

Acides gras polyinsaturés n-3 et prévention du diabète de type 1 : de nouveaux apports via le modèle de souris transgénique *fat-1*

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune correspondant à la destruction progressive des cellules beta des îlots de Langerhans, cellules qui synthétisent l'insuline. Cette destruction aboutit à une carence profonde en insuline qui peut conduire au décès en quelques mois en l'absence de traitement.

En France, 10 % des diabétiques présentent un diabète de type 1. L'incidence est de 7,8 pour 100 000 et l'augmentation est de 4 % par an en particulier chez les jeunes enfants de moins de 5 ans.

La maladie résulterait de facteurs génétiques et environnementaux déclencheurs, caractérisés par la production de cytokines pro-inflammatoires susceptibles de participer au développement de la réaction auto-immune.

En raison de leurs propriétés anti-inflammatoires, les acides gras polyinsaturés n-3 présenteraient un intérêt dans le traitement des patients diabétiques. Pour mieux comprendre le rôle de ces acides gras sur le diabète de type 1, la souris transgénique *fat-1* est un modèle efficace.

Jérôme Bellenger, Sandrine Bellenger, Mickaël Rialland et Michel Narce.

Université de Bourgogne, UFR Sciences de la Vie de la Terre et de l'Environnement ;
INSERM UMR 866 Lipides Nutrition Cancer, Faculté des Sciences Gabriel, Université de Bourgogne,
6 Boulevard Gabriel, 21000 Dijon, France.

L'incidence du diabète de type 1 (DMT1), caractérisé par une importante déficience en insuline causée par une diminution auto-immune du nombre de cellules bêta-pancréatiques fonctionnelles via une infiltration lymphocytaire ^[1], a fortement augmenté ces 50 dernières années. Divers facteurs autant génétiques qu'environnementaux sont impliqués dans l'étiologie de cette pathologie. Les facteurs alimentaires font partie des principaux candidats modulateurs environnementaux du DMT1 ^[2] avec parmi eux, les acides gras polyinsaturés (AGPI).

Lors du DMT1, différentes cibles immunitaires ont été identifiées comme étant à l'origine de la destruction des cellules bêta qui progresse par diffusion antigénique ^[3,5]. Ainsi, lorsque les lymphocytes B et T et les macrophages infiltrent les îlots de Langerhans, ils sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α et IL1- β . Ils induisent alors la production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) comme le monoxyde d'azote (NO) particulièrement toxique pour la cellule bêta, conduisant à sa destruction et à une diminution de la sécrétion d'insuline ^[6,7]. Les facteurs de transcription qui régulent l'expression des gènes inflammatoires pourraient jouer un rôle critique dans le développement du DMT1. Plus particulièrement, le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) induit l'expression de cytokines pro-inflammatoires et d'enzymes habituellement impliquées dans la pathogenèse de maladies inflammatoires chroniques ^[8].

AGPI ALIMENTAIRES EN N-3 ET DIABÈTE DE TYPE 1

L'intérêt des AGPI n-3 alimentaires dans le traitement de patients diabétiques est de plus en plus évident ^[9] du fait qu'ils ont montré de puissants effets sur la réponse inflammatoire aussi bien dans divers modèles animaux que chez l'Homme ^[10,13]. Ainsi, de fortes concentrations en AGPI n-3 réduisent l'activation de NF- κ B lipopolysaccharide (LPS)-dépendante ^[14] dans des monocytes, conduisant à une diminution de la production de TNF- α . Les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA) sont de puissants immunomodulateurs capables aussi bien l'un que l'autre d'inhiber la production d'IL-2 chez la souris ^[15]. De récents travaux ont permis d'identifier de nouveaux médiateurs anti-inflammatoires dérivés de l'EPA et du DHA, et d'élucider leurs mécanismes d'action ^[16,17]. Ces médiateurs, appelés résolvines et protectines, sont impliqués dans la résolution de l'inflammation et sont capables d'inhiber l'activité de NF- κ B. Deux études cliniques réalisées à grande échelle ont démontré qu'une ingestion à long terme d'huile de poisson, et ce dès l'âge de un an, diminuait le risque de DMT1 et d'autoimmunité dans les îlots de Langerhans ^[18,19]. Ces données ont été confirmées par des études chez le rongeur indiquant que l'administration d'AGPI n-3 pouvait restaurer la sécrétion d'insuline au niveau des îlots de Langerhans ^[20,21].

