

Université de Sherbrooke

Entraînement contre résistance et/ou supplémentation en antioxydants :
Effets biochimiques, hématologiques, sur la composition corporelle et
des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires chez des personnes âgées

Par
FLORIAN BOBEUF

Doctorat en gérontologie

Thèse présentée au Centre universitaire de formation en gérontologie
en vue de l'obtention du grade de
docteur (Ph.D) en gérontologie

Sherbrooke, Décembre, 2009
© Florian Bobeuf, 2009



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-64195-8
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-64195-8

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

■+■
Canada

Université de Sherbrooke

Entraînement contre résistance et/ou supplémentation en antioxydants :
Effets biochimiques, hématologiques, sur la composition corporelle et
des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires chez des personnes âgées

Par
FLORIAN BOBEUF

Cette thèse a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Abdelouahed Khalil, Directeur :

Isabelle J. Dionne, Co-directrice :

Pierre Gauthier, Membre interne :

Charles Couillard, Membre externe :

Éric Goulet, Membre interne :

Dominique Lorrain, Directrice du programme de gérontologie :

, Président du jury :

Doctorat en gérontologie

Centre universitaire de formation en gérontologie

REMERCIEMENTS

Les circonstances de vie, entre autre estudiantine, m'ont amené à venir poursuivre mes études au Canada. Bien mal m'en a pris: ce ne fut pas toujours facile avec ces multiples embûches tendues tout au long du parcours mais j'arrive enfin au terme de cette aventure.

Bien qu'elle prenne fin, je ne suis pas mécontent d'en voir le bon mais je tiens à remercier un certain nombre de personnes qui m'auront permis de me rendre jusqu'au bout de cette entreprise.

Tout d'abord, cette réussite, je la dois à mes directeurs, Abdel Khalil et Isabelle Dionne. Malgré des emplois du temps bien remplis, nous avons toujours pu trouver le temps de parler du doctorat et des sujets connexes mais aussi sur des affaires moins en relation avec ce point de vue académique.

À Abdel, pour m'avoir accepté dans son laboratoire alors que nous ne nous étions jamais vu avant mon arrivée au Québec, et donc pour son ouverture d'esprit par rapport à mon cursus universitaire préalable. Merci pour m'avoir guidé au travers des épreuves en prises avec certaines analyses et moments de doutes.

À Isabelle, pour m'avoir orienté vers Abdel au moment de ma démarche spontanée de recherche de doctorat outre-Atlantique. Merci pour m'avoir guidé au travers des épreuves de rédaction des articles et des questionnements sous-jacents.

Aux membres interne et externe de mon jury, Dr Gauthier, Dr Goulet et Dr Couillard, pour leur pertinence et questionnement qui ont su enrichir ma réflexion sur les thématiques du mieux vieillir par l'activité physique et l'alimentation.

À Martine Fisch, la meilleure infirmière: je te donne du sang quand tu veux! Sans ton coup de seringue approprié, je n'aurais pas eu grand-chose à me mettre sous la dent, enfin sous la pipette...

Aux gens des équipes d'Abdel (Hicham, Maxime) et d'Isabelle (Mélissa, Danielle, Martin, Christine) et aussi à Martin Cloutier, pour leur aide dans les expérimentations et leur soutien aux moments adéquats.

Aux co-auteurs des manuscrits de cette thèse et à ceux en cours, pour leurs collaborations de proche ou de loin, pour leurs promptitudes, leurs commentaires et leurs aides dans l'amélioration, l'avancement et la critique scientifique.

À tous les gens du centre de recherche sur le vieillissement, et plus particulièrement Lucie Duquette, Jasmine Lambert, Jade Bilodeau, Nadine Douziech, Stephen Cunnane, Martin Cloutier pour leurs aides dans les méandres du système et pour les instants de détente appréciables qu'il faut savoir savourer le moment opportun... un gros merci pour cet accueil dans cette aussi belle structure, qui a bien évolué depuis mon arrivée...

À Mylène Aubertin-Leheudre, pour son soutien de tous les instants, et de m'avoir confié une responsabilité certaine vis-à-vis de Matias. Tu m'as, et j'espère que ce sera encore le cas par la suite à n'en point douté, tiré vers le haut et poussé pour être sûr de ne pas

lâcher. Un gros merci pour l'exemple que tu me donne et j'espère que nous aurons l'occasion de travailler ensemble dès que possible et le plus souvent possible.

Un gros merci aussi pour tous les moments fantastiques passés avec la "gang du 5^{ème}"; j'ai beau des fois avoir la mémoire courte et/ou sélective, il n'en reste pas moins que nous avons vécu des événements très forts et inoubliables. J'espère d'ailleurs que c'est loin d'être terminé et qu'il y aura encore pleins de bons moments de ce genre.

À Steve Morin, pour son accueil au Québec lors de mon arrivée alors que nous ne nous étions vu que 2 fois ainsi que sa franche camaraderie au sein de l'équipe d'athlétisme: nous en aurons eu des fous-rires d'entraînement sans oublier les résultats "on the track" bien évidemment.

À Cyril et Agnès, pour leur soutien de longue date et pour l'exemple de cheminement tortueux que l'on peut emprunter pour arriver au bout, n'est-ce pas Agnès.

À Jean-Marc Foricher (ou mini-coach), pour m'avoir initié et donné le goût de la recherche dans le milieu de l'activité physique et sportive. Je n'en serais pas là si nous ne nous étions pas croisés en cours et sur les pistes.

À mes professeurs d'EPS au collège Broussais, M. Dault et M. Selles, de m'avoir donné le goût de l'activité et de l'effort physique, de m'avoir donné l'opportunité d'exprimer mes potentialités et ainsi lancer dans cette voie.

À mes participants, pour s'être prêté au jeu de l'expérimentation et des tests pas toujours très drôle: c'est grâce à vous que nous avons pu obtenir ces résultats et en espérant qu'ils permettront de mieux vieillir.

À tous les gens qui auront eu le courage de me côtoyer - et d'être encore dans mon entourage - et de me donner un coup de main pour mener à terme cette expérience de vie.

À ma famille bien évidemment, et plus spécifiquement à ma maman Joëlle et mon papa Pascal ainsi qu'à ma sœur Audrey, pour leurs soutiens outre-Atlantique et pour m'avoir permis de me donner la chance de faire les études que je voulais et de me soutenir pendant ce long cheminement. De par leurs ouvertures d'esprits et leurs conseils, j'ai pu bénéficier des opportunités qui m'ont été offertes ou que je suis allé chercher. En ne me jugeant pas sur la longueur de mon cursus, j'ai pu apprécier pleinement la liberté qui m'était offerte et qu'il ne faut pas refuser. Je pense aussi que cette expérience ainsi que cette éloignement géographique nous aura rapproché plus que je ne l'aurais pensé.

Enfin, à ma mamy Henriette, pour son dévouement à mon encontre. Mon regret le plus fort est que tu ne sois pas présente maintenant pour partager ce moment depuis ton départ vers d'autres cieux, mais je pense fort à toi, ma petite mamy adorée.

RÉSUMÉ

Le vieillissement est associé à de nombreuses modifications de l'organisme, reliées à des altérations des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires (MCV). Dans ce cadre, une masse maigre importante est considérée comme étant bénéfique pour la sensibilité à l'insuline. Ainsi, l'exercice contre résistance est jugé comme la stratégie la plus efficace pour permettre cette adaptation, surtout chez les adultes. Toutefois, chez les personnes âgées, les résultats ne sont pas toujours probants. Une raison sous-jacente empêchant l'adaptation optimale aux effets bénéfiques de ce type d'intervention serait l'augmentation des dommages oxydatifs avec le vieillissement. La supplémentation en antioxydants durant l'exercice contre résistance pourrait aider à l'obtention de meilleurs résultats. En effet, plusieurs études ont démontré qu'une supplémentation en antioxydants pouvait avoir des effets bénéfiques sur différents paramètres biochimiques et des dommages oxydatifs. Toutefois, l'effet des antioxydants en combinaison des exercices contre résistance sur l'ensemble de ces paramètres n'a toujours pas été vérifié chez les personnes âgées. Ainsi, la mise à disposition d'une nouvelle méthodologie pourrait s'avérer intéressante pour cette population.

L'objet de cette thèse était de vérifier l'impact de ces interventions (supplémentation en antioxydants et exercices contre résistance) dans la prévention des facteurs de risque des MCV chez des personnes âgées.

Les hypothèses avancées étaient que les personnes ayant participé à la combinaison des interventions (supplémentation en antioxydants et exercices musculaires) présentent une amélioration plus importante des paramètres biochimiques, de la composition corporelle et des facteurs de risque de MCV que les personnes ayant été soumises à l'une ou l'autre des interventions.

Pour y répondre, 73 personnes âgées (59-73ans, $IMC \leq 30 \text{kg/m}^2$, sans incapacité physique ou médication influençant le métabolisme, non fumeur, buveur modéré, poids stable, pas d'ingestion d'antioxydant depuis un mois, non impliqué dans un programme d'exercices vigoureux) ont été recrutées et réparties aléatoirement dans 4 groupes (1 : témoin ; 2 : exercices contre résistance ; 3 : supplémentation en antioxydants ; 4 : exercices contre résistance + supplémentation en antioxydants). Différentes mesures ont été réalisées avant et après 6 mois d'intervention : composition corporelle, sensibilité à l'insuline, métabolisme de repos, apport alimentaire, profils biochimiques (lipidique et oxydatif) et profil hématologique.

Nous avons tout d'abord constaté une amélioration des paramètres antioxydants sans diminution des facteurs prooxydants du stress oxydant dans le groupe d'interventions combinées. Toutefois, nous avons obtenu une augmentation significative de la masse maigre et une tendance à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline dans le groupe d'interventions combinées, alors que les autres groupes sont demeurés inchangés. Cependant, il n'a pas été possible d'observer d'évolutions significatives des paramètres biochimiques ou hématologiques, si bien que les facteurs de risque de MCV ne se sont pas détériorés dans cette population après 6 mois.

L'ensemble de ces données permettent d'avancer que la supplémentation en antioxydants combinée aux exercices contre résistance chez des sujets âgés sains ont des effets bénéfiques et n'engendrent pas de détérioration de l'état de santé comparé aux sujets témoins : c'est un caractère non négligeable dans l'objectif du mieux vieillir. Dans ce cas, de nouvelles perspectives de recherche doivent être dégagées, telles que d'expérimenter ces interventions avec des populations plus à risques ou pathologiques afin de maximiser ces hypothèses et nos résultats.

Mots clefs : exercices contre résistance, supplémentation, antioxydant, hématologie, biochimie, composition corporelle, maladies cardiovasculaires, stress oxydant.

Aging is associated with many changes (biochemical and body composition) that encourage the increased risk of developing cardiovascular diseases (CVD). In this context, having a large fat-free mass is considered to be beneficial for insulin sensitivity. Thus, resistance training is considered as the most effective strategy for this adaptation, especially in adults. However, among the elderly, the results are not always conclusive. An underlying reason preventing optimum adaptation to the beneficial effects of such intervention is the potentially increased oxidative stress and damage with aging. Antioxidant supplementation during resistance training could help to obtain better results. Indeed, several studies have shown that antioxidant supplementation could have

beneficial effects on various biochemical parameters and oxidative damage. However, the effects of antioxidants in combination of resistance training on all these parameters have not been verified in the elderly. Thus, a new methodology could be interesting for this population.

The purpose of this thesis was to determine the impact of these interventions (antioxidant supplementation and resistance training) in the prevention of risk factors of CVD in elderly population.

The assumptions were that individuals involved in combination of interventions (antioxidant supplementation and resistance training) have a greater improvement in biochemical parameters, body composition and risk factors for CVD than those who were subject to the one or the other interventions.

To answer at this question, 73 older subjects (59-73ans, BMI \leq 30kg/m², without physical or medication influencing metabolism, non smoker, moderate drinker, weight stable, no intake of antioxidant in a month, not involved in a vigorous exercise program) were recruited and randomized into 4 groups (1: control 2: resistance training; 3: antioxidant supplementation; 4: resistance training + antioxidant supplementation). Several measures were undertaken before and after 6 months of intervention: body composition, insulin sensitivity, resting metabolism, food intake, biochemical profiles (lipid and oxidative) and hematological profile.

We found an improvement of antioxidant parameters without reduction of prooxidative level of oxidative stress in the combined intervention group. However, we obtained a significant increase in fat-free mass and a tendency to improved insulin sensitivity in the

combined intervention group, while other groups remained unchanged. However, it was not possible to observe significant changes in biochemical parameters, both hematological and lipid, so that risk factors of CVD were not worsened in this population after 6 months.

All these data allow to suggest that antioxidant supplementation and/or resistance training in healthy elderly subjects have beneficial effects and do not result in deterioration of health status compared to control group : it is a significant part of the goal of successful aging. In this case, new researchs must be identified, with people more at risk or pathological to maximize these assumptions and our results.

Keywords : resistance training, antioxidant supplementation, hematology, biochemistry, body composition, cardiovascular diseases, oxidative stress.

TABLES DE MATIÈRES

LISTES DES TABLEAUX ET DES FIGURES	3
TABLEAUX	3
FIGURES	3
INTRODUCTION	4
CADRE THÉORIQUE DE LA RECHERCHE	6
1. VIEILLISSEMENT ET CHANGEMENTS ASSOCIÉS	7
1.1. Composition corporelle	9
1.1.1. Masse maigre	10
1.1.1.a. Les causes de la variation	10
1.1.1.b. Les conséquences de la variation	11
1.1.2. Masse grasse	12
1.1.2.a. Les causes de la variation	13
1.1.2.b. Les conséquences de la variation	13
1.2. Stress oxydant	15
1.2.1. La peroxydation lipidique	19
1.2.2. Évolution temporelle	20
1.2.3. Composante vitaminique	21
1.3. Insuline	23
1.3.1. Signalisation intracellulaire de l'insuline	26
1.4. Constantes hématologiques	28
2. VIEILLISSEMENT ET INTERVENTIONS POSSIBLES	32
2.1. Exercice physique	32
2.1.1. Type d'exercices	32
2.1.2. Effets obtenus	34
2.2. Antioxydants et vitamines	38
2.2.1. Supplémentation en antioxydants vitaminiques	38
2.2.2. Effets des vitamines	40
3. CONSTAT	41
PROBLÉMATIQUE	43
OBJET DE LA THÈSE	44
MÉTHODOLOGIE	46
1. Identification du type de recherche	46
2. Méthode et procédures d'échantillonnage	47
3. Déroulement de l'étude – procédure de collecte des données	49
4. Interventions	51
4.1. Antioxydants vs placebo	51
4.2. Exercices physiques	52
5. Collectes des données	54
RÉSULTATS	56
ARTICLE 1	57

COMBINED EFFECT OF ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION AND RESISTANCE TRAINING ON OXIDATIVE STRESS MARKERS AND BODY COMPOSITION IN ELDERLY POPULATION.....	57
ARTICLE 2.....	92
EFFECTS OF RESISTANCE TRAINING COMBINED WITH ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION ON FAT-FREE MASS AND INSULIN SENSITIVITY IN HEALTHY ELDERLY SUBJECTS.	92
ARTICLE 3.....	103
FAT MASS THRESHOLD ASSOCIATED WITH A SIGNIFICANT DETERIORATION OF INSULIN SENSITIVITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN.	103
ARTICLE 4.....	113
EFFECT OF RESISTANCE TRAINING ON HEMATOLOGICAL BLOOD MARKERS IN OLDER MEN AND WOMEN: A PILOT STUDY.....	113
DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES DE RECHERCHES.....	131
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	138
ANNEXES.....	139
ANNEXE I.....	140
ANNEXE II.....	147
ANNEXE III.....	149
ANNEXE IV.....	150
ANNEXE V.....	151
ANNEXE VI.....	153
ANNEXE VII.....	157
ANNEXE VIII.....	161
RÉFÉRENCES.....	166

LISTES DES TABLEAUX ET DES FIGURES

TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux changements liés au vieillissement.	31
Tableau 2 : Répartition des sujets en fonction des groupes.	47
Tableau 3 : Déroulement de la session de tests métaboliques.	55

FIGURES

Figure 1 : Modèle du vieillissement et de la longévité	7
Figure 2 : Mécanisme de production des espèces réactives de l'oxygène et effets biologiques	18
Figure 3 : Produits de la peroxydation lipidique.....	19
Figure 4 : Interactions et régénération des antioxydants endogènes.....	23
Figure 5 : Modèle conceptuel du développement du diabète.....	24
Figure 6 : Modèle conceptuel du développement du diabète.....	26
Figure 7 : Rôle de la sérine kinase dans la résistance à l'insuline induite par le stress oxydant.....	27
Figure 8 : Modèle conceptuel du développement des MCV.....	35
Figure 9 : Échelle de prise alimentaire de vitamine A pour les personnes âgées	39
Figure 10 : Déroulement du protocole	50

INTRODUCTION

Au cours du dernier siècle, de nombreux bouleversements se sont produits, tant au niveau des sociétés que des individus qui les composent. En effet, l'accroissement des connaissances relatives au vivant a permis d'améliorer les conditions de vie pour une certaine partie de la population. Dans ce cadre, l'une des caractéristiques les plus visibles est sans doute celle relative à l'allongement de l'espérance de vie faisant un bond de 48 ans en 1955 à plus de 65 ans en 1998 au niveau mondial, avec bien évidemment des disparités importantes entre les pays (World Health Organization, 1998). Seulement, ces changements ont induit des modifications dans le rapport que nous entretenons avec notre corps, si bien qu'avec cet allongement de vie, il a pu être constaté certaines problématiques de santé.

