

# Utilisation des lipides : oxydation ou stockage ?

Michel BEYLOT

ERI 22, Faculté Rockefeller,  
8 avenue Rockefeller,  
69088 Lyon  
<beylot@sante.univ-lyon1.fr>

**Abstract:** The stability of body weight and composition requires an equilibrium between the intakes and outputs of energy and macronutrients. Fat mass depends on the equilibrium between the input and output of lipid but also on the metabolic fate of lipids (oxidation or storage). Examination of metabolic pathways and of their regulation shows that cells have efficient biochemical and molecular mechanisms to stimulate acutely and on the long term carbohydrate oxidation, lipogenesis and lipid storage and to inhibit lipid oxidation. On the contrary, the ability of cells to acutely stimulate lipid oxidation is limited. These differences in regulation of lipid and carbohydrate metabolism are also present at the whole body level. The ability to increase lipid oxidation in response to an increased lipid intake is still more reduced in obese subjects. Despite numerous attempts to develop pharmacological approaches, modifications of dietary intakes and physical exercise remain the best ways to reduce lipid storage and to increase fat oxidation.

**Key words:** lipids, oxidation, storage, lipogenesis, obesity

Le maintien d'un poids physiologique, objectif majeur pour la prévention des pathologies liées à l'obésité, nécessite l'équilibre au long cours entre les apports et les dépenses énergétiques quotidiens. Le maintien de la composition corporelle implique en plus l'équilibre entre les apports et oxydations respectifs des macronutriments, glucides, protéines et lipides. La masse grasse, représentée dans sa très grande majorité par le tissu adipeux, dépend de l'équilibre entre les entrées et sorties de lipides de l'organisme (figure 1). La seule voie dont nous disposons pour l'élimination des lipides est leur oxydation par les cellules. Par contre, il existe deux voies d'entrée, une majeure, l'apport alimentaire et l'absorption intestinale (environ 90-100 g/jour dans nos conditions nutritionnelles habituelles), et une, mineure chez l'homme (quelques grammes par jour habituellement), la lipogenèse *de novo* (LDN), c'est-à-dire la synthèse de nouvelles molécules d'acides gras à partir de substrats non lipidiques. De plus, si la destinée de lipides provenant de la LDN est très majoritairement le stockage, ceux provenant de l'apport alimentaire peuvent être stockés ou directement oxydés. Enfin, les lipides mobilisés à partir de la masse grasse peuvent eux-mêmes être oxydés ou stockés à nouveau (figure 1). Cette répartition de la destinée métabolique des lipides, qu'ils proviennent de l'alimentation ou de la mobilisation des réserves, entre oxydation et stockage a donc un rôle majeur dans la balance lipidique de l'organisme et la régulation de la masse grasse.

L'objectif de cet article est de faire le point sur les mécanismes contrôlant cette répartition.

## Le point de vue cellulaire et moléculaire

La plupart des cellules de l'organisme utilisent comme source de lipides les acides gras (AG) présents dans le plasma sous forme d'AG non estérifiés (AGNE) ou de triglycérides (TG) des lipoprotéines riches en TG, chylomicrons et lipoprotéines de très basse densité (VLDL) (figure 2). Ces derniers doivent être libérés par l'hydrolyse des TG par la lipoprotéine-lipase

(LPL), hydrolyse probablement favorisée par l'action du récepteur des VLDL (VLDLr) [1]. La répartition de l'expression et de l'activité de la LPL entre tissu adipeux (stockage) et muscles (oxydation) est un premier site d'orientation du métabolisme des lipides [2]. L'entrée des AG dans la cellule dépend en grande partie de transporteurs (FAT, FATP, FABPpm) [3, 4]. Même si l'expression et la localisation intracellulaire de ces transporteurs sont partiellement contrôlées, en particulier par l'insuline, un