L'ensemble de ces données démontre que les effets des AGPI n-3 sur le DMT1 sont liés à leur impact direct sur les fonctions et la viabilité des cellules bêta et suggèrent que les AGPI n-3 sont capables de diminuer la susceptibilité à l'inflammation et de freiner la réponse inflammatoire au sein du tissu pancréatique en supprimant la production de cytokines. Très récemment, une étude *in vitro* a montré une forte résistance à la mort induite par des cytokines lors d'une production stable d'AGPI n-3 par des cellules bêta isolées à partir de souris *mfat-1* [22]. La validité *in vivo* de telles conclusions restent à explorer ainsi que la capacité d'une forte teneur pancréatique en AGPI n-3 à moduler le diabète insulino-dépendant.

LA SOURIS TRANSGÉNIQUE *FAT-1* : UN MODÈLE EFFICACE POUR ÉTUDIER LE RÔLE DES AGPI N-3 SUR LE DIABÈTE DE TYPE 1

Dans les règnes végétal et microbien, contrairement aux mammifères, des désaturases catalysent l'introduction d'une double liaison en position n-3 de la chaîne carbonée des AGPI n-6. Cette désaturation permet la biosynthèse d'AGPI n-3 à partir d'AGPI n-6.

En 1997, Spychalla et al. [23] ont cloné, chez le nématode *Caenorhabditis elegans*, le gène qui code pour une désaturase de la famille en n-3 (*fat-1*). En 2004, Kang et al. [24] ont transféré le gène *fat-1* dans le génome de souris C57Bl/6. Les souris transgéniques *fat-1* sont viables ; le gène *fat-1* est transmissible et s'exprime dans divers organes et tissus. Lors d'un régime enrichi en AGPI n-6, les tissus des souris *fat-1* sont riches en AGPI n-3 (surtout ALA, EPA, DHA) ; leurs concentrations en AGPI n-6 sont fortement réduites par rapport à celles observées chez les souris sauvages. Les AGPI n-6 ont été massivement convertis en AGPI n-3 ce qui a fait passer le rapport n-6/n-3 de 20-50:1 à environ 1:1.

Les souris *fat-1* représentent donc une approche alternative qui peut rapidement et efficacement augmenter le contenu cellulaire en AGPI n-3 et diminuer le rapport n-6/n-3, sans avoir recours à des régimes à fortes teneurs en AGPI, sur des durées importantes. A notre connaissance, aucune étude n'avait encore été réalisée sur les effets d'un équilibre constitutif de la balance n-6/n-3, sur la prévention du diabète de type 1 et ses causes inflammatoires.

Les études effectuées à partir de modèles animaux génétiquement

modifiés ou présentant des mutations spontanées ont eu un impact fondamental dans la compréhension de l'étiologie et de la pathogenèse de la maladie – notamment dans ses événements moléculaires et cellulaires – ainsi que sur ses causes immunogénétiques [25]. Par ailleurs, des diabètes auto-immuns ont pu être générés expérimentalement chez la souris via de multiples injections à faibles doses d'un agent diabétogène, la streptozotocine (MLD-STZ). Ce modèle mime quelques aspects de base de l'initiation du DMT1 de patients humains [26] et révèle de nombreuses caractéristiques phénotypiques de la maladie humaine. Ces données nous ont donc conduits à évaluer chez la souris transgénique *fat-1* le rôle des AGPI n-3 lors d'un diabète induit par MLD-STZ. Pour cela, un régime unique nous a permis de générer des souris présentant des profils différents d'acides gras (des ratios n-6/n-3 élevés chez les animaux sauvages et faibles et chez les animaux transgéniques) éliminant ainsi les facteurs alimentaires potentiellement confondants, afin d'étudier *in vivo* le rôle du rapport n-6/n-3 dans la destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques.

Nos résultats ont clairement démontré qu'une augmentation des teneurs pancréatiques en AGPI n-3 prévenait le diabète de type 1 induit par MLD-STZ chez la souris transgénique *fat-1* en corrélation avec la formation de dérivés anti-inflammatoires des AGPI n-3, et avec une répression de NF- κ B et de l'expression de cytokines pro-inflammatoires dans le tissu pancréatique de ces animaux [27].