En effet, avec l'allongement de la durée de vie, la répartition des groupes d'âge a évolué en faveur de celui des personnes âgées (Statistics Canada, 2005). Dans le même temps, les maladies associées à l'âge (maladies cardiovasculaires, résistance à l'insuline et diabète de type 2) ont augmenté dans des proportions inquiétantes (Statistics Canada, 2004). Ces pathologies ont le plus souvent des répercussions sur la qualité de vie des gens affectés.

Le vieillissement est une période de nombreux changements à tous les niveaux, tant moléculaires et cellulaires qu'au niveau des organes ou de la composition corporelle. Ces modifications peuvent avoir un impact direct sur la qualité de vie des sujets.

Aussi, pour bien en comprendre les interactions et ainsi éviter la survenue de ces pathologies, il paraît nécessaire de faire un retour sur les thématiques qui semblent en

rapport avec ces problématiques, pour proposer alors une intervention qui les ciblera. Tels sont les défis de la recherche gérontologique auxquels sont confrontés aujourd'hui les chercheurs de ce domaine.

CADRE THÉORIQUE DE LA RECHERCHE

Le vieillissement se définit comme étant le processus naturel de modifications fonctionnelles que subit tout organisme vivant du fait de son avancée en âge, diminuant progressivement l'aptitude de cet organisme à assurer ses fonctions et conduisant à la mort. Il résulte d'une accumulation de dommages sur les macromolécules, les cellules, les tissus et les organes (Gianni et al., 2004). Harman a défini le vieillissement comme étant une accumulation progressive de changements qui, avec le temps, est associé ou responsable de la susceptibilité aux maladies (Harman, 1981).

Pourquoi assiste-t-on à de tels bouleversements lors du vieillissement? Parmi les différents facteurs contribuant à cette évolution inexorable, deux catégories sont avancées : d'une part, ceux relatifs aux données génétiques d'un sujet (via l'ADN, support de l'information génétique) et, d'autre part, ceux ayant trait au cadre de développement dudit sujet (style de vie et environnement), comme le montre la figure 1 (Meydani, 2001; Barouki, 2006). En effet, il est considéré que la part génétique d'un individu constitue le matériel de base, et qu'au fur et à mesure, celui-ci va se trouver modifié, soumis au cadre de développement. Ainsi, des estimations ont été faites pour évaluer l'impact respectif de ces catégories sur le processus de vieillissement du sujet : les plus courantes évaluations mettent ainsi en avant un niveau plus important d'implication du milieu dans l'évolution d'un sujet (Christen, 2003; Antell & Taczanowski, 1999).

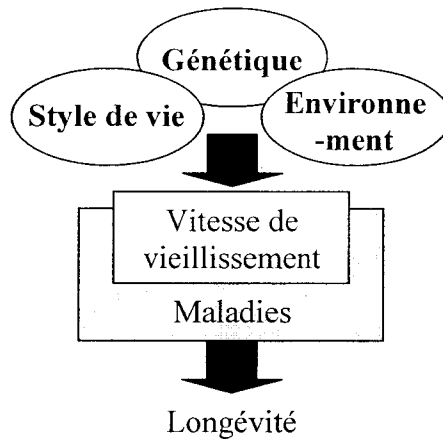


Figure 1 : Modèle du vieillissement et de la longévité (Meydani, 2001).

À ce sujet, la nature du processus du vieillissement a été le sujet de nombreuses conjectures : de nombreuses hypothèses ont été formulées pour tenter d'expliquer les mécanismes du vieillissement de la cellule et de l'organisme (Comfort, 1979). Outre la théorie de la limite de Hayflick (Hayflick, 1974) ou la théorie neuroendocrinienne de Dilman (Dilman, 1970), la théorie la plus en vogue qui semble expliquer le mieux l'avancée en âge est celle relative à la théorie radicalaire du vieillissement (Harman, 1956), en faisant appel au concept du stress oxydant (Sies, 1991). Outre l'aspect épigénétique (combinant les aspects génétiques et du cadre de vie), cette notion semble permettre d'expliquer, en grande partie tout au moins, nombre de mécanismes physiologiques et pathologiques (Suzuki et al., 1997; Lagorio et al., 2006; Rastogi et al., 2006; Cohn & Colucci, 2006).

1. VIEILLISSEMENT ET CHANGEMENTS ASSOCIÉS

Le vieillissement est lié à des changements à tous les niveaux de l'organisme, dont plusieurs concourent à l'augmentation des facteurs de risque des maladies

cardiovasculaires (MCV). Ainsi, la composition corporelle, le stress oxydant, les constantes hématologiques et la régulation de l'insuline sont parmi les changements associés à l'âge qui contribuent à l'augmentation du risque d'incidence de ces pathologies.

Le vieillissement est associé à une modification de la composition corporelle, de par une perte de masse maigre et un gain de masse grasse (Zafon, 2007). Également, une variation de l'hémogramme est rapportée avec le vieillissement (Berkahn & Keating, 2004). De plus, les changements associés au vieillissement conduisent à des modifications du métabolisme des glucides et des lipides (Slawik & Vidal-Puig, 2006; Holloszy & Greiwe, 2001). L'ensemble de ces modifications anthropométriques et biochimiques conduit à augmenter les risques de MCV, tout ceci sous l'influence probable du stress oxydant (Petersen et al., 2003).

Les MCV sont les pathologies responsables du plus grand nombre de morts dans les pays développés, avec près de 30 % des causes de décès en 2003 (World Health Organization, 2009b). Dans ce cadre, les personnes âgées (plus de 65 ans) représentent plus de 80 % des personnes mortes par MCV (American Heart Association, 2009). Également, environ 80 millions d'Américains ont un ou plusieurs types de MCV et de nombreuses autres personnes sont à risque de les développer. Parmi ces MCV, il y a l'infarctus du myocarde et l'attaque cérébrale-vasculaire (American Heart Association, 2009).

Les facteurs de risque associés aux MCV chez les personnes âgées sont les mêmes que ceux opérant chez les personnes d'âge moyen. Parmi ces facteurs, 2 types se distinguent : ceux qui sont non modifiables (vieillessement, hérédité, sexe - les femmes

ménopausées et les hommes étant plus à risques) et ceux qui sont modifiables. Parmi ces derniers, sont répertoriés le tabagisme, l'obésité, le diabète de type 2, l'hypertension, une viscosité sanguine importante (El-Sayed et al., 2005) et la sédentarité (Smith, 2007; Bonora, 2006; American Heart Association, 2009). Ainsi, plus une personne cumule de facteurs de risque, plus la probabilité de développer une MCV est élevée. Plusieurs de ces facteurs de risque sont d'ailleurs reliés. Ainsi, l'obésité, la sédentarité et le tabagisme peuvent augmenter la pression sanguine et influencer négativement le taux de cholestérol sanguin (Smith, 2007).

D'un point de vue biochimique, le stress oxydant est un processus largement impliqué dans l'apparition des MCV : en effet, Holvoet (2008) a rapporté un lien direct entre le stress oxydant et les MCV, via l'oxydation des LDL (Holvoet, 2008). De plus, par l'accumulation de masse grasse, celle-ci favorise le processus oxydatif puisque des associations ont été rapportées, tant chez l'animal que chez l'humain (Furukawa et al., 2004). La production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) est augmentée sélectivement dans le tissu adipeux, accompagnée par une baisse d'expression de certaines enzymes antioxydantes. Finalement, des cultures cellulaires d'adipocytes montrent une augmentation du stress oxydant, celui-ci causant une dérégulation des adipocytokines (Furukawa et al., 2004).

1.1. Composition corporelle

Parmi les facteurs de risque des MCV, la composition corporelle, qui réfère à la proportion de masse maigre et de masse grasse, est largement impliquée. Le vieillissement est ainsi associé à des variations de la masse maigre et de la masse grasse (Forbes, 1999).

1.1.1. Masse maigre

Une des modifications importantes accompagnant le vieillissement est la perte de masse maigre, et plus spécifiquement de masse musculaire, impliquant une perte de force et d'endurance, nommée « sarcopénie » (Evans, 1995). La sarcopénie est un processus continu et se définit par une valeur de masse maigre de 2 déviations standards inférieures à la valeur de jeunes adultes (Baumgartner et al., 1998). Il est maintenant accepté que la sarcopénie apparaît au cours du vieillissement normal, même en l'absence de perte de poids corporel (Gallagher et al., 2000). Ainsi, environ 40 % de la masse musculaire est perdue entre 20 et 80 ans (Narici et al., 2004) et cette érosion décroît de 1 à 2 % par an dès l'âge de 50 ans (Marcell, 2003) et s'accélère autour de 65 à 70 ans (Waters et al., 2000). La sarcopénie affecte une grande partie de la population âgée : 71 % et 43 % sont atteints de sarcopénie modérée contre 17 % et 11 % de sarcopénie sévère chez les hommes et femmes respectivement (Janssen et al., 2002; Janssen, 2006).

1.1.1.a. Les causes de la variation

La perte de masse musculaire résulte d'un déséquilibre protéolytique (synthèse vs. dégradation des protéines corporelles) au niveau de la cellule musculaire (Proctor et al., 1998). Plusieurs déterminants intrinsèques et extrinsèques susceptibles de moduler la sarcopénie ont été suggérés. À ce titre, au niveau moléculaire et cellulaire, l'augmentation du stress oxydant a été maintes fois proposée comme l'un des principaux mécanismes de la sarcopénie (Fulle et al., 2004; Dirks & Leeuwenburgh, 2005; Waters et al., 2000; Gianni et al., 2004; Ji et al., 1998). Les études suggèrent en effet de plus en plus que les ERO ont un rôle important dans le développement de la sarcopénie. Il

semblerait qu'une augmentation des ERO mesurées dans le muscle vieillissant représenterait un stimulus chronique dans la régulation du contenu protéique musculaire (Bejma & Ji, 1999). Les ERO étant en partie produits dans les tissus utilisant une importante quantité d'oxygène, tels que les muscles squelettiques, leur production devient d'une importance capitale dans l'augmentation du stress oxydant. Ces éléments réactifs peuvent causer des dommages importants au niveau cellulaire et engendrer une cascade subséquente de dommages tissulaires. Malheureusement, le muscle sénescant ne bénéficierait plus des mêmes capacités d'adaptations que le muscle d'un jeune adulte (Wei et al., 1998).

1.1.1.b. Les conséquences de la variation

Le vieillissement est associé à des altérations aux niveaux neuromusculaire, mécanique, contractile et des composants architecturaux (Hunter et al., 2004), affectant la qualité du muscle squelettique. Ces multiples modifications associées au vieillissement se manifestent particulièrement par une diminution de la force chez les personnes âgées (Kamel, 2003). Ce phénomène affecte particulièrement les membres inférieurs des personnes âgées, ce qui expliquerait la dépendance locomotrice de cette population. Ainsi, la sarcopénie est une cause majeure d'incapacités fonctionnelles (Roubenoff, 2000) et est associée au déclin de la qualité de vie de la population âgée (Hunter et al., 2004).

Outre ces limitations fonctionnelles, la sarcopénie a des conséquences métaboliques. Le muscle squelettique étant un site majeur d'utilisation du glucose (Katz et al., 1983), il est suggéré que la perte du tissu musculaire métaboliquement actif (Roubenoff, 2000) contribue à la diminution de la tolérance au glucose (Harris, 1998) et

au développement de maladies métaboliques telles que le diabète de type 2 et les MCV, d'autant plus que la sarcopénie favorise indirectement la prise de masse grasse (Karakelides & Nair, 2005; Hawley, 2004; Hunter et al., 2004; Doherty, 2003). De plus, cette diminution de la masse maigre est un facteur important de la baisse du métabolisme de repos (Bosy-Westphal et al., 2003; Sergi et al., 2002). Il est donc essentiel de développer des stratégies efficaces pour ralentir l'apparition et/ou la progression de la sarcopénie chez les aînés.

1.1.2. Masse grasse

Une autre modification importante de la composition corporelle accompagnant le vieillissement est le gain de masse grasse, qui a été démontré par des études longitudinales (Hughes et al., 2002). En effet, malgré un poids stable, la quantité de masse grasse est significativement augmentée avec le vieillissement (Prentice & Jebb, 2001) avec un changement dans sa redistribution. Ce changement dans la redistribution de la masse grasse a été rapporté par Noppa et al. (1980), qui montre une augmentation de la circonférence de la taille de l'ordre de 0.7 cm par année (Noppa et al., 1980). Ainsi, la masse grasse s'accumule essentiellement au niveau abdominal (Shimokata et al., 1989; Wang et al., 1994), marquant une évolution vers une forme androïde (Ley et al., 1992). Plus précisément, ce stockage a lieu au niveau viscéral alors qu'une baisse est observée au niveau sous-cutané (Ley et al., 1992). Une accumulation a également lieu dans d'autres parties de l'organisme, tel que dans le tissu musculaire. Goodpaster et al. ont montré que le vieillissement augmente la quantité de gras à l'intérieur (triglycérides intramusculaires) et autour du muscle (graisse sous-cutanée) (Goodpaster et al., 2001).

1.1.2.a. Les causes de la variation

Pour expliquer les variations de la masse grasse, un déséquilibre entre la libération et l'oxydation des acides gras libres est avancé (Toth & Tchernof, 2000). Bien que le vieillissement ne soit pas associé à une diminution significative de la libération d'acides gras libres, il a été montré qu'il y avait une différence dans l'oxydation lipidique entre les sujets jeunes et âgés (Levadoux et al., 2001). Ce déséquilibre est à l'origine d'un gain net d'acides gras libres plasmatiques et dans les lieux de stockage (Zafon, 2007). Cette diminution de l'oxydation est à mettre en rapport avec des modifications du métabolisme énergétique (Hunt et al., 2006; Roberts & Rosenberg, 2006) : ainsi, il est bien admis que le métabolisme de repos (Piers et al., 1998) et les besoins énergétiques (Harper, 1998) sont diminués avec le vieillissement, favorisant le stockage des surplus énergétiques (Poehlman et al., 1995; Ravussin et al., 1988). En effet, il est accepté que la dépense énergétique totale, qui représente la dépense énergétique de base et des activités physiques, est plus basse chez les personnes âgées que chez les sujets jeunes (Poehlman et al., 1992; Ferraro et al., 1992; Poehlman et al., 1993; Manini, 2009).

1.1.2.b. Les conséquences de la variation

Zamboni et al. (1999) et Bouchard et al. (2007), grâce à des études transversales, ont mis en évidence une association positive importante entre le pourcentage de masse grasse et les incapacités chez les personnes âgées alors que cette association n'a pas été observée avec le niveau de masse musculaire totale ou appendiculaire (Zamboni et al., 1999; Bouchard et al., 2007). Ces résultats ont été confirmés par des études longitudinales (Visser et al., 1998; Bouchard et al., 2009).