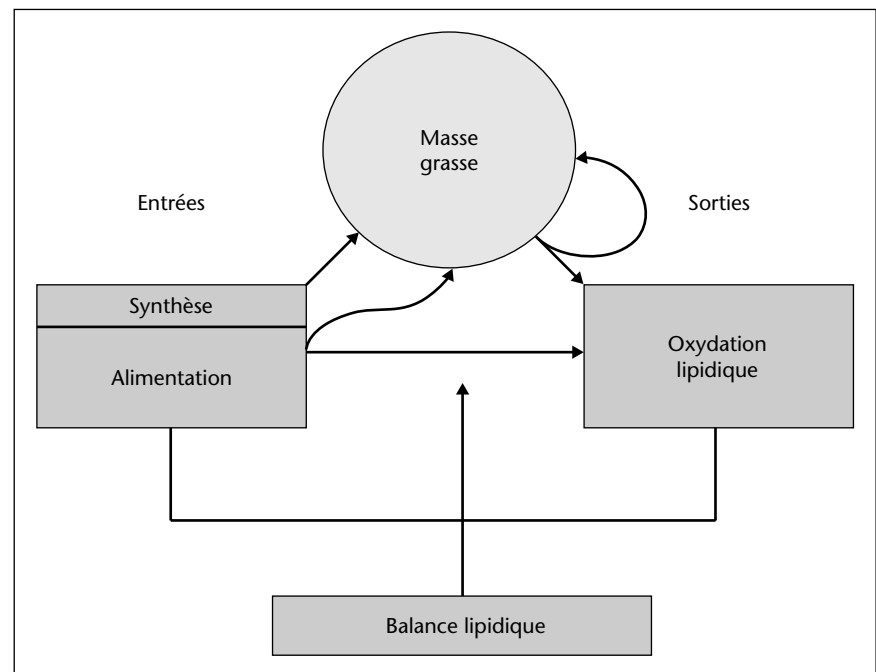


Figure 1. Schéma de la balance lipidique et des voies la contrôlant.

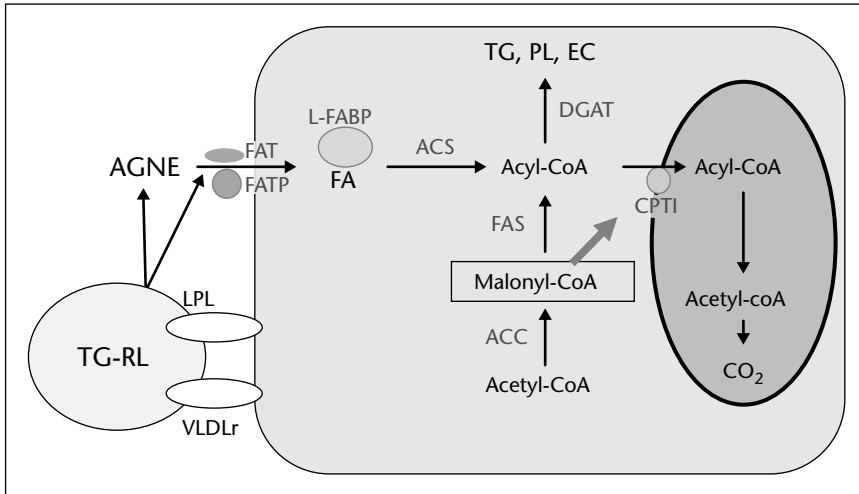


Figure 2. Schéma général des voies du métabolisme cellulaire des acides gras.

point important est que la quantité d'AG captés dépend surtout de leur disponibilité, donc de leur concentration circulante. Les AG captés sont ensuite activés par l'Acyl-CoA synthase en Acyl-CoA qui vont se répartir entre oxydation et stockage. Le stockage nécessite du glycerol-3-phosphate et l'intervention d'une série d'enzymes, en particulier les diacylglycerols-acyl transférase (DGAT). L'oxydation nécessite l'entrée dans la mitochondrie contrôlée par la carnitine-palmitoyl transférase I (CPTI), point de contrôle majeur du métabolisme des AG. La CPTI est inhibée par le malonyl-CoA produit par l'acétyl-CoA carboxylase (ACC), enzyme contrôlant la première étape de la lipogénèse, voie inverse de celle de l'oxydation lipidique. Le fonctionnement de ces deux voies est donc contrôlé de manière coordonnée, l'une étant inhibée quand l'autre est active [5]. Ce contrôle s'effectue, à court terme par des mécanismes de phosphorylation et d'allostérie, et à long terme au niveau de l'expression des gènes.

À court terme (figure 3), glucose et insuline stimulent la lipogénèse et inhibent l'oxydation, le glucose en fournissant du citrate, activateur allostérique et substrat de l'ACC, l'insuline en déphosphorylant et activant l'ACC. Inversement, le glucagon (mais uniquement au niveau du foie) phosphoryle et inhibe l'ACC, coupant la lipogénèse et ouvrant la voie d'oxydation. Dans la plupart des cellules, les activateurs de la kinase dépendant de l'AMP (AMPk), physiologiques (leptine, adiponectine) ou pharmacologique (metformine) stimulent aussi l'oxydation lipidique en inhibant l'ACC [6]. Mais ces molécules n'ont pas de variations aiguës et majeures de concentrations et d'action comme l'insuline : les cellules sont beaucoup moins bien équipées pour stimuler rapidement et efficacement l'oxydation lipidique que pour stimuler l'oxydation glucidique.