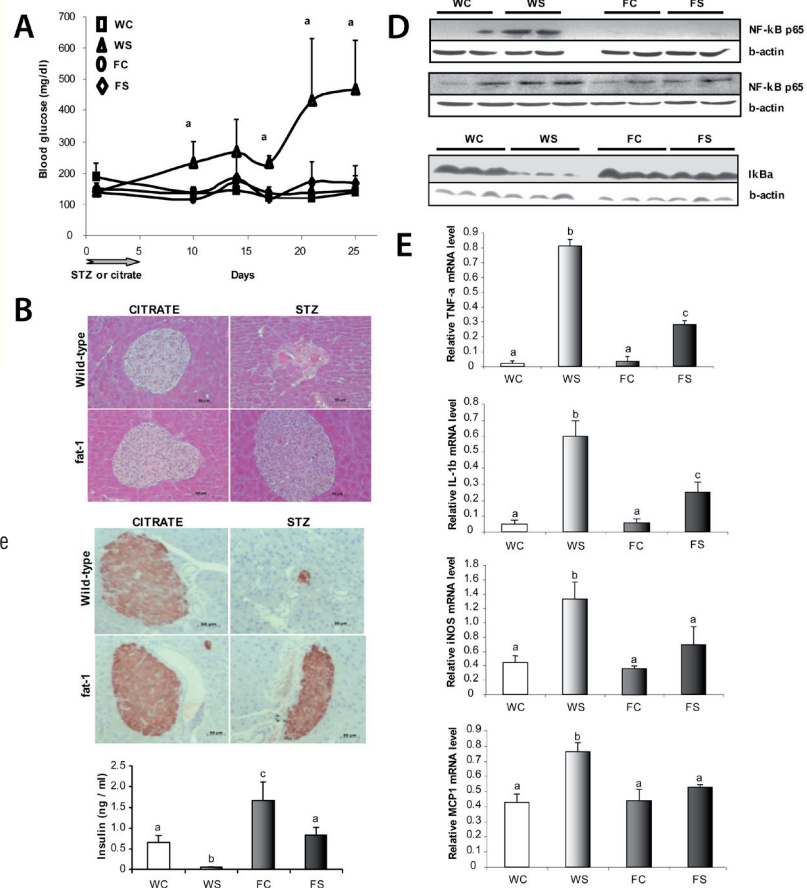
• L'enrichissement en AGPI n-3 protège de l'hyperglycémie induite par la streptozotocine

La streptozotocine (STZ), prise en charge par les cellules bêta via le transporteur au glucose GLUT-2, fragmente l'ADN et induit une destruction auto-immune des cellules productrices d'insuline, conduisant à une diminution de la sécrétion d'insuline et ainsi à l'hyperglycémie (Figure 1a). Ceci est confirmé dans notre étude, avec une diminution drastique de la teneur circulante en insuline chez les souris sauvages traitées à la STZ. Les animaux transgéniques montrent en revanche de larges îlots, aucun caractère apoptotique des cellules bêta et aucune diminution de la teneur en insuline (Figure 1b,c), en accord avec des résultats rapportés sur cellules bêta isolées de souris *mfat-1* [22]. Les auteurs expliquent ce phénomène par une diminution de la teneur en PGE₂, connue comme étant un régulateur négatif de la sécrétion d'insuline. Dans notre étude, une telle réduction

- [1] Pighin D, Karabatas L, Pastorale C, Dascal E, Carbone C, Chicco A, Lombardo YB, Basabe JC. Role of lipids in the early developmental stages of experimental immune diabetes induced by multiple low-dose streptozotocin. *J Appl Physiol*. 98, 1064-9 (2005).
- [2] Knip M, Veijola R, Virtanen SM, Hyöty H, Vaarala O, Akerblom HK. Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*. 54, S125-36 (2005).
- [3] Arif S, Tree TI, Astill TP, Tremble JM, Bishop AJ, Dayan CM, Roep BO, Peakman M. Autoreactive T cell responses show pro-inflammatory polarization in diabetes but a regulatory phenotype in health. *J Clin Invest*. 113, 451-63 (2004).
- [4] Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, Babaya N, Liu E, Miao D, Yu L, Wegmann DR, Hutton JC, Elliott JF, Eisenbarth GS. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature*. 435, 220-3 (2005).
- [5] Kent SC, Chen Y, Bregoli L, Clemmings SM, Kenyon NS, Ricordi C, Hering BJ, Hafler DA. Expanded T cells from pancreatic lymph nodes of type 1 diabetic subjects recognize an insulin epitope. *Nature*. 435, 224-8 (2005).
- [6] Kim WH, Lee JW, Gao B, Jung MH. Synergistic activation of JNK/SAPK induced by TNF-alpha and IFN-gamma: apoptosis of pancreatic beta-cells via the p53 and ROS pathway. *Cell Signal*. 17, 1516-32 (2005).
- [7] Emre Y, Hurtaud C, Karaca M, Nubel T, Zavala F, Ricquier D. Role of uncoupling protein UCP2 in cell-mediated immunity: how macrophage-mediated insulinitis is accelerated in a model of autoimmune diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104, 19085-90 (2007).
- [8] Makarov SS. NF-kappa B as a therapeutic target in chronic inflammation: recent advances. *Mol Med Today*. 6, 441-8 (2000).
- [9] De Caterina R, Madonna R, Bertolotto A, Schmidt EB. N-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients: biological rationale and clinical data. *Diabetes Care*. 30, 1012-26 (2007).
- [10] Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JWM, Cannon JG, Rogers TS, Klempner MS, Weber PC, Schaefer EJ, Wolff SM, Dinarello CA. The effect of dietary supplementation with w3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med*. 320, 265-71 (1989).
- [11] Calder PC. W3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids*. 38, 343-52 (2003).
- [12] De Caterina R., Madonna R., Massaro M. Effects of omega-3 fatty acids on cytokines and adhesion molecules. *Curr Atheroscler Rep*. 6, 485-91 (2004).
- [13] Weylandt K.H., Kang J.X. Rethinking lipid mediators. *Lancet*. 366, 618-20 (2005).
- [14] Novak TE, Babcock TA, Jho DH, Helton WS, Espat NJ. NF-kappa B inhibition by omega -3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 284, 84-9 (2003).
- [15] Jolly CA, Jiang YH, Chapkin RS, McMurray DN. Dietary (w3) polyunsaturated fatty acids suppress murine lymphoproliferation, interleukin-2 secretion, and the formation of diacylglycerol and ceramide. *J Nutr*. 127, 37-43 (1997).
- [16] Arita M, Bianchini F, Aliberti J. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med*. 201, 713-22 (2005).