Par ailleurs, le rôle athérogène de l'obésité abdominale est associé à des hauts taux circulants de triglycérides, de glucose et d'insuline et à une baisse des lipoprotéines de haute densité (HDL) (Austin et al., 1990; Wiklund et al., 1987; Albrink et al., 1980). Également, le taux de lipoprotéines de basse densité (LDL) est associé positivement à la masse grasse abdominale (Terry et al., 1989). De plus, la masse grasse viscérale est associée à une augmentation des niveaux d'acides gras libres et une diminution de la fixation et de l'extraction de l'insuline hépatique, responsable d'une hyperinsulinémie (Lemieux, 2001). En effet, il a été démontré que la présence de gras viscéral chez des personnes obèses est fortement corrélée à la résistance à l'insuline (Després et al., 1989; Fujioka et al., 1987).

Également, l'obésité est associée à un changement dans la répartition des fibres musculaires, qui a une influence directe sur la résistance à l'insuline. En effet, il a été démontré que les personnes obèses avaient plus de fibres de type II et spécifiquement de fibres de type IIb et moins de fibres de type I dans le muscle que les personnes de poids normal (Tanner et al., 2002). Or, il est admis que les fibres de type IIb sont glycolitiques et donc insulino-résistantes comparativement aux fibres de type I qui sont oxydatives (Tanner et al., 2002).

La masse grasse est également responsable de l'augmentation du stress oxydant et des dommages qui l'accompagnent (Matthews et al., 1989; Wing et al., 1991). En effet, l'obésité est associée à une réduction du signal de l'insuline au niveau du muscle squelettique en raison, entre autre, de niveaux élevés de stress oxydant (Dandona et al., 2004).

Ainsi, l'obésité démontre un rôle prépondérant dans différents troubles métaboliques. La masse grasse ainsi que sa distribution augmentent donc les risques de mort précoce puisqu'elle constitue un des principaux facteurs de risque des MCV (Alpert & Hashimi, 1993; Folsom et al., 2000).

1.2. Stress oxydant

Le second facteur de risque prépondérant des MCV est lié au stress oxydant. Ainsi, au niveau biochimique, le stress oxydant correspond à une modification du statut d'oxydo-réduction des cellules caractérisée par un déséquilibre de la balance prooxydant-antioxydant en faveur de l'état prooxydant (Sies, 1991). Une production excessive d'espèces prooxydantes néfaste a lieu, majoritairement constituée d'ERO dont les radicaux libres (notés \bullet) qui sont des espèces chimiques comportant un électron libre non-apparié. Couplé aux modifications oxydatives provoquées dans les cellules par le déséquilibre de cette balance ainsi que les réactions mises en jeu visant à rétablir cet état d'équilibre, l'ensemble permet de définir la théorie radicalaire du vieillissement, qui veut qu'avec l'âge, il apparaît une majoration des processus oxydants responsable d'effets cellulaires délétères et du vieillissement (Harman, 1956).

Les ERO sont produites au cours du métabolisme cellulaire normal. Ainsi, l'oxygène respiré est utilisé à plus de 90 % par la mitochondrie pour permettre la production d'énergie métabolique grâce à la chaîne de transport des électrons (Chance et al., 1979; Sastre et al., 2000). Le restant est lié à différents mécanismes n'impliquant pas la mitochondrie (synthèse des bases puriques, inflammations, réponse immunitaire, etc) (Babior, 1984; Yu, 1994; Naqui et al., 1986).

Pour l'oxygène utilisé par la mitochondrie, celui-ci suit une réduction électrochimique :

- d'abord et de façon prépondérante, l'oxygène accepte 4 électrons pour former de l'eau sans fuite d'espèces intermédiaires (voie normale de réduction dite tétravalente) (Wikstrom, 1974; Mela et al., 1976; Jobsis & Rosenthal, 1978);

- ensuite pour une faible portion de l'oxygène, l'apport des électrons est perturbé au cours de la voie de réduction tétravalente et une fuite d'ERO a lieu (Balaban et al., 2005). L'élément premier de ces réactions en chaîne est l'anion superoxyde (Figure 2).

Une fois formées, ces espèces agissent en modifiant les structures et les propriétés des molécules environnantes. Ainsi, en s'attaquant aux lipides par la voie de la peroxydation lipidique, cela entraîne des dommages membranaires (Jenkins, 1988; Alessio & Goldfarb, 1988; Rokitzki et al., 1994) alors qu'en s'attaquant aux protéines, les enzymes touchées vont être inactivées, ne permettant plus les réactions biochimiques normales (Evans, 2002). De même, lorsque l'ADN subit les assauts des ERO, cela entraîne des dommages qui peuvent induire des mutations dans la séquence génétique, ce qui altère l'expression génique de l'ensemble de la cellule (Cottrell et al., 2000).

En raison de leur très forte réactivité, la durée de vie des radicaux libres est très courte (demi-vie de l'ordre de 10^{-9} sec) (Jackson et al., 1985). Les réactions en chaîne s'arrêtent vite, soit par la présence de substances protectrices appelées piègeurs de radicaux (faisant partie du système antioxydant), soit par phénomène de recombinaison au cours duquel deux radicaux, plus ou moins identiques, s'unissent en mettant en commun leurs électrons libres. La mesure directe de ces radicaux libres est aussi rendue délicate en raison des faibles concentrations de ces molécules dans les tissus biologiques, principalement en raison de leur durée de vie très courte. C'est pour cette raison que ce sont les dommages induits par les ERO ou bien le niveau d'activité de la

fraction antioxydante qui sont les plus utilisés pour doser la quantité de radicaux produits.

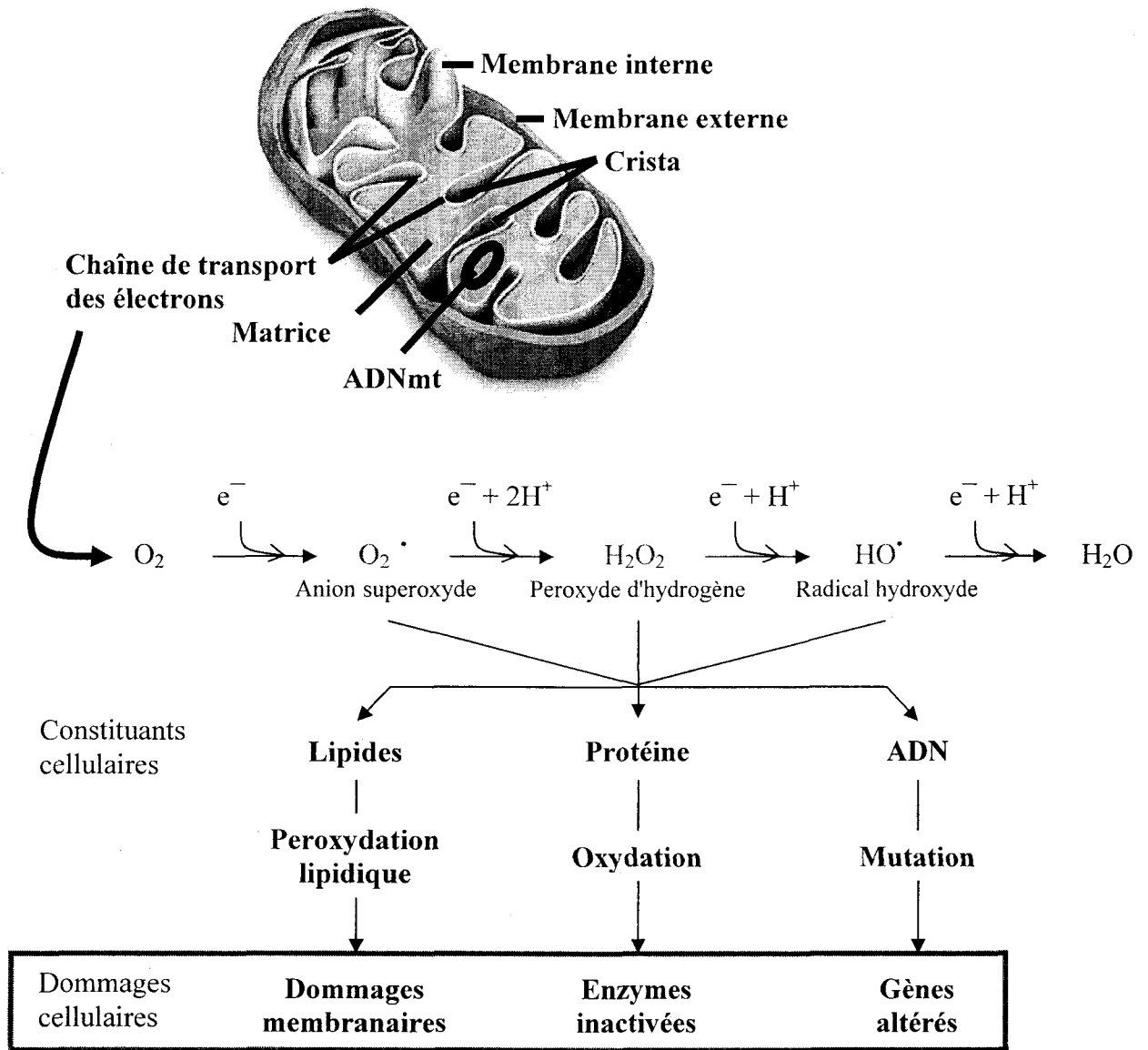


Figure 2 : Mécanisme de production des espèces réactives de l'oxygène et effets biologiques. ADNmt : ADN mitochondrial.

Lors de l'attaque des constituants cellulaires, des sous-produits de dégradation sont en effet formés. Ce sont ces composés qui servent à évaluer le statut du stress oxydant. Parmi ces composés, il existe ceux liés :

- aux lipides : produits primaires et secondaires.
- aux bases nucléiques : ADN → 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8OHdG);
- aux protéines;

1.2.1. La peroxydation lipidique

Les marqueurs du stress oxydant étant nombreux, nous nous intéresserons dans le cadre de cette recherche uniquement à ceux issus de l'oxydation des lipides par les ERO (produits primaires et/ou secondaires; Figure 3). Car, l'action des ERO sur les lipides, surtout les acides gras polyinsaturés (AGPI) des membranes cellulaires, génèrent les produits de la peroxydation lipidique (Poli et al., 1989).

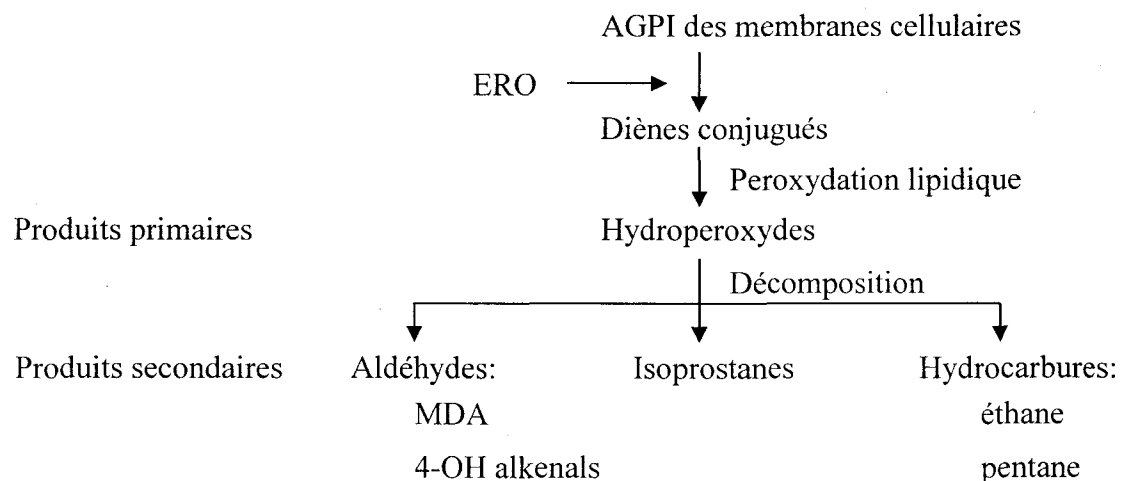


Figure 3 : Produits de la peroxydation lipidique. AGPI : acide gras polyinsaturé; ERO : espèces réactives de l'oxygène; MDA : malondialdéhyde.

La peroxydation lipidique conduit à la formation d'hydroperoxydes (ROOH) qui sont les produits primaires de l'oxydation des lipides. Ces hydroperoxydes se dégradent

rapidement et génèrent différents composés qui sont les produits secondaires de la peroxydation lipidique. Mais un des effets les plus délétères de l'action des ERO sur les lipides est que ces lipides deviennent eux-mêmes des radicaux peroxydes, initiant une réaction en chaîne. Ainsi, la peroxydation lipidique cause une altération de la structure et de la fonction membranaires.

1.2.2. Évolution temporelle

Plusieurs travaux ont mis en évidence une augmentation de ce stress oxydant et des dommages occasionnés au cours du vieillissement. Le stress oxydant augmenté chez les personnes âgées est due en partie à une réduction dans l'activité des enzymes de la chaîne respiratoire, ce qui est à l'origine d'une surproduction radicalaire (Wei et al., 1998; Lee & Wei, 2001).

Ainsi, les processus oxydants se déroulent de façon continue (Staniek & Nohl, 2000) mais sont exacerbés avec le temps. Dans le muscle squelettique humain, il est estimé que les altérations cellulaires augmentent en permanence; mais pour contrer la production de ces composés, le système antioxydant permet de maintenir le fonctionnement cellulaire constant (Gianni et al., 2004). Cependant, avec le vieillissement, ce système antioxydant s'altère de façon plus ou moins importante et rapide. Une fois un seuil critique franchi lié à une combinaison d'accumulation d'anomalies cellulaires et de réduction des adaptations cellulaires, la fonction cellulaire n'est plus maintenue à un niveau suffisant, favorisant l'apparition de pathologies.

Pour limiter la production des ERO à un faible taux, les cellules sont équipées d'un système de défense antioxydant. Ainsi, est considéré comme antioxydante toute

substance capable de protéger les systèmes biologiques contre les effets délétères possibles des processus ou réactions engendrant une oxydation excessive (Ji, 1995) et ce, à des concentrations nettement inférieures à celles des ERO (Halliwell & Gutteridge, 1995). Ce système de défense est constitué de 2 fractions :

- l'une dite enzymatique, car composée d'enzymes (superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT) et glutathion peroxydase (GPx) principalement). Cette fraction est capable d'induire des réactions transformant les ERO en espèces moins nocives (Ji, 1996);

- l'autre dite non-enzymatique ou vitaminique, car formée de substances neutralisant directement ou indirectement les radicaux libres (vitamine A, C, E, glutathion réduit, acide urique pour les principaux). Ces éléments ont pour rôle de mettre un terme aux réactions d'oxydation (Ji, 1995).

1.2.3. Composante vitaminique

Vitamine C ou acide ascorbique. C'est une vitamine hydrosoluble présente dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire (30-110 $\mu\text{mol/L}$) (Young, 1987). Outre son action sur la synthèse de collagène et dans le système immunitaire, sa fonction est fortement liée à celle de la vitamine E car elle en permet la régénération (Gutteridge & Halliwell, 1989; Niki, 1991) et assure donc le piégeage des radicaux libres.

Vitamine E ou tocophérol. Cette vitamine liposoluble est présente sous plusieurs isoformes mais c'est la forme α qui est la plus abondante (Giuliani & Cestaro, 1997). Elle permet le maintien de l'intégrité de la membrane cellulaire car la vitamine E est essentielle pour la régulation du bon fonctionnement de la cellule en tout temps

(Vatassery et al., 1999) puisqu'elle permet fluidité (Steiner, 1981) et perméabilité membranaires (Hommes et al., 1975). Bien qu'étant présente dans la bicouche lipidique des membranes cellulaires et dans le milieu extracellulaire (18-29 $\mu\text{mol/L}$) (Young, 1987), elle est aussi présente dans la membrane interne de la mitochondrie où elle sert à faire face à la production d'espèces prooxydantes de la chaîne respiratoire (Gohil et al., 1986). Cette vitamine inhibe la propagation de l'oxydation des acides gras polyinsaturés, en tant que donneur d'électron afin de mettre un terme à la peroxydation lipidique.