Glucose et insuline ont aussi une action à plus long terme en stimulant l'expression des gènes de la glycolyse et de la lipogénèse, le glucose par le facteur de transcription ChREBP (*carbohydrate responsive element binding protein*), l'insuline par LXR $\alpha$  et Srebp-1c (figure 4) [7, 8]. Il est à noter que le rôle de ChREBP n'a été bien établi qu'au niveau du foie. Le glucagon (toujours uniquement au niveau du foie) a un effet inverse d'inhibition d'expression de la glycolyse et de la lipogénèse, en particulier en inhibant par la voie de la PKA l'activité de ChREBP. Les AG (essentiellement polyinsaturés) inhibent aussi la lipogénèse et favorisent l'oxydation lipidique en inhibant l'expression des gènes lipogéniques, en partie également par inhibition de ChREBP mais aussi en réduisant les

actions de LXR $\alpha$  et de Srebp-1c. Ils stimulent également (par l'intermédiaire des récepteurs nucléaires PPAR alpha et delta) l'expression des transporteurs d'acides gras et d'enzymes de l'oxydation lipidique (en particulier CPTI). Au total, nos cellules disposent de moyens de stimulation à moyen et long terme de l'oxydation lipidique comme de l'oxydation glucidique. Par contre, à court terme, elles ont des moyens efficaces de stimuler l'oxydation glucidique, d'inhiber celle des lipides et de les orienter vers le stockage, mais pas de moyens efficaces pour stimuler l'oxydation lipidique.

## Le point de vue physiologique au niveau de l'organisme

Comment ces mécanismes de régulation se manifestent-ils au niveau de l'organisme entier et quelles en sont les conséquences pour la répartition globale entre oxydation et stockage des lipides et la régulation de la masse grasse ? Pour le déterminer, il faut pouvoir en plus de la simple balance lipidique et de l'évolution de la masse grasse être capable de déterminer le devenir métabolique des lipides alimentaires ainsi que de ceux mobilisés à partir des réserves.

Schématiquement, outre l'enquête alimentaire, les principaux outils sont la calorimétrie indirecte (CI) et les traceurs. La CI mesure l'oxydation lipidique nette (balance nette entre lipogénèse et oxydation) au niveau de l'organisme entier. Elle ne permet pas de déterminer lipogénèse et oxydation de manière séparée ni de préciser les tissus responsables de ces flux métaboliques. Les traceurs, isolés ou joints à la CI, apportent des informations plus précifi-

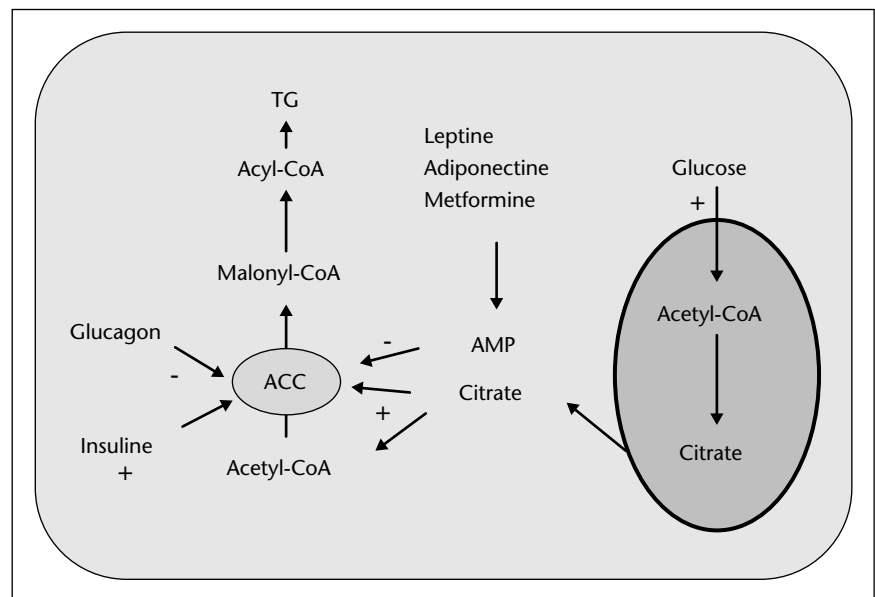


Figure 3. Contrôle à court terme du métabolisme lipidique.