FIGURE 1

A. Taux de glucose sanguin des souris sauvages et transgéniques traitées ou non à la STZ.
B. Morphologie des îlots après coloration H&E.
C. Expression de l'insuline pancréatique.
D. Expression protéique de NF- κ B et de I κ B α pancréatiques.
E. Taux de transcrits pancréatiques de cytokines proinflammatoires et chemokine.



W : wild type
F : fat-1
C : citrate
S : STZ

de la teneur pancréatique en PGE₂ a également été observée (Figure 2). Ceci suggère que le contrôle de l'inflammation via une diminution de la teneur en AGPI n-6 peut être bénéfique aux cellules bêta sur le plan fonctionnel. Plus que de réduire le diabète chimiquement induit, nos résultats montrent que la synthèse endogène d'AGPI n-3 à partir des AGPI n-6 chez les souris transgéniques *fat-1* empêche totalement la survenue de l'hyperglycémie (Figure 1a). Ces résultats démontrent que l'enrichissement plasmatique et pancréatique en AGPI n-3 protège les souris *fat-1* de la destruction des cellules bêta induite par la STZ. Nous pouvons ainsi conclure à l'existence d'une relation entre les teneurs en AGPI n-3 et la protection de l'hyperglycémie.

• L'enrichissement pancréatique en AGPI n-3 inhibe l'expression de NF- κ B p65 et de cytokines pro-inflammatoires

Le diabète de type 1 semble résulter d'une régulation immunitaire perturbée. La STZ provoque l'invasion de cellules immunitaires au sein des îlots et cause généralement une inflammation pancréatique provoquée par la libération de cytokines et de radicaux libres. Dans notre étude, la prévention de l'hyperglycémie est accompagnée d'une répression de l'expression protéique de NF- κ B ainsi que de l'expression des transcrits codant pour TNF- α , IL1- β , MCP-1 et iNOS (Figure 1d,e), suggérant que NF- κ B joue un rôle pro-apoptotique important dans la destruction des cellules bêta médiée par les