Une diminution de ces antioxydants non-enzymatiques chez les personnes âgées est impliquée dans l'augmentation du stress oxydant au cours du vieillissement. Des études ont ainsi montré que la teneur en vitamine E dans les lipoprotéines de haute et de basse densité chez les sujets âgés est 4 fois inférieure à celle mesurée chez les sujets jeunes (Khalil et al., 1996; Khalil et al., 1998). Meydani (2001) a aussi observé une diminution dans la teneur en vitamine E chez les sujets âgés (Meydani, 2001). De plus, la vitamine E ne serait pas le seul antioxydant dont les teneurs plasmatiques diminuent au cours du vieillissement. La vitamine C et le glutathion réduit sont également diminués avec l'âge. À cet effet, une étude de Lenton et al. (2000) a montré que les niveaux cellulaires de vitamine C et du glutathion réduit diminuent de 10 à 20 % avec l'âge (Lenton et al., 2000).

L'intérêt de ces antioxydants vitaminiques réside dans l'action synergique qu'ils procurent dans la diminution du stress oxydant et des dommages qui en résultent. En effet, comme le montre la figure 4, il est possible d'expliquer la synergie existant entre les différents antioxydants pour neutraliser les composés radicalaires produits au cours du métabolisme. Ainsi, lorsqu'un composé est oxydé du fait du stress oxydant (R^{\bullet}), il est

pris en charge par la vitamine E qui lui cède un électron : ce composé retrouve alors sa fonction habituelle. La vitamine E oxydée (Vit E[•]) est prise en charge à son tour pour recouvrer sa fonction précédente soit par le glutathion réduit, soit par la vitamine C, eux-mêmes pris en charge pour une resynthèse.

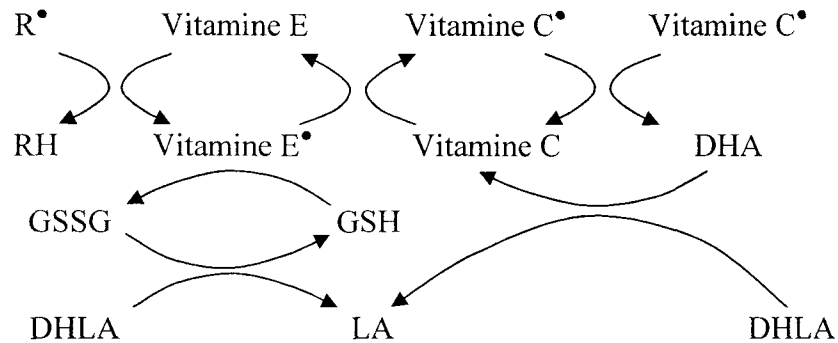


Figure 4 : Interactions et régénération des antioxydants endogènes (Evans et al., 2002). R[•] : radical libre; DHA : dihydroascorbate; GSSG : glutathion disulfide, forme oxydée; GSH : glutathion, forme réduite; DHLA : acide dihydroaliphoïque; LA : acide α-lipoïque.

1.3. Insuline

Autre paramètre biochimique affecté par le vieillissement, la régulation du métabolisme du glucose par l'insuline. Cette hormone essentielle permet la baisse de la glycémie par une action, d'une part, sur les récepteurs à l'insuline facilitant la rentrée de glucose dans les cellules cibles (foie, muscles squelettiques, adipocytes) et, d'autre part, sur la suppression de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse ayant lieu dans le foie. Elle intervient également dans la synthèse protéique (rôle anabolique au niveau des acides aminés), la protéolyse (fragmentation des protéines) ainsi que la lipogenèse (synthèse des acides gras). Cette hormone est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas et la concentration plasmatique physiologique d'un sujet sain est comprise entre 35 et 50 pmol/L. L'insuline permet dans ce cas de maintenir la concentration de glucose plasmatique dans la norme de 4 à 7 mmol/L.

Dans le cadre du développement du diabète insulino-résistant, dit de type 2, diagnostiqué cliniquement par une glycémie à jeun supérieure à 7 mmol/L et ce, de façon répétée (American Diabetes Association, 2007), la régulation du métabolisme du glucose est perturbée. À l'origine de ce dérèglement, les éléments génétiques et environnementaux vont induire des effets biologiques et physiologiques qui vont se renforcer mutuellement. Plus précisément, le changement de sensibilité peut s'expliquer selon le modèle de Lamonte et al. (2005) (Figure 5). La réponse tissulaire à l'insuline va être altérée, diminuant la captation du glucose cellulaire et tissulaire. Progressivement, cela va entraîner une hyperglycémie chronique. La résistance à l'insuline s'installe avec une sécrétion accrue pour palier cette baisse de sensibilité. À longue échéance, cela va induire une diminution de la capacité de sécrétion d'insuline induite par le glucose, et donc, entraîner une déficience en insuline par les cellules β du pancréas. À partir de ce moment, le diabète de type 2 est diagnostiqué.

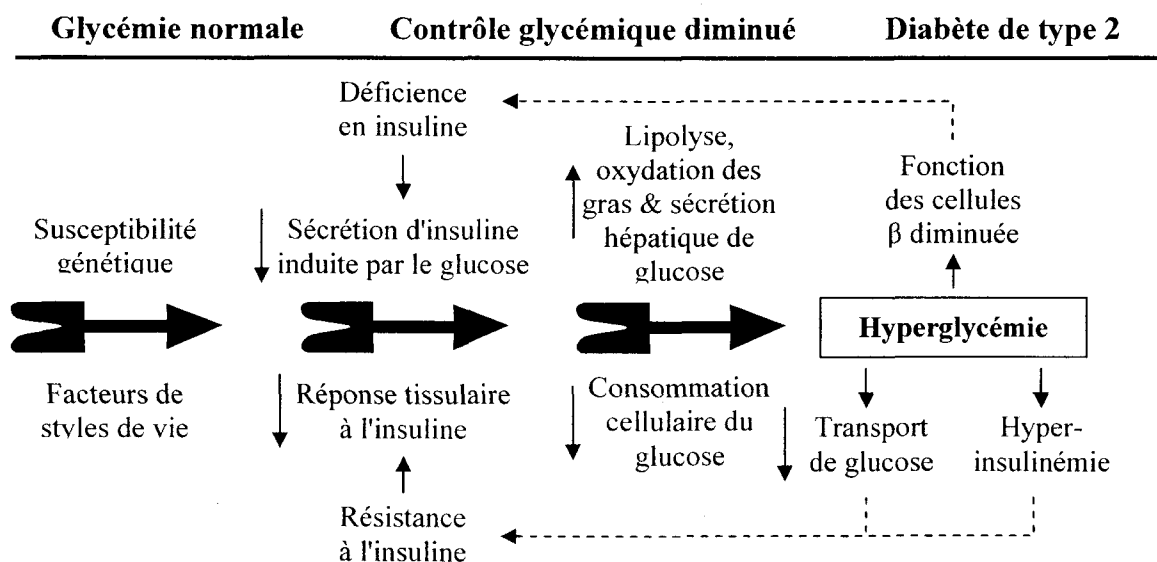


Figure 5 : Modèle conceptuel du développement du diabète (LaMonte et al., 2005).

L'augmentation du stress oxydant et des dommages qui en résultent (Robertson, 2004) a un impact sur l'action de l'insuline au niveau cellulaire (Rosen et al., 2001) et est actuellement considérée comme l'une des causes majeures du diabète de type 2 (Pillarisetti & Saxena, 2004). En raison des dysfonctionnements tissulaires (Gopaul et al., 2001), une altération de la fonction mitochondriale a lieu (Lee & Wei, 2001; Wei et al., 1998). Un dysfonctionnement cellulaire se produit au niveau des zones périphériques d'action de l'insuline. Pour permettre la rentrée de glucose malgré cette altération, davantage d'insuline est sécrété. Cependant, à terme, cette capacité de production va s'en trouver compromise (American Diabetes Association, 2007). Dans ce cas, la dégradation des substrats énergétiques est ralentie. Cela a pour effet d'augmenter la concentration circulante malgré la synthèse d'insuline pour favoriser la rentrée de glucose dans la cellule. Le syndrome de résistance à l'insuline s'installe alors et le diabète et ses complications peuvent prendre forme (Figure 6).

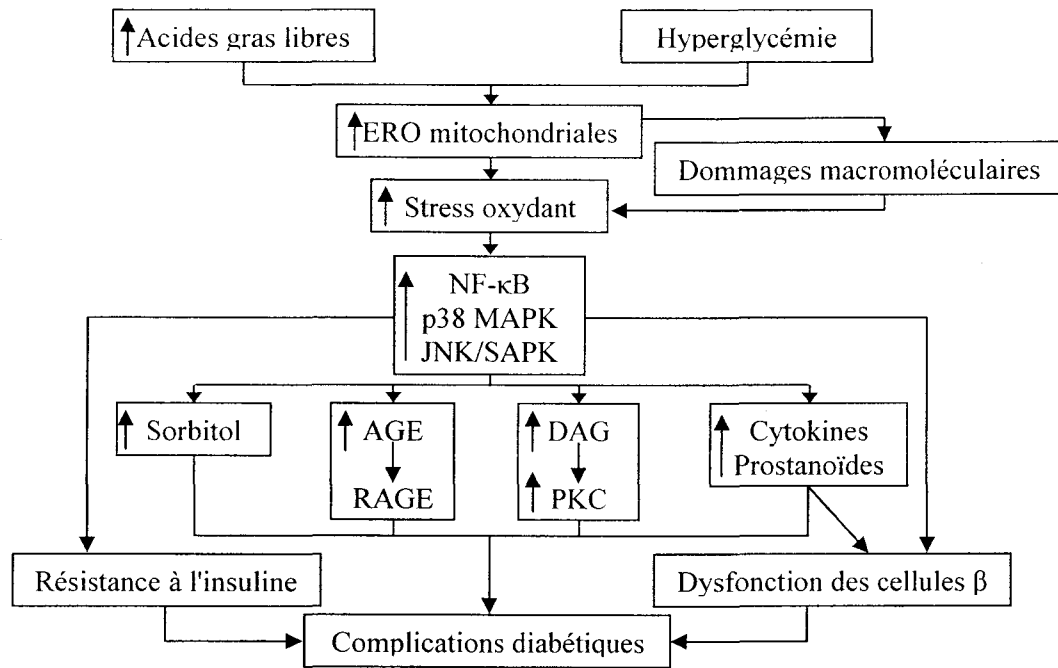


Figure 6 : Modèle conceptuel du développement du diabète (Evans et al., 2002).
ERO : espèces réactives de l'oxygène; NF-κB; nuclear factor-κB, p38 MAPK : p38 mitogen-activated protein kinases; JNK/SAPK : NH₂-terminal Jun kinases/stress-activated protein kinases; AGE : advanced glycosylation end-products; RAGE : receptor for advanced glycosylation end-products; DAG : diacylglycerol ; PKC : protein kinase C.

1.3.1. Signalisation intracellulaire de l'insuline

Le déséquilibre permanent induit par le stress oxydant agit sur l'organisme et semble se renforcer par les modifications qu'il induit, concourant aux mécanismes pathologiques (Gianni et al., 2004; Harman, 1972; Stadtman, 1992).

Les ERO produites vont entraîner une activation de la cascade de réaction de la sérine kinase (Kyriakis & Avruch, 1996). La signalisation de l'insuline intracellulaire offre de nombreuses cibles potentielles à ces kinases activées, incluant le récepteur de l'insuline, ainsi que la famille des protéines *insulin receptor substrates* (IRS). Parmi cette dernière, une augmentation de la phosphorylation de la sérine a été notée pour l'IRS-1 et l'IRS-2, ce qui diminue la phosphorylation de la tyrosine (Paz et al., 1997). Dans ce cas, l'activation de la cascade de réaction sous-jacente est diminuée, ne

permettant plus alors la translocation des GLUT-4 et la rentrée de glucose intracellulaire. Au final, cela résulte en une baisse de l'action de l'insuline (Figure 7) (Evans et al., 2003).

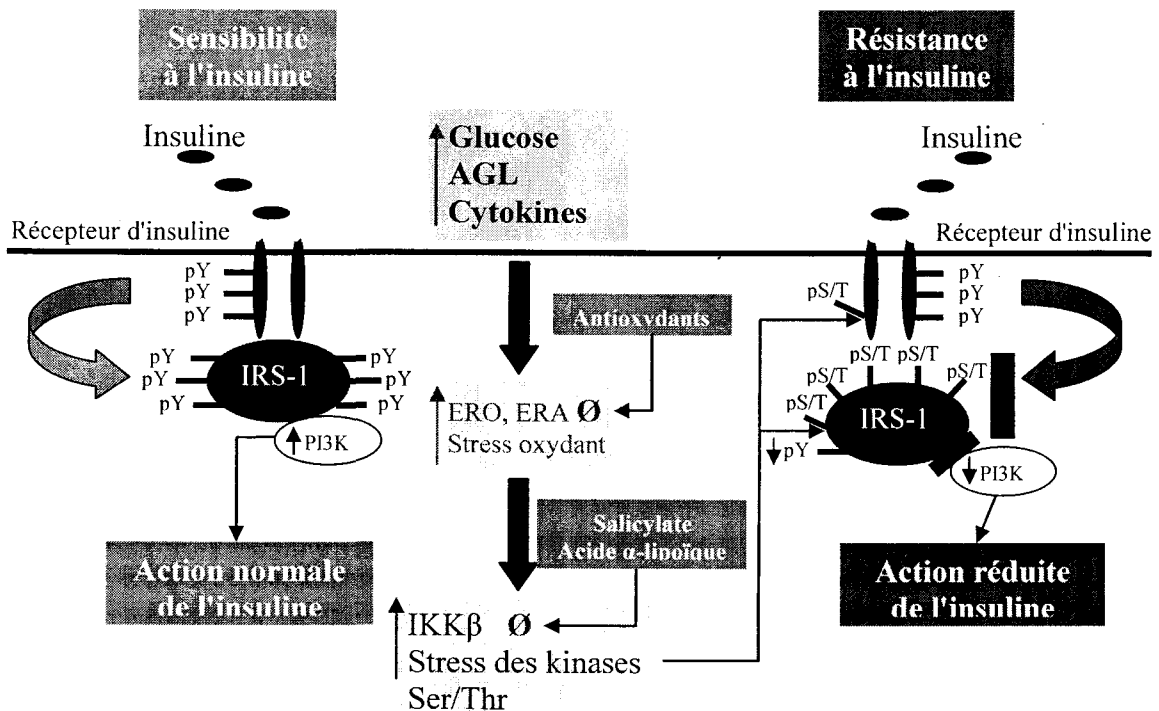


Figure 7 : Rôle de la sérine kinase dans la résistance à l'insuline induite par le stress oxydant (Evans et al., 2003). ERO : espèces réactives de l'oxygène; ERA : espèces réactives de l'azote; AGL : acide gras libre; pY : tyrosine phosphorylation; pS/T : phosphorylation de la sérine ou de la thréonine; IRS-1 : insulin receptor substrate-1; PI3K : phosphoinositide 3-kinase; IKK β : I κ B kinase- β .

Ainsi, le stress oxydant agit à plusieurs niveaux de la régulation du métabolisme du glucose par l'insuline. Il existe donc une synergie entre les différents mécanismes régulant et dérégulant l'action de l'insuline au niveau des cellules musculaires (Fridlyand & Philipson, 2006). La dégradation des substrats énergétiques va induire une production importante d'ERO, entre autre, au cours du transport des électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale. En retour, ces espèces vont induire des modifications dans la signalisation intracellulaire, par l'intermédiaire de l'activation des kinases sérines.

Celles-ci vont perturber l'action de l'insuline en agissant tant sur la configuration du récepteur que sur la signalisation intracellulaire via la famille des IRS. L'action de l'insuline en est perturbée, ce qui permet à la résistance à l'insuline de s'installer.

1.4. Constantes hématologiques

Des variations sont observées sur les paramètres hématologiques au cours du vieillissement. Ainsi, des variations du contenu de l'hémogramme sont rapportées (Tsang et al., 1998). Kelly et Munan (1977) ont montré chez l'homme que l'hématocrite et le nombre de globules rouges diminuaient à partir de 45 ans avec une diminution marquée à 65 ans (Kelly & Munan, 1977).