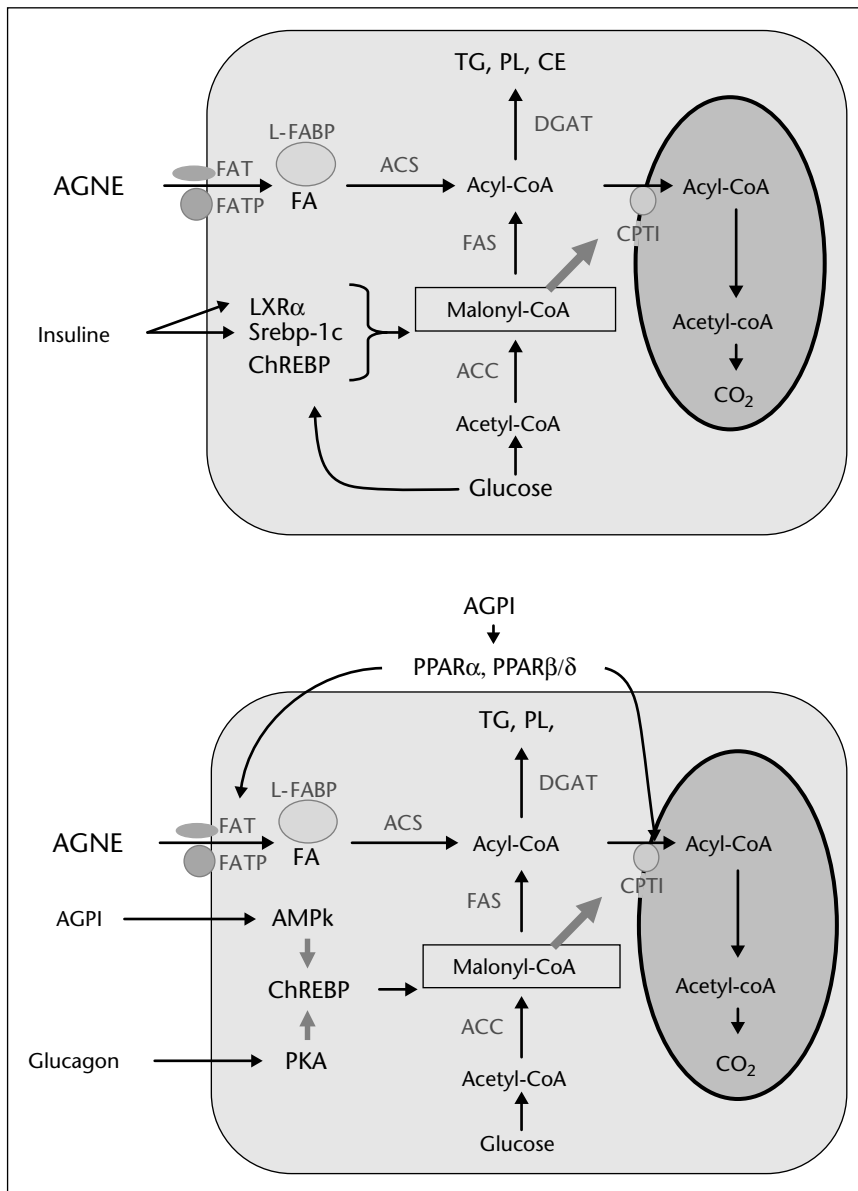


Figure 4. Contrôle à long terme (expression des gènes) du métabolisme des acides gras.

ques : flux à travers le secteur plasmatique des AGNE et des TG, orientation des TG ingérés ou des AGNE vers l'oxydation ou le stockage, existence et importance quantitative d'une lipogenèse, éventuellement débit de renouvellement de la masse grasse.

#### Métabolisme à l'état basal, post-absorptif (figure 5)

Dans ces conditions, la seule entrée est la lipogenèse, minime (1-3 g/24 heures) [9]. L'oxydation nette, mesurée par CI, représente l'équivalent d'environ 90-100 g/24 heures (pour un poids de 70 kg), soit une valeur comparable à l'ensemble des apports de 24 heures. Les lipides oxydés proviennent avant tout de la mobi-

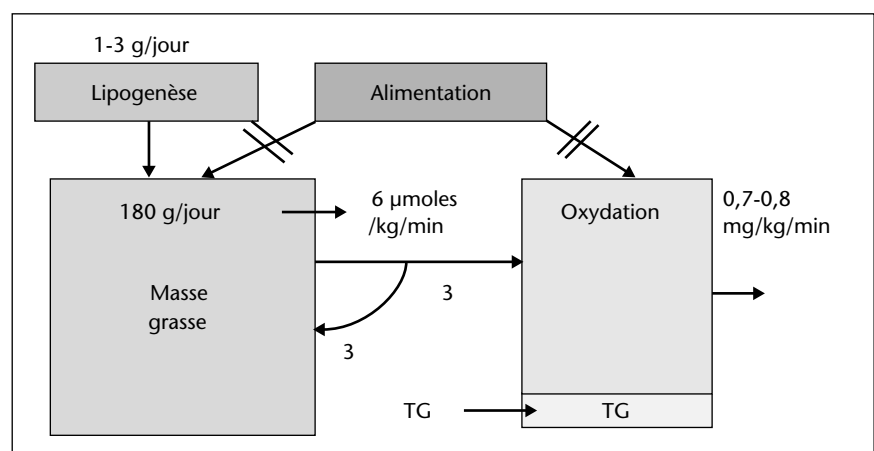


Figure 5. Données quantitatives sur le métabolisme des lipides au niveau de l'organisme entier à l'état post-absorptif.