- [17] Serhan C.N., Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol.* 6, 1191-7 (2005).
- [18] Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, Seifert J, Hoffman M, Orton HD, Barón AE, Clare-Salzler M, Chase HP, Szabo NJ, Erlich H, Eisenbarth GS, Rewers M. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes. *JAMA* 298,1420-1428 (2007).
- [19] Stene LC, Joner G. Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 78, 1128-1134. (2003)
- [20] Kato T, Shimano H, Yamamoto T, Ishikawa M, Kumadaki S, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Nakakuki M, Hasty AH, Takeuchi Y, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Yamada N. Palmitate impairs and eicosapentaenoate restores insulin secretion through regulation of SREBP-1c in pancreatic islets. *Diabetes* 57, 2382-2392 (2008).
- [21] Winzell MS, Pacini G, Ahren B. Insulin secretion after dietary supplementation with conjugated linoleic acids and n-3 polyunsaturated fatty acids in normal and insulin-resistant mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290, E347-354 (2006).
- [22] Wei D, Li J, Shen M, Jia W, Chen N, Chen T, Su D, Tian H, Zheng S, Dai Y, Zhao A. Cellular production of n-3 PUFAs and reduction of n-6-to-n-3 ratios in the pancreatic beta-cells and islets enhance insulin secretion and confer protection against cytokine-induced cell death. *Diabetes* 59, 471-478 (2010).
- [23] Spychalla JP, Kinney AJ, Browne J. Identification of an animal omega-3 fatty acid desaturase by heterologous expression in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 94, 1142-7 (1997).
- [24] Kang JX, Wang J, Wu L, Kang ZB. Transgenic mice: fat-1 mice convert n-6 to n-3 fatty acids. *Nature* 427, 504 (2004). Erratum in: *Nature* 427:698 (2004).
- [25] Yang Y. & Santamaria P. Lessons on autoimmune diabetes from animal models. *Clin Sci (Lond)*. 110, 627-39 (2006).
- [26] Karabatas LM, Pastorale C, de Bruno LF, Maschi F, Pivetta OH, Lombardo YB, Chemes H, Basabe JC. Early manifestations in multiple-low-dose streptozotocin-induced diabetes in mice. *Pancreas*. 30, 318-24 (2005).
- [27] Bellenger J, Bellenger S, Bataille A, Massey KA, Nicolau A, Rialland M, Tessier C, Kang JX, Narce M. High Pancreatic n-3 Fatty Acids Prevent STZ-Induced Diabetes in Fat-1 Mice: Inflammatory Pathway Inhibition. *Diabetes*. 60,1090-1099 (2011).
- [28] Bleich D, Chen S, Zipser B, Sun D, Funk CD, Nadler JL. Resistance to type 1 diabetes induction in 12-lipoxygenase knockout mice. *J Clin Invest* 103, 1431-1436 (1999).
- [29] Laybutt DR, Sharma A, Sgroi DC, Gaudet J, Bonner-Weir S, Weir GC. Genetic regulation of metabolic pathways in beta-cells disrupted by hyperglycemia. *J Biol Chem* 277, 10912-10921(2002).

cytokines. De plus, nos résultats ont également montré une expression protéique de I- κ B α chez les souris *fat-1* par rapport aux souris sauvages (Figure 1d), suggérant qu'une forte teneur pancréatique en AGPI n-3 serait capable de surexprimer I- κ B α afin d'empêcher l'activation de NF- κ B.

Nous avons également observé d'importantes différences dans les teneurs pancréatiques en médiateurs lipidiques dérivés des acides arachidonique (AA, en particulier le 12-HETE) et eicosapentaénoïque (18-HEPE) chez les souris *fat-1* par rapport aux souris sauvages (Figure 2). Diverses études avaient déjà montré un lien étroit entre la production de 12-HETE et le diabète [28,29]. Le 12-HETE est en effet capable d'activer NF- κ B et est directement toxique pour la cellule bêta, en diminuant la sécrétion d'insuline et en augmentant la mort cellulaire. Ces observations peuvent être mises en relation avec l'importante différence de ratio n-6/n-3 entre les souris transgéniques et les sauvages (Figure 2a,c). De plus, l'augmentation de production de LXA4 dérivé de l'AA chez les souris *fat-1* indique un shift des métabolites proinflammatoires issus de l'AA vers un profil anti-inflammatoire (Figure 2d). LXA4 est formé par un métabolisme transcellulaire de l'acide arachidonique en deux étapes de lipoxygénation séquentielle, ou bien à partir de 15-HETE estérifié dans les phospholipides, mécanisme qui semble préférentiellement activé chez les souris *fat-1*. De plus, l'EPA peut entrer en compétition avec l'AA en tant que substrat

de la cyclooxygénase (COX)-2, conduisant à une diminution des teneurs en PGE₂ et à une augmentation des teneurs en PGE₃. Dans notre étude, PGE₃ a été détecté à de très faibles teneurs dans le pancréas des souris *fat-1* alors qu'il n'a pas été détecté chez les animaux sauvages. Cependant, la concentration en PGE₃ n'atteint pas celle en PGE₂, suggérant qu'il existe un rôle pour les médiateurs lipidiques dérivés de l'AA qui ne peut être totalement remplacé par ceux dérivés de l'EPA.