La diminution globale des réserves hématopoïétiques et donc de moelle osseuse semble être responsable de la baisse du nombre de globules rouges et des valeurs d'hémoglobine avec l'âge (Lipschitz et al., 1981). Ces baisses peuvent avoir un impact majeur sur la capacité de transport de l'oxygène, ce qui augmente les risques de survenue d'anémie (Hodkinson, 1985; Steensma & Tefferi, 2007).

De plus, outre des variations chimiques (pH) et mécaniques (variation de pression, force de cisaillement), ces cellules sont exposées à un stress oxydant de par le milieu sanguin (Moore et al., 1999) mais aussi intracellulaire (Rifkind et al., 2003). Les globules rouges sont ainsi vulnérables aux dommages oxydants en raison de leur exposition continue à l'oxygène et de leur haute concentration en acides gras polyinsaturés et en fer hémique. Ces dommages oxydants peuvent également perturber l'homéostasie ionique et faciliter la déshydratation cellulaire (Smith, 1995). Comme les dommages oxydants sont reliés à la consommation d'oxygène, il n'est pas surprenant que les concentrations en antioxydants des globules rouges soient diminuées. Avec ce stress

oxydant, la viabilité des cellules hématologiques est menacée puisque l'altération des protéines membranaires et la peroxydation des lipides membranaires dénaturent la structure et le fonctionnement de la membrane, ce qui compromet la survie cellulaire (Dumaswala et al., 1999). En effet, ces perturbations seraient à l'origine d'hémolyse érythrocytaire (Senturk et al., 2005).

En plus de compromettre la survie des cellules sanguines, le stress oxydant est également impliqué dans la régulation de l'homéostasie des cellules hématopoïétiques. En particulier, les globules rouges et les cellules souches hématopoïétiques sont très sensibles à la dérégulation liée à l'accumulation d'ERO (Ghaffari, 2008).

L'ensemble de ces atteintes oxydantes a donc des répercussions sur le fonctionnement normal des globules rouges. En effet, ces changements diminuent la déformabilité des globules rouges, ce qui va ralentir le passage des globules rouges au niveau de la circulation des capillaires et peut induire une baisse de la capacité de transport de l'oxygène. Cela peut alors conduire à une hypoxie des territoires actifs durant un exercice, voire à des anémies, renforçant le niveau de sédentarité (Iuchi et al., 2007). Les changements des paramètres hématologiques suggèrent qu'ils pourraient avoir un impact physiologique sur les défenses immunitaires (Kohut & Senchina, 2004) et accroissent donc la susceptibilité de développer différentes maladies (Ben-Yehuda & Weksler, 1992; Miller, 1991).

Ainsi, des études ont mis en évidence un lien entre paramètres hématologiques, MCV et mortalité dans la population générale de plus de 45 ans, puisqu'ils constitueraient un bon prédicteur de survenue de MCV (Patel et al., 2009; Felker et al., 2007).

Ces explications mettent en lumière l'implication du stress oxydant et des dommages qu'il induit ainsi que les changements de la composition corporelle qu'ils occasionnent au cours du vieillissement sur les facteurs de risque de MCV (Tableau 1). Il est donc essentiel de proposer des interventions capables de faire face d'une part, à l'accroissement du stress oxydant et des dysfonctionnements qu'ils engendrent aux niveaux biochimiques, et d'autre part, aux changements de la composition corporelle.

Tableau 1 :
Principaux changements liés au vieillissement.

<u>Composition corporelle</u>	<p>Masse maigre :</p> <p>Diminution de la masse, de la force et de l'endurance musculaire</p> <p>Masse grasse :</p> <p>Augmentation de la masse grasse</p> <p>Redistribution ectopique et viscérale</p>
<u>Stress oxydant</u>	<p>Déséquilibre de la balance entre :</p> <p>Antioxydants : diminution des concentrations plasmatiques en antioxydants vitaminiques</p> <p>Prooxydants : augmentation de la production d'ERO et des sous produits de dégradation</p>
<u>Insuline</u>	<p>Diminution de la régulation du métabolisme du glucose :</p> <p>Baisse de la sécrétion par les cellules du pancréas</p> <p>Baisse de la sensibilité au niveau des cellules cibles</p>
<u>Constantes hématologiques</u>	<p>Diminution du contenu de l'hémogramme :</p> <p>Baisse de l'hématocrite, du nombre de globules rouges et de l'hémoglobine</p> <p>Baisse des défenses immunitaires</p>

2. VIEILLISSEMENT ET INTERVENTIONS POSSIBLES

Pour minimiser ces modifications, voire pour améliorer ces paramètres, différentes stratégies sont généralement proposées.

2.1. Exercice physique

Dans ce cadre, l'exercice physique est une intervention des plus intéressantes car elle est capable d'induire des adaptations sur de nombreux paramètres, pour maximiser l'état de santé des populations (World Health Organization, 2009a; Flicker et al., 2006).

2.1.1. Type d'exercices

Afin de distinguer les effets relatifs au type d'exercice pratiqué, il est nécessaire de faire la différence en fonction du mode de pratique pour bénéficier d'effets optimums. Ainsi, la pratique régulière d'exercices a des effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire (Marom-Klibansky & Drory, 2002; Blain et al., 2000), sur l'oxygénation des tissus via la respiration cellulaire (Aw et al., 1985) et sur de nombreux autres compartiments cellulaires (Bautmans et al., 2005; Beaupre & Lew, 2006; Kalapotharakos et al., 2006; Karamanidis & Arampatzis, 2005).

Le rôle de l'exercice physique pour minimiser les changements de composition corporelle a été bien démontré (Singh, 1998). Les gens qui s'exercent ont moins de MCV que les sédentaires (Blair et al., 1995). Les effets protecteurs importants sont observables pour un niveau d'intensité modéré (Lee et al., 1995).

Plus spécifiquement, parmi les différentes natures d'exercice (aérobie, anaérobie, musculation...), il est admis que les exercices contre résistance sont la meilleure intervention pour augmenter la masse et la force musculaire de manière importante (Tesch, 1988; McBride et al., 2003; Beneka et al., 2005). Ce type d'entraînement permet également une amélioration de l'action de l'insuline (Tesch, 1988; Ferrara et al., 2006) et une augmentation du potentiel antioxydant pour faire face au stress oxydant généré (Quintanilha, 1984; Leeuwenburgh et al., 1994).

Toutes ces adaptations ont été confirmées chez de jeunes adultes mais pas encore unanimement chez les personnes âgées (Kostka et al., 2000). Cela tiendrait au fait que la personne âgée ne semble plus apte biologiquement et physiologiquement à faire face aux sollicitations de l'exercice puisqu'une altération de l'activité enzymatique dans nombre de compartiments cellulaires avec l'âge a été observée, avec une plus grande fuite d'électrons dans la chaîne respiratoire et donc d'une surproduction des radicaux libres (Wei et al., 1998; Lee & Wei, 2001). La caractéristique prooxydante de l'exercice intense est donc plus marquée chez la personne âgée (Gianni et al., 2004).

Ainsi, outre des impacts biomécaniques sur les cartilages non évoqués durant ce travail (Vollaard et al., 2005), un effort intense peut augmenter de 40 fois le taux de respiration cellulaire dans le muscle squelettique (Aw et al., 1985). Or, comme vu précédemment, la respiration cellulaire est un processus oxydatif favorisant la formation de radicaux libres. La quantité de radicaux libres produite par la chaîne respiratoire est alors fonction de la quantité d'oxygène utilisée par les mitochondries. Ainsi, au cours de l'exercice physique, la production des radicaux libres est plus élevée qu'à l'état de repos. La formation de radicaux libres pendant l'exercice a d'ailleurs été maintes fois démontrée (Davies et al., 1982; Radak et al., 1995; Finaud et al., 2006; Jackson et al., 1985;

Jenkins, 1988; Sjodin et al., 1990; Reid et al., 1992). Cette surproduction a aussi été mise en évidence par l'intermédiaire des sous-produits de dégradation qu'elle engendre (Groussard et al., 2003). De la même manière, une diminution des antioxydants plasmatiques et cellulaires a été mise en évidence, tant pour la vitamine C que pour la vitamine E (Alessio & Goldfarb, 1988; Rousseau et al., 2006). Ces événements déclenchent donc des chaînes de réactions dommageables menant éventuellement à la mort cellulaire (Giuliani & Cestaro, 1997). Tous ces facteurs laissent donc à penser que le statut prooxydant des sujets âgés est augmenté de façon relativement importante lors de la pratique d'exercice d'intensité élevée (Vollaard et al., 2005), ce qui limiterait les adaptations recherchées avec cette pratique (Finaud et al., 2006; Sacheck et al., 2006).

2.1.2. Effets obtenus

Ainsi, la balance entre les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'exercice est d'une importance capitale, particulièrement pour la personne âgée chez qui la malnutrition, la sédentarité et la comorbidité convergent pour induire un état de stress oxydant avancé. De façon générale, il est donc permis de croire que lorsque des personnes âgées sont soumises à un programme d'entraînement contre résistance, ces dernières ne possèdent plus la capacité d'augmenter leur potentiel antioxydant afin de contrer le stress oxydant induit par l'exercice. L'augmentation du stress oxydant induit par l'exercice a donc le potentiel de réduire les effets bénéfiques de l'exercice, comme le gain de sensibilité à l'insuline, et d'expliquer l'absence de résultats constants suite à un programme d'entraînements pourtant observables chez les jeunes adultes (Kostka et al., 2000). Dans l'ensemble, il semble donc paradoxal de combattre l'apparition de certains

troubles engendrés par le stress oxydant par une stratégie d'intervention favorisant elle-même l'augmentation de ce stress oxydant.

Ainsi, bien que l'exercice physique soit reconnu pour ces nombreux avantages pour la santé, des exercices intenses semblent induire des résultats mitigés chez les personnes âgées. En augmentant le flux d'oxygène et en suscitant des événements intracellulaires dommageables, ceux-ci seraient à l'origine d'une augmentation des atteintes oxydatives (Ji, 2001). Toutefois, des améliorations du système antioxydant (concentrations vitaminiques et activités enzymatiques) ont déjà été rapportées chez des sujets adultes (Clarkson, 1995) ou âgés (Parise et al., 2005; Rall et al., 2000) suite à un entraînement.

Également, selon le concept du développement des MCV de LaMonte (Figure 8) (LaMonte et al., 2005), la pratique physique est un facteur essentiel afin de réguler le bon fonctionnement métabolique ou lorsque certains troubles sont installés; à l'inverse, l'inactivité précipite la survenue de certaines pathologies.

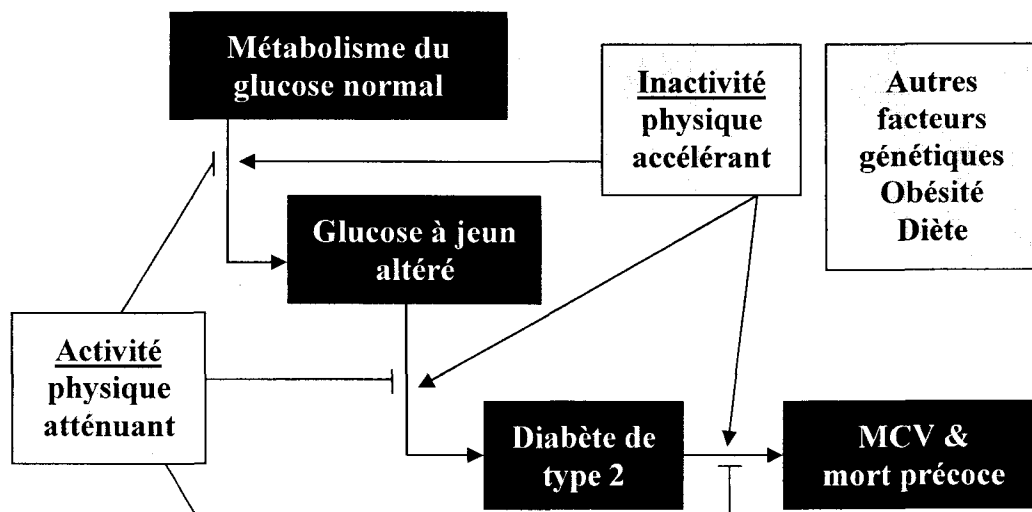


Figure 8 : Modèle conceptuel du développement des MCV (LaMonte et al., 2005).
MCV : maladies cardiovasculaires.

De plus, des interventions d'exercice physique ont été proposées pour apprécier l'évolution du profil hématologique. Des changements dans les caractéristiques sanguines ont été rapportés avec l'exercice aérobie (El-Sayed et al., 2000). De plus, l'exercice aérobie modéré induit les changements les plus importants et les plus facilement mesurables dans la réponse immunitaire (Natale et al., 2003). Avec l'exercice contre résistance, Ahmadizad et El-Sayed (2005) ont observé des changements transitoires dans les variables sanguines rhéologiques après un exercice contre résistance et ces changements pourraient être attribués aux changements dans l'hémoconcentration induits par l'exercice (Ahmadizad & El-Sayed, 2005). Dans ce cas, la viscosité plasmatique augmente immédiatement après l'exercice contre résistance et retourne à des valeurs normales à la fin de la période de récupération (Ahmadizad & El-Sayed, 2005). En outre, chez les sujets jeunes, une augmentation du nombre de leucocytes avec des variations différentes entre les sous-populations de leucocytes (neutrophiles, lymphocytes et monocytes) ont été rapportées (Ramel et al., 2003). Cependant, un programme d'entraînement contre résistance (8 semaines) n'a pas modifié le nombre de leucocytes (les différentes sous-populations de lymphocytes) au repos chez les personnes âgées sédentaires (Bermon et al., 1999). De plus, les paramètres hématologiques semblent inchangés par un entraînement contre résistance (12 semaines) chez des hommes et des femmes âgés (Murray-Kolb et al., 2001). Cependant, les effets à long terme de l'entraînement contre résistance sur les marqueurs sanguins hématologiques chez les personnes âgées restent inconnus.

Finalement, les effets les plus intéressants sur les facteurs de risque des MCV apparaissent avec une pratique régulière des exercices physiques (Chicco, 2008). Entre autre, la composition corporelle est améliorée avec l'entraînement contre résistance, par

un gain de masse maigre mais surtout une perte de masse grasse (Meka et al., 2008). En outre, même si le niveau de force musculaire n'a pas été considéré comme facteur de risque, la force musculaire est inversement reliée au développement du syndrome métabolique, et donc à la survenue des MCV (Chicco, 2008). Également, l'entraînement contre résistance permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline chez des sujets jeunes (Seynnes et al., 2007; Moore et al., 2007; Dela & Kjaer, 2006). Puisque la perte de sensibilité à l'insuline peut aboutir au diabète de type 2 et que celui-ci compte parmi les facteurs de risque des MCV, le maintien de la sensibilité à l'insuline est un moyen important de limiter la survenue des MCV. Toutefois, certaines études n'ont pas rapporté d'effet bénéfiques sur la composition corporelle et le niveau de sensibilité à l'insuline chez des sujets âgés (Goulet et al., 2005; Goulet et al., 2007; Dionne et al., 2004; Dela & Kjaer, 2006; Pereira & Lancha, 2004).

Ainsi, les études menées sur l'entraînement contre résistance chez les personnes âgées ne permettent pas de dégager de consensus absolu sur les résultats obtenus chez les personnes âgées. Cependant, cette stratégie d'intervention a montré des effets bénéfiques dans d'autres populations, pour induire des changements bénéfiques dans la composition corporelle, la sensibilité à l'insuline et sur les facteurs de risque des MCV. Le facteur limitant les adaptations bénéfiques chez les personnes âgées pourrait être lié au stress oxydant et les dommages oxydants qui en résultent, car l'exercice induit lui-même un stress oxydant, en plus de celui présent au niveau basal.

2.2. Antioxydants et vitamines

Pour lutter contre le stress oxydant et les dommages qu'il induit, l'organisme dispose du système de défense antioxydant. Pour être fonctionnelle, la composante vitaminique de ce système est extraite grâce à l'apport alimentaire.