régime hyperglucidique, même normoénergétique [12]. Cette stimulation est plus importante pour les glucides simples que pour les complexes [13], pour les régimes hypercaloriques que normocaloriques, et peut-être réduite par l'adjonction de glucides non digestibles [14]. Cependant, les études menées utilisant des conditions d'alimentation physiologiques ou proches de la physiologie, concluent que cette stimulation est modérée, la lipogenèse hépatique ne dépassant pas 8-10 g/24 h (cependant ces 5 g supplémentaires/24 heures représentent un excès potentiel de 1,8 kg/an).

Qu'en est-il dans des situations de suralimentation glucidique extrêmes ? Plusieurs études [15, 16] ont montré que dans ces conditions la lipogenèse est stimulée de manière beaucoup plus importante (plus de 100 g/jour) et peut fournir une contribution significative au développement de la masse grasse. La signification physiologique de ces études extrêmes est discutable mais elles ont soulevé un point important : la comparaison des mesures de lipogenèse par CI et de la lipogenèse hépatique montre qu'une part importante de la lipogenèse n'a pas lieu dans le foie, suggérant que le tissu adipeux pourrait avoir un lipogenèse significative. La mesure de cette lipogenèse adipocytaire est difficile. Plusieurs études l'ont tenté. Elles n'ont pas mis en évidence de stimulation du flux de la LDN dans le tissu adipeux, ni de stimulation nette de l'expression des gènes lipogéniques par une suralimentation glucidique [17, 18]. Le rôle de la lipogenèse adipocytaire chez l'homme reste donc discuté. Il est possible que la suralimentation glucidique conduise à une lipogenèse significative dans d'autres tissus (muscles) et contribue à l'accumulation excessive de lipides dans ces tissus et à l'apparition de l'insulino-résistance qui lui est associée.

Un point en relation avec le précédent est le statut de la lipogenèse au cours de l'obésité. Malgré quelques résultats discordants, l'ensemble des études montre que la lipogenèse hépatique est augmentée chez les personnes avec une obésité ancienne [9]. Là encore, l'augmentation est modérée, de l'ordre de quelques grammes de lipides synthétisés par jour, mais cela peut contribuer à long terme au déséquilibre de la masse grasse. La lipogenèse adipocytaire est encore plus difficile à quantifier chez les obèses que chez des témoins. Les mesures d'expression de gènes lipogéniques montrent une répression de cette expression suggérant que la lipogenèse adipocytaire n'est pas augmentée chez les obèses [9]. Cependant ces mesures n'ont été faites que dans des obésités anciennes, établies et stables. La lipogenèse, hépatique et extra-hépatique des obésités en phase dynamique reste à étudier.

Au total, à l'heure actuelle, plusieurs points importants sur la lipogenèse chez l'homme et

sa réponse aux glucides restent à préciser : quelle est l'importance réelle de la lipogenèse adipocytaire ? La lipogenèse dans d'autres tissus (muscles en particulier) peut-elle être quantitativement significative et contribuer aux pathologies liées à l'obésité ? Quel est le statut de la lipogenèse lors de la phase dynamique de l'obésité par rapport à l'obésité établie, ancienne ? Quel est le niveau d'expression et d'activité de la lipogenèse chez les personnes à risque de développer une obésité comme les apparentés d'obèses ? La réponse à ces questions permettra de progresser dans la physiopathologie de l'obésité.