L'ensemble de ces résultats a donc mis pour la première fois en évidence que l'expression du transgène *fat-1* et l'enrichissement pancréatique en AGPI qui en découle prévient le diabète chimiquement induit. Cette prévention passe par une répression de l'expression génique de cytokines pro-inflammatoires, bloquant l'activation de NF- κ B, et réprimant fortement la synthèse de médiateurs lipidiques dérivés des AGPI dans le pancréas des souris *fat-1* par rapport aux animaux sauvages. Si, chez l'Homme, un enrichissement pancréatique en acides gras en n-3 par un régime alimentaire était aussi efficace dans la prévention du diabète insulino-dépendant que celui décrit dans cette étude chez la souris *fat-1*, une intervention nutritionnelle thérapeutique pourrait donc être proposée aux jeunes enfants atteints par cette maladie. En effet, il n'existe actuellement aucune mesure de prévention efficace contre le développement du diabète auto-immun de type 1.

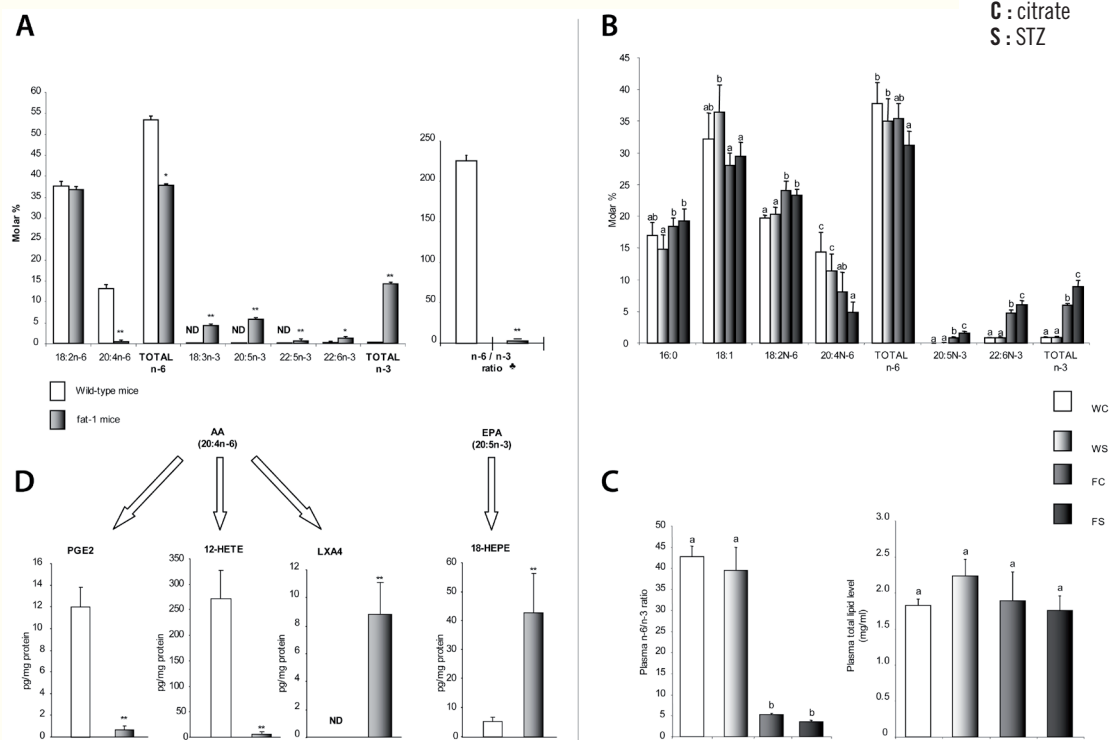
FIGURE 2

A. Composition en acides gras majeurs du pancréas, sommes des n-3, somme des n-6 et rapport n-6/n-3

B. Composition en acides gras majeurs du plasma, somme des n-6, somme des n-3

C. Rapports n-6/n-3 plasmatiques et teneurs plasmatiques en lipides totaux

D. Présence de différents médiateurs lipidiques pancréatiques



Contact : Claudie Gestin - Tél : 33 (0)5 56 36 00 44

Organisation nationale interprofessionnelle des graines et fruits oléagineux
12, avenue George V - 75008 PARIS - FRANCE

Institut des Corps Gras

11 rue G. Monge - Parc Industriel Bersol 2 - 33600 PESSAC - FRANCE

NEUROLOGIE

Russo I, Barlati S, Bosetti F.

Effects of neuroinflammation on the regenerative capacity of brain stem cells.

J Neurochem. 2011 Mar;116(6):947-56.

Mayurasakorn K, Williams JJ, Ten VS, Deckelbaum RJ.

Docosahexaenoic acid: brain accretion and roles in neuroprotection after brain hypoxia and ischemia.

Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011 Mar;14(2):158-67.

Jackson PA, Deary ME, Reay JL, Scholey AB, Kennedy DO.

No effect of 12 weeks' supplementation with 1 g DHA-rich or EPA-rich fish oil on cognitive function or mood in healthy young adults aged 18-35 years.