2.2.1. Supplémentation en antioxydants vitaminiques

Nombres d'études ont mis en évidence de façon constante l'intérêt de compléter en différents antioxydants pour le maintien ou l'amélioration de la santé (Kelly, 2005; Zhang et al., 2006; Sasazuki et al., 2006; Chong & Rashid, 2005). De même, avec une supplémentation variée, les études menées dans différentes populations ont montré un impact positif vis-à-vis du stress oxydant et de la balance favorable aux antioxydants (Morimoto et al., 2005; Young et al., 2006; Stiefel et al., 2005). Afin d'étudier les effets d'un apport vitaminique, il est nécessaire de savoir quelle quantité administrer pour bénéficier d'effets optimums. Il s'agit donc de faire la différence entre une complémentation qui vise à rééquilibrer les apports en arrivant aux apports quotidiens recommandés et la supplémentation qui a pour corollaire de fournir davantage que les doses estimées nécessaires. En raison d'une alimentation non-équilibrée (Mahna et al., 2004) et de désordres alimentaires (Hudson et al., 2006), il semble recommandé de compléter avec ces micronutriments afin d'obtenir une action bénéfique.

Toutefois, une controverse existe sur l'utilisation même d'une supplémentation, étant donné qu'il est très souvent fait appel à des doses supraphysiologiques. En effet, une sursupplémentation vitaminique pourrait ne pas être bénéfique car certains antioxydants peuvent présenter un effet toxique à doses supraphysiologiques, en raison

de leur accumulation dans les tissus (surtout les composés liposolubles) (Miller et al., 2005; Vatassery et al., 1999; Anderson, 2002; Antell & Taczanowski, 1999). Même si la méta-analyse menée par Miller et al. (2005) est sujette à discussion, ces études semblent mettre l'accent sur les possibles méfaits d'une supplémentation à outrance en antioxydants (Miller et al., 2005). Cela fait référence à la courbe dose-réponse des agents xénobiotiques, où, pour bénéficier des effets optimums d'un composé, il est nécessaire de demeurer dans une certaine concentration cellulaire et plasmatique, et donc limiter l'apport de ces composés à des doses n'ayant pas démontré d'effet nocif (Anderson, 2002) (Figure 9). Ainsi, une carence d'apport résulte en une déficience alors qu'un excès d'apport induit une toxicité.

L'émergence de cette problématique est une préoccupation profonde concernant les augmentations chroniques modestes de la consommation de vitamines, principalement des suppléments, qui ont comme conséquence l'hypervitaminose avec des effets néfastes sur différents tissus (Promislow et al., 2002; Hathcock et al., 1990).

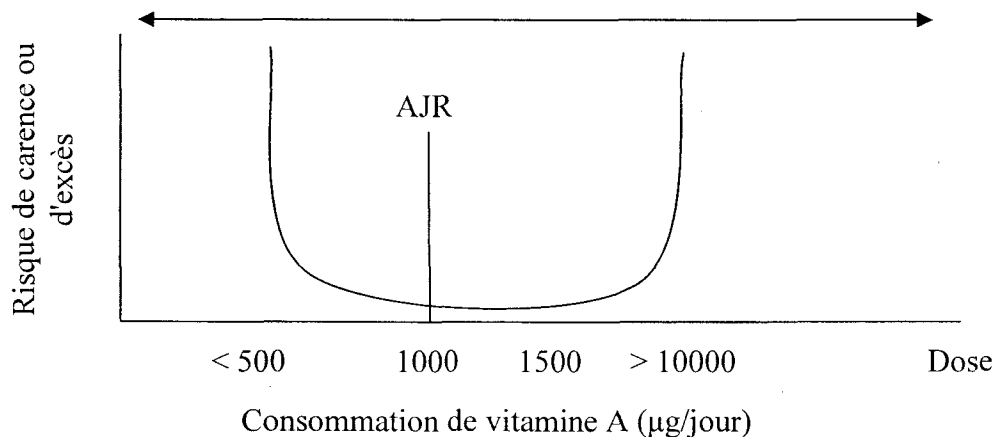


Figure 9 : Échelle de prise alimentaire de vitamine A pour les personnes âgées (Anderson, 2002). AJR : apport journalier recommandé.

2.2.2. Effets des vitamines

Outre l'amélioration de la fonction immunitaire (Penn et al., 1991; de la Fuente et al., 1998), la supplémentation en différentes vitamines a des effets bénéfiques sur le statut antioxydant des sujets (Nelson et al., 2003; Wouters-Wesseling et al., 2003), ce qui permet de diminuer les dommages liés à la peroxydation lipidique (Goldfarb et al., 1994; Martinez-Cruz et al., 2002) ainsi que les mutations altérant l'ADN (Wolff & Dean, 1987; Dusinska et al., 2003; Chappell et al., 2002).

Dans ce cadre, les antioxydants oraux les plus utilisés sont les vitamines E et C. Il a été démontré que des doses journalières (vit E : 600 mg; vit C : 1000 mg) semblent suffisantes pour permettre de modifier favorablement le profil oxydant de personnes actives (Schroder et al., 2001; Goldfarb et al., 2007).

Il a donc été suggéré que les antioxydants oraux avaient le potentiel de réduire le stress oxydant induit par l'exercice. À ce titre, quelques études ont examiné l'effet d'une supplémentation orale en antioxydants sur l'élévation aiguë des marqueurs de stress oxydant suivant l'exercice. Il a été démontré que la vitamine E permet de réduire le dommage aux tissus provoqués par une séance d'exercice contre résistance (Davies et al., 1982; Pyke et al., 1986; Jackson, 1987). Dans le même ordre, 2 études ont trouvé qu'un apport plus élevé en vitamine E permettait de réduire les valeurs de marqueurs de stress oxydant après une séance d'exercice (Rokitzki et al., 1994; Sacheck et al., 2000). De plus, une autre étude a démontré la capacité d'un apport élevé en vitamine C à diminuer les valeurs de réponse inflammatoire après une séance d'exercice (Peters et al., 2001). Le groupe de Meydani a aussi montré l'effet bénéfique de la vitamine E pour réduire le stress oxydant induit par l'exercice physique (Meydani et al., 1992; Meydani et al., 1993). Il semble donc que la supplémentation en antioxydants ait le potentiel de

contrer l'effet oxydatif de l'exercice et pourrait, à plus long terme, permettre des adaptations bénéfiques.

Toutefois, ces études ont toutes été menées essentiellement chez des individus jeunes et physiquement actifs. De plus, ces études n'ont examiné que l'effet aigu de la supplémentation en antioxydants. Également, ces études n'ont pas vérifié l'effet de ces composés sur d'autres composantes biologiques que le statut oxydant des sujets. Il n'existe donc présentement pas d'étude ayant vérifié l'effet chronique de la supplémentation en antioxydants sur le stress oxydant des personnes âgées actives. Il s'agit d'une question d'autant plus intéressante qu'une interaction entre l'entraînement physique et les antioxydants, permettant un effet synergique lorsque les 2 traitements sont combinés, a été suggérée (Margaritis et al., 2003). En effet, il semble que l'entraînement physique permet une meilleure perfusion des tissus grâce au processus d'angiogénèse et permettrait donc un approvisionnement conséquent des tissus ayant besoin des antioxydants (Gustafsson & Kraus, 2001).

3. CONSTAT

À partir de l'ensemble de ces données, comment est-il possible d'agir sur la mécanique du stress oxydant pour favoriser les adaptations recherchées? Puisqu'il a été prouvé que la supplémentation en certains antioxydants a des effets positifs sur le statut oxydant de sujets jeunes et âgés (Chappell et al., 2002) et qu'une action bénéfique de l'exercice physique sur le statut oxydant et sur la prise de masse musculaire a été démontré chez des sujets jeunes mais pas chez les sujets âgés (Kostka et al., 2000), il

s'agirait de potentialiser les effets bénéfiques de chaque intervention pour en tirer une portée synergique chez les sujets âgés qui y seraient soumis.

En effet, pour diminuer les risques des MCV, il faudrait d'abord minimiser le stress oxydant présent chez les personnes âgées, tant au niveau basal que celui induit par l'exercice. La supplémentation en antioxydants devrait donc permettre les adaptations des sujets à la pratique de l'exercice physique qui favoriseront les ajustements nécessaires à la diminution des facteurs de risque des MCV. La stratégie d'intervention est donc basée sur la synergie entre ces différents types d'intervention.

Comme l'exercice est fortement recommandé pour les personnes âgées vu ses nombreux autres bienfaits, il est devenu impératif de mieux comprendre l'effet d'un tel programme sur les dommages oxydants. De plus, une meilleure compréhension de l'effet de l'exercice contre résistance et le développement de stratégies d'intervention potentiellement efficaces contre la hausse du stress oxydant induit par l'exercice sont primordiales pour mettre en place une stratégie d'intervention efficace contre la perte de masse musculaire au cours du vieillissement et, indirectement, contre le développement de la résistance à l'insuline. Finalement, si les antioxydants oraux s'avèrent efficaces pour contre le stress oxydant induit par l'exercice et permettent ainsi le gain de masse musculaire chez la personne âgée, la stratégie évaluée constituera une méthode efficace, accessible, sécuritaire et adéquate dans un contexte de prévention des MCV chez la population canadienne vieillissante.

PROBLÉMATIQUE

À la lumière des résultats précédents, nous pouvons nous rendre compte que l'apport en antioxydants est une des interventions les plus efficaces afin de réduire le stress oxydant et semble pouvoir exercer une action bénéfique sur les risques cardiovasculaires. De plus, l'entraînement contre résistance peut avoir lui-même une action bénéfique sur différentes composantes biochimiques mais aussi corporelles ainsi que sur les risques cardiovasculaires. Toutefois, l'augmentation du stress oxydant induit par l'exercice limiterait les adaptations escomptées, particulièrement chez les personnes âgées. Il serait donc pertinent de vérifier si le fait d'associer les deux interventions ne permettrait pas d'obtenir un effet favorable sur la balance anti-prooxydante, ayant elle même un impact sur les paramètres biochimiques, sur la composition corporelle, et donc sur le statut cardiovasculaire des sujets. Il faut remarquer que les différentes études menées à ce jour dans cette optique n'avaient pas pour objet de regarder de telles modifications ou bien n'étaient pas réalisées chez des personnes âgées. Il est donc nécessaire de définir les interactions entre ces approches sur le fonctionnement physiologiques des personnes âgées.

OBJET DE LA THÈSE

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'une supplémentation en antioxydants en combinaison avec un programme d'exercices contre résistance à diminuer les facteurs de risque des MCV, tels que la composition corporelle, la sensibilité à l'insuline et sur les paramètres hématologiques. De plus, nous nous sommes intéressés à la mesure de la balance prooxydant-antioxydant, basale et celle résultant du programme d'exercices contre résistance. Il s'agit donc d'apprécier le rôle du stress oxydant en tant que facteur limitant chez les personnes âgées à minimiser les adaptations bénéfiques liées à la réalisation d'un tel programme. En proposant une action synergique entre antioxydants et exercices physiques, il est escompté que les résultats présenteront des variations plus importantes que séparément, s'ils ont effectivement lieu.

Ainsi, une étude a été mise en place, reposant sur la comparaison entre différentes interventions que sont la supplémentation en antioxydants, le programme d'exercices contre résistance et la combinaison des deux sur un ensemble de facteurs liés aux paramètres sanguins et à la composition corporelle de personnes âgées.

Dans un premier temps, nous avons donc vérifié l'évolution de paramètres du statut oxydant après 6 mois d'intervention dans 4 groupes (témoin; exercices contre résistance; supplémentation en antioxydants; supplémentation en antioxydants et exercices contre résistance) pour estimer si ce statut oxydant pourrait être avancé comme élément limitant des adaptations pouvant découler de ces interventions (article 1).

À partir des résultats obtenus, nous avons alors regardé les changements de la composition corporelle et de la sensibilité à l'insuline et l'évolution de la relation entre

ces paramètres après 6 mois d'intervention (article 2). En effet, les résultats d'une étude transversale menée chez des femmes sédentaires ménopausées ont montré qu'il existe un seuil de masse grasse associé à une diminution de sensibilité à l'insuline (article 3).

Nous avons étudié l'impact de 6 mois d'exercices contre résistance à haute intensité sur d'autres paramètres, à savoir les constantes hématologiques. Ces variables peuvent effectivement constituer un indicateur de performance et de santé des sujets. De ce fait, nous prévoyons une amélioration de ces constantes suite à l'intervention, au même titre que les effets observés avec l'entraînement aérobic (article 4).

Grâce à cette étude et aux résultats en découlant, il est espéré pouvoir proposer une alternative à la survenue de facteurs de risque des MCV et ainsi procurer une solution sécuritaire et peu onéreuse aux personnes âgées.

MÉTHODOLOGIE

1. Identification du type de recherche

Nous proposons une étude appliquée puisqu'elle tente de vérifier l'efficacité d'un programme d'exercices contre résistance et de supplémentation en antioxydants sur les marqueurs du stress oxydant et de la résistance à l'insuline chez des personnes âgées, dans le but de proposer une solution efficace à ces problèmes.

Ensuite, cette étude est de type explicatif car elle a pour objet d'établir un lien de cause à effet entre les interventions proposées et leurs effets sur la composition corporelle et les constantes biologiques qui seront vérifiées, à savoir les marqueurs du stress oxydant, ceux relatifs au profil glucidique ainsi qu'aux paramètres hématologiques.

Enfin, la recherche s'articule autour d'un devis expérimental combiné, c'est-à-dire un modèle factoriel. En effet, cette étude comporte 4 groupes de sujets, à savoir un groupe témoin, 2 groupes avec des interventions différentes et un dernier permettant de vérifier l'interaction entre ces 2 interventions (Tableau 1). Cette méthode permet de déterminer l'effet spécifique de chacune des variables indépendantes et d'évaluer simultanément l'ensemble des variables, et ce au sein d'une même étude, grâce à l'approche en pré- et post-test (à temps 0 et en fin d'intervention) (Robert, 1988).

Tableau 2 :
Répartition des sujets en fonction des groupes.

Groupes (n/groupes = 20)	Interventions	
	Antioxydants oraux	Exercices
TEMOIN	Placebo	Aucune
ANTIOXYDANTS	Antioxydants	Aucune
EXERCICES	Placebo	Exercices
ANTIOXYDANTS et EXERCICES	Antioxydants	Exercices

Les interventions se sont déroulées sur une durée de six mois. La supplémentation d'antioxydants oraux ou de placebo a été dispensée aux sujets sous forme de gélules de 2 piluliers différents, à prendre par eux-mêmes. Le programme d'exercices physiques a été organisé à l'hôpital Argyll de Sherbrooke, au sein de la salle de musculation.

2. Méthode et procédures d'échantillonnage

La population d'étude était composée de personnes en bonne santé et âgées de 59 à 73 ans au moment de leur entrée dans l'étude. Ce critère d'âge correspond en effet à la période durant laquelle le phénomène de la sarcopénie s'accélère, tant chez les femmes que chez les hommes (Greenlund & Nair, 2003; Waters et al., 2000; Hansen & Allen, 2002). La limite supérieure d'âge de 73 ans a été établie pour éviter des écarts

physiologiques et biologiques entre les sujets face au vieillissement, car cet âge correspond à un changement important de ces paramètres (Spirduso et al., 2004).

Le recrutement des sujets a été basé sur le caractère volontaire car ceux-ci ont eut connaissance de l'étude par le biais des médias et organismes locaux (Université du troisième âge, Sercovie et Age d'or). Aussi, comme l'incorporation au sein de l'étude a été réalisée par échantillonnage de convenance, il s'agit donc d'un recrutement non aléatoire.

L'incorporation des sujets a reposé sur les critères d'admissibilité relatifs à : 1) l'âge, qui était compris entre 59 et 73 ans pour les 2 sexes; 2) l'absence de maladie métabolique (diabète ou MCV), tension artérielle normale ou contrôlée, et sans incapacité physique majeures; 3) aucun médicament influençant le métabolisme (pour les femmes, les HRT étaient acceptés puisque n'ayant pas d'effets connus sur les paramètres observés); 4) non-fumeurs et buveurs modérés (max. 15 g/j d'alcool), soit 1 à 2 verres de vins par jour; 5) ne pas être impliqués dans un programme d'exercices vigoureux depuis 10 ans (pour permettre une potentielle augmentation de la masse maigre et surtout musculaire); 6) un indice de masse corporelle $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ (pour éviter l'influence d'une masse grasse importante sur la masse maigre); 7) un poids stable ($\pm 2 \text{ kg}$) depuis 6 mois (un changement de poids corporel faisant suite à un événement particulier -régime amaigrissant, accident, maladie, etc.- peut influencer la masse musculaire); 8) aucune ingestion d'antioxydants depuis un mois.

