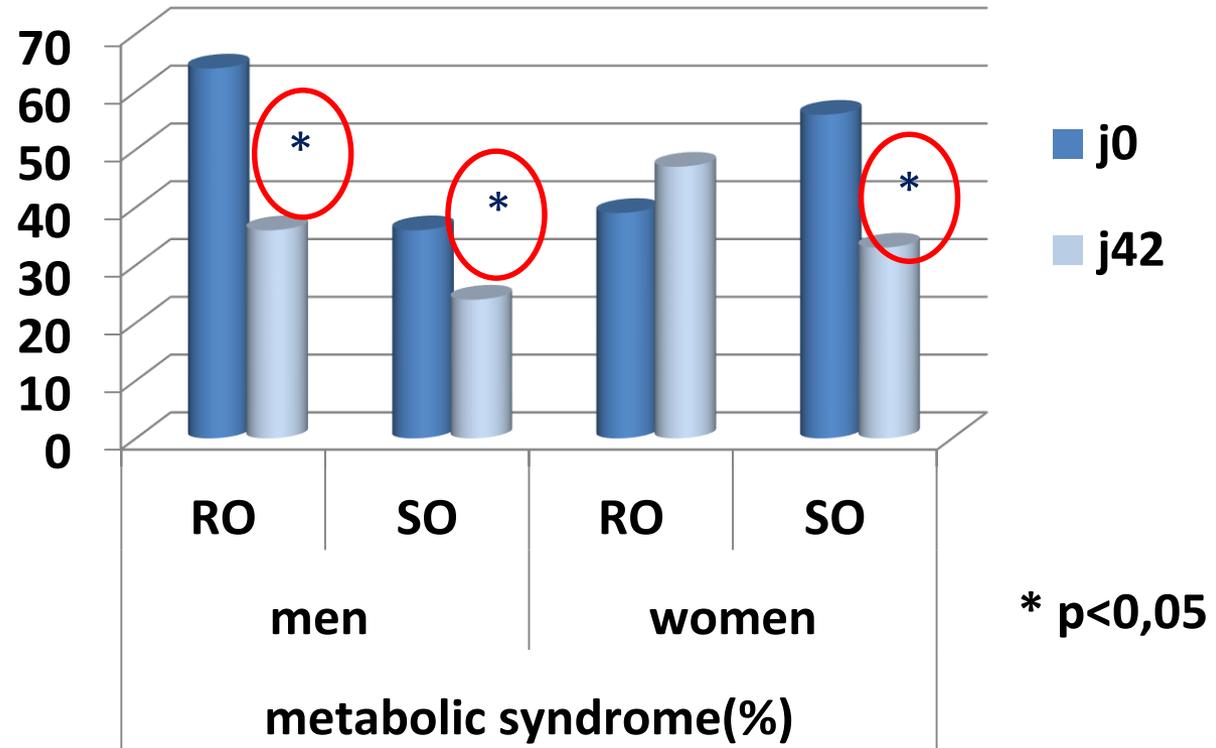
In contrast, there was no diet effect in women.



# Dietary intervention and metabolic syndrome

At the end of the dietary intervention, MetS significantly decreased in men of both groups (RO and SO)

However a significant decrease was observed only in women of the SO group



# Discussion

- DNL

La baisse des 16:0 et 16: 1 (n-7) suggère une down régulation de la DNL, aussi bien avec RO que SO: dépend de l'énergie apportée plutôt que du type de régime

- Sd métabolique

Baisse des 16:1 (n-7) et de la prévalence du Sd métabolique dans les deux sexes

- Inflammation

20:4 (n-6) n'a pas augmenté après SO (Rett et Whelan 2011); pas de modifications de la prévalence de l'inflammation

# diabète

- 38% des patients normaux avaient un indice HOMA élevé (>2.4; HOMA = glycémie x insulïnémie/25) donc insulino-résistants
- Sans corrélations entre glycémie, insuline, HOMA et âge ou IMC
- Prévalence plus élevée chez les hommes connue (Fosse-Edohr et al, 2015)
- Apports en acides gras de 49 gr/j à 66 gr/j: baisse 16:1 (n-7), et baisse de la prévalence du diabète
- Baisse 16:1 (n-7) chez hommes et femmes, mais, à l'inverse des hommes, pas de la prévalence de la dysglycémie chez les femmes? (Déjà observé avec autres régimes, Bédard et AL, 2014)

# Limites

- Prévalence affections cardio-vasculaires+++
- Très âgés
- Acides gras exprimés en %
- Pas de groupe contrôle