Br J Nutr. 2011 Aug 25:1-12.

Oddi S, Dainese E, Fezza F, Lanuti M, Barcaroli D, De Laurenzi V, Centonze D, Maccarrone M.

Functional characterization of putative cholesterol binding sequence (CRAC) in human type-1 cannabinoid receptor.

J Neurochem. 2011 Mar;116(5):858-65.

Park Y, Moon HJ, Kim SH.

N-3 polyunsaturated fatty acid consumption produces neurobiological effects associated with prevention of depression in rats after the forced swimming test.

J Nutr Biochem. 2011 Aug 16.

Grimm MO, Kuchenbecker J, Rothhaar TL, Grösgen S, Hundsdoerfer B, Burg VK, Friess P, Müller U, Grimm HS, Riemenschneider M, Hartmann T.

Plasmalogen synthesis is regulated via alkyl-dihydroxyacetonephosphate-synthase by amyloid precursor protein processing and is affected in Alzheimer's disease.

J Neurochem. 2011 Mar;116(5):916-25.

OBÉSITÉ

Ing SW, Belury MA.

Impact of conjugated linoleic acid on bone physiology: proposed mechanism involving inhibition of adipogenesis.

Nutr Rev. 2011 Mar;69(3):123-31.

Sánchez-Moreno C, Ordovás JM, Smith CE, Baraza JC, Lee YC, Garaulet M.

APOA5 gene variation interacts with dietary fat intake to modulate obesity and circulating triglycerides in a Mediterranean population.

J Nutr. 2011 Mar;141(3):380-5.

Ostrow V, Wu S, Aguilar A, Bonner R Jr, Suarez E, De Luca F.

Association between oxidative stress and masked hypertension in a multi-ethnic population of obese children and adolescents.

J Pediatr. 2011 Apr;158(4):628-633.

Helge JW, Stallknecht B, Drachmann T, Hellgren LI, Jiménez-Jiménez R, Andersen JL, Richelsen B, Bruun JM.

Improved glucose tolerance after intensive life style intervention occurs without changes in muscle ceramide or triacylglycerol in morbidly obese subjects.

Acta Physiol (Oxf). 2011 Mar;201(3):357-64.

MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

de Goede J, Verschuren WM, Boer JM, Kromhout D, Geleijnse JM.

Alpha-linolenic acid intake and 10-year incidence of coronary heart disease and stroke in 20,000 middle-aged men and women in the Netherlands.

PLoS One. 2011 Mar 25;6(3);

Kromhout D, Geleijnse JM, Menotti A, Jacobs DR.

The confusion about dietary fatty acids recommendations for CHD prevention.

Br J Nutr. 2011 Sep;106(5):627-32.

Sala-Vila A, Harris WS, Cofán M, Pérez-Heras AM, Pintó X, Lamuela-Raventós RM, Covas MI, Estruch R, Ros E.

Determinants of the omega-3 index in a Mediterranean population at increased risk for CHD.

Br J Nutr. 2011 Aug;106(3):425-31.

INFLAMMATION

Wang YI, Schulze J, Raymond N, Tomita T, Tam K, Simon SI, Passerini AG.

Endothelial inflammation correlates with subject triglycerides and waist size after a high-fat meal.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011 Mar;300(3):H784-91

Yoo HJ, Kim S, Park MS, Choi HY, Yang SJ, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM.

Serum adipocyte fatty acid-binding protein is associated independently with vascular inflammation: analysis with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.

J Clin Endocrinol Metab. 2011 Mar;96(3):E488-92.

CANCERS

Sedláková I, Vávrová J, Tošner J, Hanousek L.

Lysophosphatidic acid (LPA)—a perspective marker in ovarian cancer.

Tumour Biol. 2011 Apr;32(2):311-6.

Gleissman H, Segerström L, Hamberg M, Ponthan F, Lindskog M, Johnsen JJ, Kogner P.

Omega-3 fatty acid supplementation delays the progression of neuroblastoma in vivo.

Int J Cancer. 2011 Apr 1;128(7):1703-11.

Hardman WE, Ion G, Akinsete JA, Witte TR.

Dietary Walnut Suppressed Mammary Gland Tumorigenesis in the C(3)1 TAg Mouse.

Nutr Cancer. 2011 Aug-Sep;63(6):960-70.

Young LR, Kurzer MS, Thomas W, Redmon JB, Raatz SK.

Effect of dietary fat and omega-3 Fatty acids on urinary eicosanoids and sex hormone concentrations in postmenopausal women: a randomized controlled feeding trial.