### *Réponse à l'apport en lipides et à une alimentation hyperlipidique*

Il est clair que cet apport lipidique va réduire la lipogenèse. Le point majeur est de savoir comment cet apport lipidique va se répartir entre oxydation et stockage et s'il va modifier le devenir métabolique des lipides endogènes. La situation la plus simple pour répondre à ces questions est la réponse à une charge isolée en triglycérides. Chez des témoins, une faible part (environ 6 g) d'une charge de 30 g de lipides est stockée dans les 6 heures suivant cette charge, le reste étant considéré comme stocké [19]. À cette oxydation de lipides ingérés s'ajoute celle de lipides endogènes (environ 7 g) et l'oxydation lipidique totale est modérément plus élevée qu'au cours d'un test contrôle (prise d'eau au lieu de lipides) (13 g au lieu de 10 g). La balance lipidique reste cependant très positive (17 g), malgré une balance énergétique négative, contrairement au test contrôle (ingestion d'eau au lieu de lipides : balance lipidique : - 10 g). Cette faible augmentation de l'oxydation lipidique et la positivité de la balance lipidique lors d'une charge isolée en lipides ont été confirmées par d'autres études, incluant des charges plus importantes [20]. Une situation plus physiologique est celle d'un repas mixte. Flatt *et al.* [21] ont comparé la réponse à un repas pauvre en lipides et à un repas supplémenté en triglycérides, à longues chaînes ou à chaînes moyennes. Cette étude a confirmé que l'apport de lipides exogènes ne stimule pratiquement pas en aigu l'oxydation lipidique totale et induit une balance lipidique positive. Ce défaut de stimulation en aigu de l'oxydation lipidique par l'apport alimentaire de lipides et l'orientation préférentielle du métabolisme de ces lipides vers le stockage ont été confirmés par d'autres études. La différence de régulation avec les glucides observée en aigu au niveau moléculaire est donc retrouvée au niveau de l'organisme.

Cependant, il est clair qu'à plus long terme l'oxydation lipidique s'adapte à une alimentation hyperlipidique comme le montrent les mesures de QR chez des sujets recevant une

alimentation avec des proportions différentes de glucides et de lipides. Le délai de cette adaptation se compte cependant en semaines. En effet une première étude [22] chez des témoins recevant des régimes isoénergétiques pauvres en lipides, puis riche en lipides montre que le passage de l'un à l'autre s'accompagne d'une balance lipidique positive, malgré une balance énergétique équilibrée, et que le retour à l'équilibre lipidique n'est pas obtenu avant deux semaines. Ce retour à l'équilibre est même plus long si le régime riche en lipides est de plus hypercalorique [23]. Par rapport à une alimentation hyperglucidique et hypercalorique qui entraîne rapidement une inhibition de l'oxydation lipidique et une stimulation de celle des glucides, ce régime hyperlipidique et hypercalorique ne s'accompagne pas après deux semaines de modifications des oxydations lipidique ni glucidique. La balance lipidique, immédiatement positive, reste aussi excédentaire après 2 semaines. Cette balance se positive aussi après le régime hyperglucidique, mais le bilan global, même si cela ne se traduit pas sur l'évolution du poids, est nettement plus positif avec le régime HF. Cette balance positive prolongée va se traduire à long terme par une augmentation de la masse grasse qui, selon le modèle de Flatt [24], va contribuer dans un deuxième temps, par une augmentation de la quantité de substrats lipidiques disponibles, à une augmentation de l'oxydation lipidique et au retour à l'équilibre. Ce modèle indique que les sujets ayant augmenté leur poids ont donc une oxydation lipidique augmentée, ce qui est effectivement le cas des obèses.

Ceci nous amène à considérer la réponse du métabolisme lipidique des obèses à un apport lipidique. Si nous comparons d'abord leur réponse à un apport lipidique oral isolé à celle des témoins [25] il apparaît i) que la part de la charge en lipides oxydée est moindre que chez les témoins, mais ii) que l'oxydation des lipides endogènes est plus importante et que globalement la balance lipidique est moins positive que chez les témoins. Ceci correspond cependant à une situation avec des apports lipidiques identiques dans les deux groupes, c'est-à-dire proportionnellement plus faibles par rapport aux besoins énergétiques chez les obèses. Si cet apport est adapté aux besoins énergétiques [26], par contre les balances énergétique et lipidique deviennent plus positives chez les obèses, avec des oxydations lipidiques identiques. Le défaut de stimulation en aigu de l'oxydation lipidique par un apport en lipides est donc retrouvé chez les obèses, avec une tendance à un stockage plus important chez ceux-ci. Qu'en est-il chez les obèses de la réponse à une alimentation hyperlipidique prolongée ? Les études réalisées concluent à une capacité