Ayant répondu à ces critères et signé le formulaire de consentement (Annexes 1), les sujets ont été assignés aléatoirement à l'un des 4 groupes expérimentaux (témoin, antioxydants, exercices et antioxydants-exercices). L'utilisation de cette méthode d'échantillonnage non probabiliste de convenance diminue la portée généralisable de

l'étude en raison de son mode de sélection biaisé. Toutefois, l'étude doit par la suite permettre une compréhension des interventions possibles à travers cette population.

La taille de l'échantillon a été calculée pour répondre à différents critères. Ainsi, un gain minimal de masse musculaire de 1 kg était anticipé suite à la combinaison des traitements (mesuré par l'excrétion de la créatinine urinaire (Welle et al., 1996)). Ce gain moyen a été déterminé à partir de résultats obtenus lors d'études antérieures ayant démontré un tel effet (Dionne et al., 2004; Lemmer et al., 2001). De plus, le taux de rétention observé a été de 85 % alors qu'il était attendu qu'il soit de 80 %. Ce taux était basé sur l'étude de Lemmer et al. (2001) qui a évalué des exercices menés chez des femmes âgées (Lemmer et al., 2001). Cette taille d'échantillon devait donc permettre de terminer l'étude avec un minimum de 16 participants par groupe. Ce nombre suffisant de sujets a permis d'assurer la puissance statistique lors de la comparaison entre les groupes ($\alpha = 0.05$; $\beta = 0.80$) pour une différence attendue de 1 kg de masse musculaire. La population d'étude s'est composée de 62 sujets, avec 28 hommes et 34 femmes.

3. Déroulement de l'étude – procédure de collecte des données

Il est possible de représenter le déroulement du protocole de l'étude avec l'axe suivant (Figure 10) : au départ, nous sommes entrés en contact avec les sujets pour effectuer le recrutement; à cette occasion, une rencontre a été programmée permettant de finaliser le recrutement et de réaliser certains tests et à l'issue de la désignation de son groupe d'appartenance, le sujet a commencé son intervention de 6 mois. À la fin de cette intervention, le sujet est revenu pour une seconde série de tests identique à la première, clôturant ainsi l'étude.

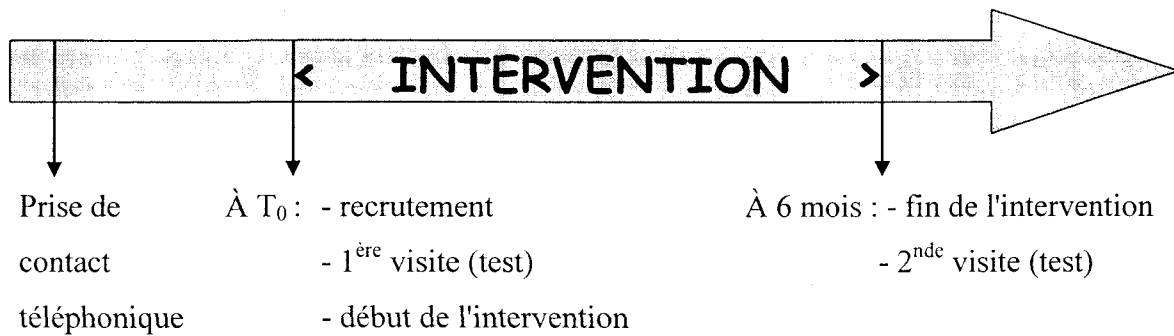


Figure 10 : Déroulement du protocole.

Lorsqu'un sujet appelait ou qu'il était sollicité, nous avons procédé à un recueil d'informations sur cette personne afin de s'assurer de l'admissibilité de celle-ci à l'étude. Les informations d'ordre général concernaient l'âge, le poids et la taille au mieux de leur connaissance, une possible variation de poids dans les 6 derniers mois, le niveau d'exercice physique, les traitements médicaux en cours et passés et la présence de maladies et/ou incapacités physiques (Annexe 2). Si ces informations répondaient aux critères d'inclusion, nous avons expliqué sommairement la recherche et si le sujet le désirait, un rendez-vous était programmé pour finaliser le recrutement.

À l'occasion de cette première rencontre, un recueil complémentaire de renseignements sur les sujets a été effectué ainsi qu'une explication du protocole de recherche et d'autres formalités légales (Annexe 1). De plus, des tests physiologiques ont été réalisés avec une condition préalable de jeûne depuis 12 heures. Les mesures suivantes ont été colligées : la composition corporelle, réalisé à l'aide d'un DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry); le métabolisme énergétique, grâce à la calorimétrie indirecte; une prise de sang, pour évaluer entre autre le statut oxydant des sujets; un IVGTT (IntraVeinuous Glucose Tolerance Test), pour évaluer la sensibilité à l'insuline.

Par la suite, un repas a été offert et les recommandations pour la suite du protocole ont été données, relatives à la tenue d'un journal alimentaire et au recueil d'urine afin d'éliminer des facteurs de variations. A l'issue de cette visite, les sujets ont été randomisés dans un des 4 groupes. La randomisation à double insu a été prise en charge par Arkopharma, en France. Pour les 6 mois suivants, les sujets ont reçu un nouveau contenant de gélules aux 50 jours. La série de test de la seconde visite a été réalisée à l'identique de la première. Lors de ces 2 visites, un dédommagement en espèces lié au déplacement a été effectué. Toutes les procédures ont été approuvées par le comité d'éthique de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Sherbrooke (24 mars 2005).

4. Interventions

4.1. Antioxydants vs placebo

Les antioxydants, vitamines C et E, ont été donnés en combinaison. Pour la vitamine C, il s'agissait d'une dose de 1000 mg/j (vitamine C 500 mg; achetée par le biais de la pharmacie de l'hôpital d'Youville; Wampole Brands Inc., Toronto, ON, Canada). Cette concentration correspondait à une prise de 2 pilules à prendre le matin au moment du repas. Pour la vitamine E, il s'agissait d'une posologie de 600 mg/j, c'est-à-dire 400 UI de forme active (dl-alpha-tocophérol 300 mg; fournie gracieusement par Arkopharma Ltd, Carros, France). Cette dose était atteinte en faisant prendre 2 pilules le matin au moment du repas. Donc, l'ensemble des pilules étaient à ingérer en même temps, pour éviter tout oubli. Ces doses journalières sont suffisantes pour permettre de modifier le profil oxydant de personnes actives, comme il a déjà été démontré (Goldfarb et al., 2007).

Afin de limiter les attentes particulières et les risques de déviations de la part des expérimentateurs et des sujets de l'expérimentation qui ne bénéficiaient pas de la prise d'antioxydants, ces derniers ont aussi été soumis à une prise de gélules, mais celles-ci n'avaient pas d'effets car ils étaient constitués de placebo. Ces gélules ont été préparées suivant les mêmes caractéristiques que celles des antioxydants, à savoir qu'il n'y avait pas de différence notable concernant la couleur, la forme, le poids et la posologie de ces comprimés (à base de lactose 100 mg par comprimée; pour la vitamine C, achetée par le biais de la pharmacie de l'hôpital d'Youville, Odan Laboratoire, Montréal, Canada; pour la vitamine E, fournie gracieusement par Arkopharma Ltd, Carros, France). Ainsi, le respect de l'expérimentation en double aveugle pour cette intervention a été honoré.

Pour s'assurer de la prise régulière des antioxydants ou du placebo, ceux-ci ont été remis dans des piluliers dosés pour 50 jours, permettant de rendre compte de l'assiduité des participants à ingérer les gélules, en leur demandant de restituer les piluliers au moment du renouvellement.

4.2. Exercices physiques

Pour l'intervention relative à la pratique d'exercices physiques, il s'agissait d'un programme d'exercices contre résistance, car il a été prouvé que ce type d'exercice permet des gains de masse musculaire (Frontera et al., 1988). Ce programme d'exercices a été réalisé sur des appareils de musculation et par des soulèvements d'altères. La séance, se déroulant sur 1 heure, se composait en différentes parties (Annexes 3 et 4). Tout d'abord, un échauffement de 10 min sur ergocycle était suivi de 5 min d'étirements. Ensuite, les sujets effectuaient 3 séries de 8 mouvements à 80 % de la répétition maximale propre à chacun. Ce type de sessions a été réalisé sur différents groupes

musculaires (triceps, biceps, pectoraux, abdominaux, lombaires, quadriceps et fessiers), par l'intermédiaire des exercices suivants : « bench press », exercice de rame, extension des quadriceps, extension du triceps, flexion du biceps, « leg press », abdominaux et « shoulder press ». Une période de récupération d'une minute était octroyée entre chaque exercice. Enfin, une fois la session d'exercice effectuée, les sujets procédaient à une récupération sous la forme d'étirements.

Les sujets avaient à répéter l'ensemble de ce travail à raison de 3 jours par semaine (lundi, mercredi et vendredi), les horaires des séances étant le matin de 8 à 10 heure. Elles étaient organisées à l'Institut Universitaire de Gériatrie de Sherbrooke – Pavillon Argyll, sous la supervision d'un kinésiologue afin d'assurer la sécurité des participants ainsi que pour évaluer l'assiduité aux entraînements (charges, répétitions) et pour assurer la progression optimale.

Pour déterminer la charge d'entraînement et évaluer la progression, le test de « une répétition maximale » (1-RM) a été utilisé. La répétition maximale se définit comme la quantité maximale de charge qui peut être soulevée dans un mouvement complet pour une répétition seulement. Pour déterminer la répétition maximale, chaque sujet exécute d'abord 3 à 5 répétitions avec un poids léger pour s'assurer que la technique appropriée est utilisée. Le kinésiologue choisit alors un poids adapté à la capacité du participant et demande à celui-ci de soulever la charge. Après 3 à 4 minutes de repos, un prochain poids plus lourd est choisi et la tentative est répétée jusqu'à ce que le participant ne puisse plus exécuter le mouvement au complet. Pour ce qui est de l'exercice travaillant les abdominaux, c'est le nombre maximum de mouvements qui est comptabilisé. Le test de répétition maximale (exécuté pour chaque exercice) permet l'évaluation directe des améliorations et, par voie de conséquence, de l'assiduité au

programme. La répétition maximale a été évaluée à la première session d'entraînement puis aux mois (avec temps de repos et ordre des exercices identiques). La charge pour chaque exercice a été réajustée après les tests de répétition maximale afin de maintenir, tout au long de la durée du programme, une charge d'entraînement de 80 % de la répétition maximale.

Pour le groupe témoin, il leur a été demandé de ne pas changer leurs habitudes de vie. De ce point de vue, cette intervention ne fait pas l'objet d'une randomisation à double insu : il est donc possible d'avoir des attentes particulières par rapport aux groupes pratiquant l'exercice physique.

5. Collectes des données

Au début et à la fin de l'intervention, l'ensemble des participants a été soumis à une session de tests métaboliques similaires (valeurs en pré- et post-intervention). Pour les réaliser, les participants ont été conviés une demi-journée au Centre de recherche sur le vieillissement de Sherbrooke.

Environ une semaine après la date de la première visite et de la visite finale, le participant devait remettre le journal alimentaire complété ainsi que l'urine collectée.

La session de tests métaboliques s'est déroulée de la façon suivante (Tableau 2).

Tableau 3 :

Déroulement de la session de tests métaboliques.

<u>06h15</u>	Arrivée du sujet à jeun depuis 12 heures, signature du formulaire de consentement, mesure du poids et de la taille
<u>06h30</u>	Mesure du métabolisme de repos par calorimétrie indirecte (30 min)
<u>07h00</u>	Mesure de la composition corporelle (DXA)
<u>07h30</u>	Insertion du cathéter; Prise de sang (valeurs de base, mesures du stress oxydant) Test intraveineux de tolérance au glucose (injection de glucose et d'insuline, et prélèvements sanguins aux temps requis)
<u>09h00</u>	Directives pour le journal alimentaire (Annexe 7) et la collecte urinaire, pour la prise quotidienne d'antioxydants oraux, ainsi que pour le programme d'exercices contre résistance s'il y a lieu
<u>11h15</u>	Petit déjeuner et fin de la visite

RÉSULTATS

ARTICLE 1.....	57
COMBINED EFFECT OF ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION AND RESISTANCE TRAINING ON OXIDATIVE STRESS MARKERS AND BODY COMPOSITION IN ELDERLY POPULATION.....	57
ARTICLE 2.....	92
EFFECTS OF RESISTANCE TRAINING COMBINED WITH ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION ON FAT-FREE MASS AND INSULIN SENSITIVITY IN HEALTHY ELDERLY SUBJECTS.....	92
ARTICLE 3.....	103
FAT MASS THRESHOLD ASSOCIATED WITH A SIGNIFICANT DETERIORATION OF INSULIN SENSITIVITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN.	103
ARTICLE 4.....	113
EFFECT OF RESISTANCE TRAINING ON HEMATOLOGICAL BLOOD MARKERS IN OLDER MEN AND WOMEN: A PILOT STUDY.....	113

ARTICLE 1

COMBINED EFFECT OF ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION AND RESISTANCE TRAINING ON OXIDATIVE STRESS MARKERS AND BODY COMPOSITION IN ELDERLY POPULATION.

Auteurs :

Bobéuf Florian, Labonté Mélissa, Dionne Isabelle J and Khalil Abdelouahed

Résumé :

L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets de la supplémentation en vitamine C et E combinée ou non à l'entraînement contre résistance sur le statut antioxydant-prooxydant et la composition corporelle chez des personnes âgées. Nos résultats démontrent que la combinaison des interventions a un effet bénéfique sur le statut antioxydant mais pas sur le statut prooxydant des sujets. Toutefois, il est possible de noter des améliorations dans la composition corporelle de ces sujets.

Publication :

Article soumis dans Journal of Applied Physiology (2010).

COMBINED EFFECT OF ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION AND RESISTANCE TRAINING ON OXIDATIVE STRESS MARKERS AND BODY COMPOSITION IN ELDERLY POPULATION.

Bobef Florian^{1,3}, Labonté Mélissa^{1,3}, Dionne Isabelle J^{1,3}, Khalil Abdelouahed^{1,2}

¹ Research Center on Aging, ² Department of Medicine, ³ Faculty of Physical Education and Sports, University of Sherbrooke, Sherbrooke, QC.

Corresponding author: Abdelouahed Khalil, Ph.D. Research Centre on Aging, 1036, rue Belvédère Sud, Sherbrooke (QC) Canada, J1H 4C4. Tel.: (819) 780-2220 #45284. Fax: (819) 829-7141. Abdel.Khalil@USherbrooke.ca

Words: 3768

Number of table: 3

Number of figure: 4

ABSTRACT (words: 212)

The aim of this study was to examine the effects of vitamins C and E intake alone or combined to resistance training on plasma and urinary antioxidant-prooxidant status and body composition in elderly people. Fifty-seven men and women with a mean age of 65.6 ± 3.8 yrs were recruited. Subjects were randomized in a double-blind fashion in 4 groups: placebo; resistance training; vitamins C and E; vitamins C and E and resistance training. Subjects were submitted to a blood sample, at baseline and at 6 months, to determine the oxidative stress status and metabolic and lipid profile. Fat-free mass (FFM) and fat mass measured by DXA were similar at baseline for all groups. Significant treatment effects were found for vitamin E, total and alpha and gamma forms, with significant differences between groups as a function of α -tocopherol supplementation. Conversely, although not significant, we observed a tendency for a treatment effect for vitamin C ($p=0.077$). Despite no treatment effect for prooxidative parameters, significant treatment effect was observed for body composition (appendicular FFM and muscle mass), even when gender was used as covariate. Combination of resistance training and vitamins supplementation had a positive effect on plasma antioxidant profile but not on the prooxidant status. More research is needed to establish impact from those results.