Nutr Cancer. 2011 Aug-Sep;63(6):930-9.

Contact : Claudie Gestin - Tél : 33 (0)5 56 36 00 44

Organisation nationale interprofessionnelle des graines et fruits oléagineux
12, avenue George V - 75008 PARIS - FRANCE

Institut des Corps Gras

11 rue G. Monge - Parc Industriel Bersol 2 - 33600 PESSAC - FRANCE

Journée scientifique « Obésité »

09 septembre 2011

Lieu : Paris, France
Organisateur : SFN
Site : <http://www.sfn-nutrition.org/>

9th CONGRÈS D'EUROFEDLIPID

18-21 septembre 2011

Lieu : Rotterdam, Pays-Bas
Organisateur : EFL
Site : www.eurofedlipid.org

12th International conference «Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases»

18-21 septembre 2011

Lieu : Seattle, Washington, Etats-Unis
Site : <http://bioactivelipidsconf.wayne.edu>

Université d'été de nutrition

21- 23 septembre 2011

Lieu : Clermont-Ferrand, France
Organisateur : CRNH Auvergne
Site : www2.clermont.inra.fr/univete

Première édition de la Fête Nationale de la Gastronomie

23 septembre 2011

Organisateur : Secrétaire d'Etat chargé du Commerce
Site : <http://www.fete-gastronomie.fr/fr/>
<http://www.ania.net/fr/industries-alimentaires/agenda-ania.htm>

XXVIIth Journée Jean-Claude Dreyfuss « Obesity, Diabetes and Cancer »

23 septembre 2011

Lieu : Paris, France
Organisateur : Institut Cochin
Site : <http://cochin.inserm.fr>

The 2011 European Multidisciplinary Cancer Congress

23-27 septembre 2011

Lieu : Stockholm, Suède
Organisateur : ECCO
Site : www.e-cancer.fr/agenda

Innovation Days 2011

26-28 septembre 2011

Lieu : Paris, France
Site : www.universal-biotech.com/

Les entretiens de Bichat

28 septembre - 1 octobre 2011

Lieu : Paris (Palais des Congrès), France
Organisateur : Les entretiens médicaux, 36 avenue Raymond Poincaré, 75016 Paris

II International Congress on DUAL DISORDERS Addictive Behaviors and other Mentals Disorders

5-8 octobre 2011

Lieu : Barcelone, Espagne
Organisateur : SEPD
Site : www.patologiadual.es/cipd2011

28^{ème} Congrès Société Française d'Endocrinologie

10-13 octobre 2011

Lieu : Clermont-Ferrand, France
Organisateur : Société française d'endocrinologie
Site : www.congres-sfe.com

5th International Conference on Polyphenols and Health

17-20 octobre 2011

Lieu : Barcelone, Espagne
Site : www.icph2011barcelona.com

7th International Congress on Vascular Dementia

20-23 octobre 2011

Lieu : Riga, Lettonie
Site : www2.kenes.com/vascular2011

9th International Congress on Coronary Artery Disease From Prevention to Intervention

23-26 octobre 2011

Organisateur : ICCAD
Lieu : Venise, Italie
Site : www2.kenes.com/icad2011

8^{ème} Congrès de Lipidomique du Groupe d'Etude et de Recherche en Lipidomique (GERLI)

« Membranes et lipides bioactifs »

26-28 octobre 2011

Lieu : Lyon, France
Organisateur : GERLI
Site : www.gerli.com/lyon2011Fr.htm

11th European Nutrition Conference

26-29 octobre 2011

Lieu : Madrid, Espagne
Site : www.fensmadrid2011.com

AICR Annual Research Conference

3-4 novembre 2011

Lieu : Washington, Etats-Unis
Organisateur : American Institute for Cancer Research

10^{ème} Journée GLN/Absorption intestinale des lipides

8 novembre 2011

Lieu : Paris, France
Organisateur : GLN – Gp Lipides Nutrition
Mail : gln@fncg.fr

1st International Physical Activity, Nutrition and Health Congress 2011 (IPANHEC 2011)

23-26 novembre 2011

Lieu : Antalya, Turquie
Organisateur : GLN

Journées francophones de nutrition 2011

7 - 9 décembre 2011

Lieu : Reims, France
Organisateur : Société française de nutrition (SFN)
Site Internet : <http://jfn2011.com>

5^{èmes} Journées International d'Etude sur les Lipides

8-10 décembre 2011

Organisateur : Société Française d'Etude des Lipides
Lieu : Casablanca, Maroc
Site : <http://www.sfel.asso.fr/fr/symposium-colloques-manifestations,30.html>

lipid'nutri⁺