d'adaptation diminuée chez les obèses favorisant à long terme le stockage des lipides et donc le développement de la surcharge pondérale [27]. Il n'est connu actuellement si ce défaut est présent, et s'il est plus important, au cours de la phase dynamique de l'obésité. Par contre, plusieurs études montrent qu'il est présent chez des personnes à risque de développer une obésité. Les personnes anciennement obèses n'augmentent pas leur oxydation lipidique en réponse à une augmentation de l'apport lipidique alimentaire [28] et ont une oxydation lipidique basale diminuée. Un QR de 24 heures élevé (oxydation lipidique basse) prédit le développement d'une obésité [29]. Des sujets avec des antécédents familiaux d'obésité oxydent après un repas hyperlipidique moins de lipides que des sujets contrôles [30]. Toutes ces données suggèrent qu'il pourrait exister chez les obèses un défaut intrinsèque de l'oxydation lipidique, en particulier musculaire. De fait, des études *in vitro* montrent un défaut d'oxydation par les fibres musculaires d'obèses des acides gras à chaîne longue [31] correspondant à une baisse d'activité de la CPTI par augmentation d'activité de l'ACC et des concentrations de malonyl-CoA [32]. Cependant l'oxydation des acides gras à chaîne moyenne est aussi réduite, montrant l'existence d'un défaut additionnel des voies d'oxydation mitochondriale elles-mêmes [31]. Ceci rejoint le débat actuel sur l'existence d'une mitochondriopathie et/ou d'un défaut de mitochondriogenèse au cours de l'obésité et du diabète de type 2.

## Comment améliorer la balance entre oxydation et stockage ?

Il existe des arguments convaincants pour un déséquilibre du devenir métabolique des lipides en faveur du stockage chez les sujets obèses. Comment peut-on espérer corriger ce déséquilibre ? Certes, il apparaît que les acides gras insaturés sont dans une certaine mesure mieux oxydés que les saturés [33] et plusieurs voies pharmacologiques (activateurs de l'AMPK, des PPAR $\alpha$ , etc.) [34] sont explorées. Cependant, à l'heure actuelle, la réduction des apports lipidiques alimentaires à un niveau raisonnable et une activité physique régulière apparaissent encore comme les moyens les plus efficaces et les moins coûteux, si ce n'est les plus faciles à réaliser à long terme, de faire pencher plus la balance vers l'oxydation des lipides et de réduire leur stockage [35].