# Conclusion et perspectives (1)

En situation de carence dans notre population âgée, et quelque soit les acides gras utilisés, augmenter leurs apports, c'est:

diminuer la lipogénèse de novo, aux effets nocifs

diminuer la prévalence de la dysglycémie et du syndrome métabolique

Augmenter les apports en acides gras, chez l'homme, lorsqu'ils sont insuffisants pourrait être un moyen de réduire l'insulino-résistance et l'apparition du diabète. La réceptivité moindre des femmes a déjà été observée (Bédard et al., 2014)

Apports en colza augmentent les acides gras (n-3), ce qui paraît souhaitable  
Pas d'effets sur l'inflammation, ni avec colza, ni avec tournesol

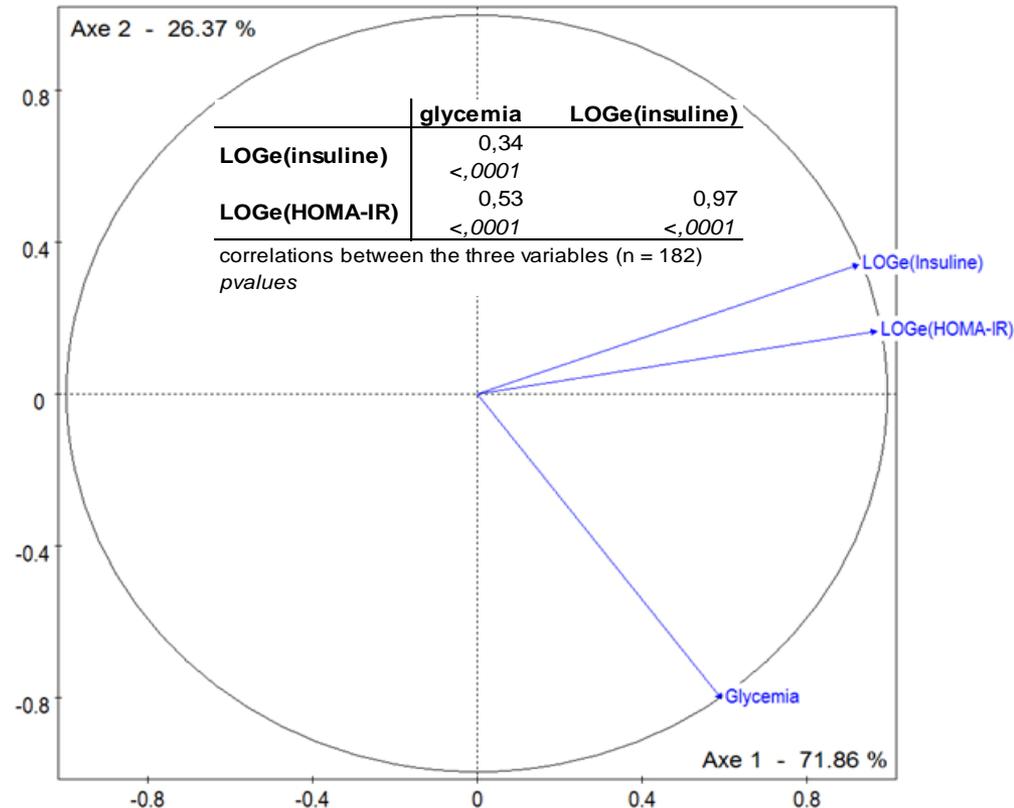


# Correlations entre insuline (échelle logarithmique), glycémie et HOMA-IR (échelle log), premier et second facteurs Principaux de l'analyse de ces composants sur 3 variables

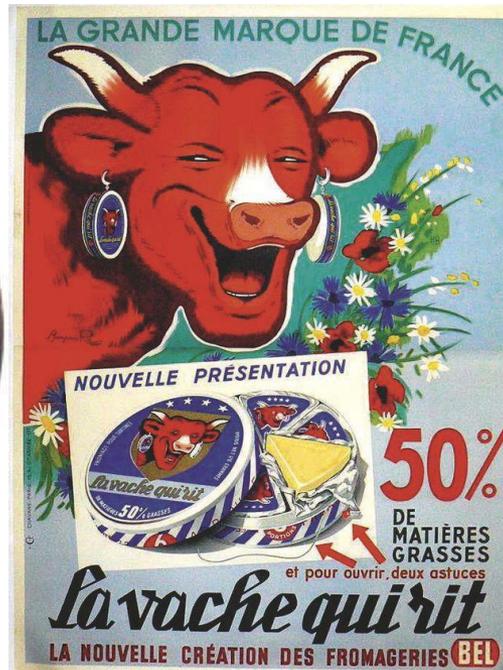
L'insuline domine dans la détermination de l'indice HOMA

Quand la glycémie >6.4 mmol/L, la variabilité de l'insulinémie augmente

Rôle de la DNL??



# Conclusion et perspectives (2)



# Conclusion et perspectives (3)

Vers la fin d'un dogme: régimes sans acides gras



Merci de votre attention