## RÉFÉRENCES

- TACKEN P, HOFKER M, HAVEKES L, WILLEMS VAN DICK K. Living up to a name: the role of the VLDL receptor in lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2001 ; 12 : 275-9.
- BRAUN JE, SEVERSON DL. Regulation of the synthesis, processing and translocation of LPL. *Biochem J* 1992 ; 287 : 337-47.
- IBRAHIMI A, ABUMRAD N. Role of CD36 in membrane transport of long-chain fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002 ; 5(2) : 139-45 ; (5 : 139-45).
- LUIKEN J, COORT S, KOONEN D, ET AL. Regulation of cardiac long-chain fatty acid and glucose uptake by translocation of substrate transporter. *Pflügers Arch* 2004 ; 448 : 1-15.
- MAC GARRY JD, FOSTER D. Regulation of hepatic fatty acids oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem* 1980 ; 49 : 395-411.
- LONG Y, ZIERATH J. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 1776-83.
- FOUFELLE F, FERRÉ P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *Biochem J* 2002 ; 366 : 377-91.
- UYEDA K, YAMASHITA H, KAWAGUCHI T. Carbohydrate responsive element-binding protein (ChREBP): a key regulator of glucose metabolism and fat storage. *Biochem Pharmacol* 2002 ; 63 : 13476-8.
- DIRAISON F, DUSSERE E, VIDAL H, SOTHIER M, Beylot M. Increased hepatic lipogenesis but decreased expression of lipogenic gene in adipose tissue in human obesity. *Am J Physiol* 2002 ; 282 : E46-E51.
- DIRAISON F, BEYLOT M. Role of human liver lipogenesis and reesterification in triglycerides in triglycerides secretion and in FFA reesterification. *Am J Physiol* 1998 ; 274 : E321-E327.
- HELLERSTEIN M, CHRISTIANSEN M, KAEMPFER S, ET AL. Measurement of de novo lipogenesis in humans using stable isotopes. *J Clin Invest* 1991 ; 87 : 1841-52.
- HUDGINS LC, HELLERSTEIN MK, SEIDMAN C, NEESE R, DIAKUN J, HIRSCH J. Human fatty synthesis is stimulated by a eucaloric low fat high carbohydrate diet. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 2081-91.
- HUDGINS LC, SEIDMAN CE, DIAKUN J, HIRSCH J. Human fatty acid synthesis is reduced after the substitution of dietary starch for sugar. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 67 : 631-9.
- LETEXIER D, DIRAISON F, BEYLOT M. Addition of inulin to a moderately high carbohydrate diet reduces hepatic lipogenesis and plasma triacylglycerol concentration in humans. *Am J Clin Nutr* 2003 ; (in press).
- AARSLAND A, CHINKES D, WOLFE R. Hepatic and whole body fat synthesis in humans during carbohydrate overfeeding. *Am J Clin Nutr* 1997 ; 65 : 1174-82.
- ACHESON KJ, FLATT JP, JEQUIER E. Glycogen synthesis versus lipogenesis after a 500g carbohydrate meal. *Metabolism* 1982 ; 31 : 1234-40.
- DIRAISON F, YANKAH V, LETEXIER D, DUSSERE E, JONES P, BEYLOT M. Differences in the regulation of adipose tissue and liver lipogenesis by carbohydrates in humans. *J Lipid Res* 2003 ; 44 : 846-53.
- MINEHIRA K, VEGA N, VIDAL H, ACHESON K, TAPPY L. Effect of carbohydrate overfeeding on whole body macronutrient metabolism and expression of lipogenic enzymes in adipose tissue of lean and overweight humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004 ; 28 : 1291-8.
- BINNERT C, PACHIAUDI C, BEYLOT MET AL. Metabolic fate of an oral long chain triglyceride load in humans. *Am J Physiol* 1996 ; 270 : E445-E450.
- SONKO B, PRENTICE A, COWARD W, MURGA-TROYD P, GOLDBERG G. Dose-response relationship between fat ingestion and oxidation : quantitative estimation using whole-body calorimetry and <sup>13</sup>C isotope ratio mass spectrometry. *Eur J Clin Nutr* 2001 ; 55 : 10-8.
- FLATT JP, RAVUSSIN E, ACHESON KV, JEQUIER E. Effects of dietary fat on postprandial substrate oxidation and on carbohydrate and fat balance. *J Clin Invest* 1985 ; 76 : 1019-24.
- SCHRAUWEN P, VAN MARKEN LICHTENBELT W, SARIS W, WESTERTERP K. Changes in fat oxidation in response to a high-fat diet. *Am J Clin Nutr* 1997 ; 66 : 276-82.
- HORTON T, DROUGAS H, BRACHEY A, REED G, PETERS J, HILL J. Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. *Am J Clin Nutr* 1995 ; 62 : 19-29.
- SCHUTZ Y. Concept of fat balance in human obesity revisited with particular reference to de novo lipogenesis. *Int J Obes* 2004 ; 28 : S3-S11.
- BINNERT C, PACHIAUDI C, BEYLOT M, ET AL. Influence of human obesity on the metabolic fate of dietary long and medium-chain triacylglycerols. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 67 : 595-601.
- MARRADES M, MARTINEZ J, MORENO-ALIAGA M. Differences in short-term metabolic responses to a lipid load in lean (resistant) vs obese (susceptible) young male subjects with habitual high-fat consumption. *Eur J Clin Nutr* 2007 ; 61 : 166-74.
- THOMAS C, PETERS J, REED G, ABUMRAD N, SUN M, HILL J. Nutrient balance and energy expenditure during ad libitum feeding of high-fat and high-carbohydrate diets in humans. *Am J Clin Nutr* 1992 ; 55 : 934-42.
- ASTRUP A, BUEMANN B, CHRISTENSEN N, TOUBRO S. Failure to increase lipid oxidation in response to increasing dietary fat content in

- formerly obese women. *Am J Physiol* 1994 ; 266 : E592-E599.
29. RAVUSSIN E, GAUTHIER J. Metabolic predictors of weight gain. *Int J Obes* 1999 ; 23 : S37-S41.
30. GIACCO R, CLEMENTE G, BUSIELLO L, ET AL. Insulin sensitivity is increased and fat oxidation after a high-fat meal is reduced in normal-weight healthy men with strong familial predisposition to overweight. *Int J Obes* 2004 ; 28 : 342-8.
31. KIM J, HICKNER R, CORTRIGHT R, DOHM G, HOUMARD J. Lipid oxidation is reduced in obese human skeletal muscle. *Am J Physiol* 2000 ; 279 : E1039-E1044.
32. BANDYOPADHYAY G, YU J, OFRECIO J, OLEFSKY J. Increased malonyl-CoA levels in muscle from obese and type 2 diabetic subjects lead to decreased fatty acid oxidation and increased lipogenesis; Thiazolidinidone treatment reverses these defects. *Diabetes* 2006 ; 55 : 2277-85.
33. COUET C, DELARUE J, RITZ P, ANTOINE J, LAMISSE F. Effect of dietary fish oil on body fat mass and basal fat oxidation in healthy adults. *Int J Obes* 1997 ; 21 : 637-43.
34. TAKAHASHI S, TANAKA T, SAKAI J. New therapeutic target for metabolic syndrome : PPAR $\delta$ . *Endocr J* 2007 ; 54 : 347-57.
35. ACHTEN J, JEUKENDRUP A. Optimizing fat oxidation through exercise and diet. *Nutrition* 2004 ; 20 : 716-27.