Key Words: antioxidant and prooxidant status, vitamins supplementation, resistance exercise, elderly

INTRODUCTION

Aging is associated with biochemical modifications and an increase of free radical production as a result of the alteration of the mitochondrial respiratory chain (Sanz, Pamplona, & Barja, 2006). Moreover, these age-related changes lead to a decrease in the antioxidant functional capacity (Bonney, Draai, & Kostka, 2002). Taken together, the imbalance between prooxidants and antioxidants leads to an increase in oxidative stress condition (Harman, 2003) which is believed to be a major contributor to several age-related diseases (Kaneto et al., 2007). Because these diseases become an important cause of disabilities and deaths (Strong, Mathers, Leeder, & Beaglehole, 2005) and will be a real pandemic in the coming years (Amuna & Zotor, 2008), it is thus important to develop effective prevention strategies.

Regular physical exercise is critically important for the health and well being of people of all ages. Although an acute session of exercise seems to induce oxidative stress (alteration of the balance between prooxidant and antioxidant parameters) (Ji, 1995; Di Meo & Venditti, 2001), regular exercise training tends to have a beneficial action on this balance (Radak, Taylor, Ohno, & Goto, 2001; Gomez-Cabrera, Domenech, & Vina, 2008). However, while some studies have shown that resistance training (RT) may induced a decrease in oxidative stress in younger adults (Hill, Box, & DiSilvestro, 2004), these effects seem to be altered with aging (Bloomer & Goldfarb, 2004). Biochemical changes may explain these discrepancies (Gianni, Jan, Douglas, Stuart, & Tarnopolsky, 2004). More specifically, the functionality of the enzymatic system have been demonstrated to decrease with aging (Wei, Lu, Lee, Pang, & Ma,

1998). In this regards, we hypothesised that physical training coupled with antioxidant supplementation (AS) could have higher benefits especially in elderly population (Yu & Chung, 2006; McArdle & Jackson, 2000).

Indeed, AS could represent another way to improve balance between prooxidants and antioxidants and to up-regulate enzymatic systems. It has been shown that vitamin C and/or E supplementation, 2 majors antioxidants, can influence positively the antioxidant-prooxidant status (Goldfarb, McIntosh, Boyer, & Fatouros, 1994; Fuller & Jialal, 1994). Elderly people are at higher risk for developing oxidative stress conditions as a consequence of the reduced plasma contents of antioxidant and particularly vitamins C and E (Yu & Chung, 2006; Nelson, Bernstein, Schmidt, Von Tress, & Askew, 2003). AS have been demonstrated to increase plasma contents of these antioxidants and improves the action of antioxidant enzymes (Nelson et al., 2003; Wouters-Wesseling, Wagenaar, de Groot, Bindels, & van Staveren, 2003). Moreover, AS can reduce atherosclerosis development by decreasing susceptibility of lipoproteins to lipid peroxidation (Khalil, Jay-Gerin, & Fulop, 1998; Wu et al., 2007). AS increases the benefits induced by physical exercise by inducing an increase of the angiogenesis process and nitric oxide bioavailability (Gustafsson & Kraus, 2001; Kingwell, 2000). These facts support the hypothesis of a greater effect when the two interventions are combined.

To our knowledge, no study has examined whether AS combined with RT in elderly could have an effect on the antioxidant-prooxidant balance, which is an important factor that predispose to oxidative damages and oxidative stress-related pathology, particular in elderly population. Thus, the purpose of this randomized, double-blind, controlled trial was to investigate whether 6 months of RT combined with

AS could improve antioxidant and prooxidant profiles and body composition in healthy older population.

MATERIALS & METHODS

Subjects

Fifty-seven subjects (27 men and 30 women) aged between 59 and 73 yrs (65.6 ± 3.8 yrs) were recruited with the use of advertisements in local newspapers to participate in this study. Subjects had to meet the following criteria: healthy, without major physical incapacity, sedentary, weight stable (± 2 kg) for the last 6 months, non-smoker, moderate drinker (max 15 g of alcohol/day, the equivalence of one alcoholic beverage/day), no medication that could influence lipid metabolism, absence of menstruation for the past 12 months and no hormonal replacement therapy for women.

Study procedures

A phone interview was conducted to screen for the aforementioned inclusion criteria. After explanations about nature and goals of the study, the subjects were invited for a visit at the Research Center on Aging (University Geriatric Institute of Sherbrooke). Upon arrival, they provided written informed consent, and resting energy expenditure (REE) was measured and a 12-hour fasting blood sample was obtained. After taking breakfast, body weight, height and body composition (DXA measurement) were measured and instructions were provided for the dietary record. Following this visit, subjects completed a 3-day dietary record for the assessment of dietary intakes. At the end of visit, subjects were randomized in one of 4 groups: 1) placebo; 2) resistance training (RT); 3) vitamin C and E supplementation (AS); 4) vitamin C and E supplementation combined to resistance training (AS + RT). The double-blind

randomization was done by Arkopharma Ltd and Geriatric Sherbrooke hospital pharmacy for the vitamin C and E supplementation. All procedures and the protocol were approved by the Ethics Committee of the University Geriatric Institute of Sherbrooke.

Antioxidants supplement

Participants ingested, daily for 6 months, either vitamin C (1000 mg) and E (α -tocopherol) (400UI) capsules or placebo of similar size and appearance. Vitamin C capsules were purchased at the Geriatric Sherbrooke hospital pharmacy (Wampole Brands Inc., Toronto, ON, Canada) and vitamin E and placebo (for vitamins C and E) capsules were supplied by Arkopharma Ltd (Arkopharma Ltd, Carros, France).

Resistance training

Participants performed a RT program for 6 months. Each one hour session comprised warm-up, exercises and recovery, including 8 exercises for the upper and lower body. Program was practiced three days a week (Monday, Wednesday and Friday) and comprised 3 sets of 8 repetitions at 80 % of 1-RM. To be included in final analyses, participants had to have participated in 85 % of the sessions. All sessions were supervised by a kinesiologist.

Dietary intake

Diets were recorded during three consecutive days. Each subject was instructed to maintain normal dietary habits throughout the period of the study. Subjects were provided with a 5-kg food scale and instructed on how to complete a 3-day dietary

record. Dietary analyses were completed by using CANDAT SYSTEM, version 6.0 software (Candat, London, ON, Canada) to determine daily energy, protein, carbohydrate and lipid intakes. Analyses were performed with protein intake subdivided on its source (animal or vegetal) and lipids categorized as mono-, poly- and unsaturated fatty acids.

Blood and urine collection and biochemical analyses

Blood samples were obtained in the morning after a 12-hour fasting. Plasma lipid profile (high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol, total cholesterol/HDL ratio, triglycerides) was analyzed in the clinical laboratory of the Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, as already described (Bobeuf, Labonté, Khalil, & Dionne, 2009).

Urine was collected once each day for 3 consecutive day. Creatinine was measured by colorimetry as described by Welle (auto-analyzer DCA 2000 +, Bayer, USA) (Welle, Thornton, Jozefowicz, & Statt, 1993).

Antioxidant measurements

Vitamin C: Plasma vitamin C (ascorbate) was analyzed in samples previously conditioned before freezing. A volume of cold, freshly prepared 10 % metaphosphoric acid (100 µL) was added to equal volume of fresh plasma. The mixture was centrifuged (3500 x g, 15 min, 4°C) and supernatant was stored at -80°C. Analysis of plasma ascorbate was carried out by HPLC, using a CSC Hypersil ODS column (5 µm particles, 25 x 0.43 cm i.d.; Thermo electron corporation, MA, USA). The mobile phase was composed of 200 mM H₃PO₄ (pH 3) and the flow rate was 1.2 mL/min. Detection was

performed using electrochemical detection (Coulchem II, 50-10A analytical cell, ESA, MA, USA) (Bode & Rose, 1999).

Vitamin E: Plasma vitamin E was analyzed as α - and γ -tocopherol in frozen samples. Briefly, thawed plasma was mixed with an equivalent volume of ethanol (100 μ L) and α - and γ -tocopherol were extracted in hexane (500 μ L). Tocopherol acetate was used as internal standard. Plasma α - and γ -tocopherol were resolved on a Sephasil reverse-phase HPLC column (C18, 5 μ m particles, 25 x 0.46 cm i.d.; Pharmacia Biotech, NJ, USA), using a methanol–ethanol–isopropanol (88:24:10, v:v:v) mobile phase containing 20 mM lithium perchlorate at a flow rate of 1 mL/min. Detection was performed using electrochemical (Coulchem II, 50-10A analytical cell, ESA, MA, USA) and UV detection at 292 nm (SPD-M10Avp, Shimadzu, MD, USA) (Khalil et al., 1998).

Total antioxidant status (TAS): TAS levels were determined from frozen plasma, using the Trolox equivalent antioxidant assay as described by Miller (Miller, 1998). TAS measures the relative ability of circulating antioxidants to scavenge 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) radical cations (ABTSx⁺) in comparison with the antioxidant capacity of Trolox standards. Reagents to measure TAS were prepared as previously described (Miller, 1998). Briefly, 2.5 mM Trolox in phosphate buffer (pH 7.4) was used as a stock solution, from which analytical standards were freshly prepared. Horse metmyoglobin was purified on a Sephadex G15-20 column (35 x 2.5 cm i.d.) before used. The absorbance was measured at 734 nm (U-3000, Hitachi, ON, CA) and the antioxidant activity of serum was expressed as mM of Trolox equivalent.

Albumin: The plasma albumin was measure according to the bromocresol purple (BCP) dye-binding method as previously described (Carter, 1970; Louderback, Measley, &

Taylor, 1968). The principle of procedure is based on the fact that in the presence of a solubilizing agent, BCP binds to albumin at pH 4.9. The amount of albumin-BCP complex is directly proportional to the albumin concentration. The complex absorbs at 600 nm is measured using a polychromatic (600, 540, 700 nm) endpoint technique.

Uric acid: The uric acid was analysed as described by Kalckar (Kalckar, 1947). The principle of procedure is based on the fact that uric acid, characterised by its absorption at 293 nm, is converted by uricase to allantoin. The change in absorbance at 293 nm due to the disappearance of uric acid is directly proportional to the concentration of uric acid in the sample and is measured using bichromatic (293, 700 nm) endpoint technique.

Residual antioxidant status (RAS): This parameter was determined by subtracting the antioxidant activity attributable to albumin and uric acid from the total antioxidant activity of plasma, thus reflecting the antioxidant activity of ascorbate, α -tocopherol, β -carotene, bilirubin and other radical scavenging antioxidant (Miller, Johnston, Collis, & Rice-Evans, 1997). RAS was determined by using the following formula: $\text{RAS } (\mu\text{M}) = \text{TAS (mM)} - [(0.69 \times \text{Plasma albumin } (\mu\text{M})) + (\text{Plasma uric acid } (\mu\text{M}))]$ (Miller, 1998). The results are expressed as μM of Trolox equivalent.

Measurement of lipid peroxidation markers

F₂-isoprostane: Isoprostanes are prostaglandin-like compounds that are produced by free radical mediated lipid peroxidation. Urinary isoprostanes 15-isoprostane F_{2t} (also known as 8-epi-PGF_{2a}, 8-iso-PGF_{2a} or 8-isoprostane) were measured by competitive enzyme-linked immunoassay (ELISA) (Neogen Corporation, KY, USA) with absorbance at 650 nm. Each sample was analyzed in duplicate (Victor™ X5,

PerkinElmer, ON, CA). The 15-isoprostane F_{2t} concentration was expressed as nmol 15-isoprostane F_{2t} /mmol creatinine.

Malondialdehyde (MDA): Plasma was stored at -80 °C until analysis. Thiobarbituric acid-reactive substances, mainly MDA, were assayed by HPLC with fluorescence detection (RF-10Ax1, Shimadzu, MD, USA; excitation wavelength of 515 nm emission wavelength of 553 nm) (Agarwal & Chase, 2002). The column was ODS Hypersil column, 4.6 x 100 mm, 5 μ m (Agilent) with a 5 μ m ODS guard column placed in a column warmer set to 37 °C. The mobile phase was 400 mL of methanol and 600 mL of buffer composed of 50 mM potassium monobasic phosphate (anhydrous) with an adjusted pH of 6.8 using 5 M potassium hydroxide, eluted at a rate of 1.0 mL/min. Malondialdehyde concentration was expressed as μ M.

Statistical methods

Values are displayed as means \pm standard deviations (\pm SD). A one-way ANOVA (with and LSD post-hoc test) was performed to assess differences between groups at baseline. A repeated measure ANOVA adjusting for covariates, if appropriate, was used to examine differences between pre-test and post-test. When repeated-measure ANOVA was significant, a LSD-multiple comparison post-hoc test was used to locate differences. In addition, paired *t*-tests were used to examine differences between baseline and post-intervention measurements in each group. Significance was set at $p \leq 0.05$. Analyses were performed using SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

The baseline characteristics of subjects are presented in Table 1. Mean age of whole population was 65.6 ± 3.8 years with no significant difference in age between groups (ranged from 64.3 ± 3.8 to 67.0 ± 3.7 years). BMI ranged from 25.4 ± 2.6 to 27.3 ± 2.7 kg/m^2 with a mean of 26.2 ± 2.6 kg/m^2 . No significant difference was found for gender distribution, height and weight between groups.

Antioxidant-prooxidant profile:

Vitamin E (α - and γ -tocopherol), total and residual antioxidant activity (TAS/RAS), and lipid oxidation markers (MDA and F_2 -isoprostanes) were similar for all groups at baseline. However, plasma vitamin C concentration was different between RT and AS groups (Table 2).

Although an increase in plasma vitamin C was observed in whole group, it did not reach statistical significance ($p = 0.077$). Nevertheless, a paired t -test showed a significant increase in RT, AS and AS + RT for this parameter (Table 2 and Figure 1).

In addition, we found a significant treatment effect for total vitamin E (α - + γ -tocopherol), even when gender was used as covariate ($p \leq 0.01$). The LSD-multiple comparison post-hoc test showed that variations for total, α - and γ -tocopherol in placebo and RT groups were different from AS and AS + RT groups (Figures 2, 3 and 4). Moreover, a paired t -test showed that α -tocopherol decreases in placebo and increase significantly in AS and AS + RT. By contrary, γ -tocopherol decreases significantly in RT, AS and AS + RT. Finally, the γ -/ α -tocopherol ratio showed a significant treatment

effect, even when gender was used as covariate ($p \leq 0.01$). The LSD-multiple comparison post-hoc test showed that variations for γ -/ α -tocopherol ratio in placebo and RT groups were different from AS and AS + RT groups. Moreover, a paired *t*-test showed that there was a significant decrease in RT, AS and AS + RT.

No treatment effect was noted on TAS, RAS, MDA and F₂-isoprostanes, even if some differences were found by paired *t*-test (Table 2).

Effects on body composition and biochemical parameters:

For physical and biochemical parameters, total and abdominal fat mass (FM), appendicular fat-free mass (FFM), muscle mass, total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides were similar for all groups at baseline. However, visceral FM and HDL-cholesterol were different between RT and AS group (Table 3).

A significant treatment effect was found for appendicular FFM and muscle mass, even when gender was used as covariate ($p \leq 0.01$). Moreover, a paired *t*-test showed that there was a significant increase of appendicular FFM in RT and AS + RT and a significant decrease of muscle mass in AS. Finally, a paired *t*-test used for each group showed that there was significant increase from baseline in placebo group for total and abdominal FM expressed in kilogram or in percentage (Table 3).

In addition, a significant treatment effect was revealed on appendicular MMI and on arm FFM, even when gender was used as covariate ($p \leq 0.01$ and $p \leq 0.05$, respectively). Finally, no difference was found on nutritional characteristics of interest at baseline and after intervention (data not show).

DISCUSSION

Oxidative stress is believed to be an important factor in aging process and many age-associated degenerative diseases. Therefore, reducing oxidative stress conditions might be an efficient strategy in the prevention of age-related diseases. The focus of this study was to determine the impact of combination of AS and RT on antioxidant and prooxidant profile and thereafter on body composition and biochemical parameters in healthy old population.

Plasma vitamin C was under the normal concentration range at baseline for all groups ($20.80 \pm 14.41 \mu\text{M}$) (Khaw et al., 2008), despite a high intake of vitamin C exceeding the dietary reference intake (152.2 ± 82.6 vs 75-90 mg) (Health Canada, 2006). Therefore, this low plasma concentration of vitamin C could be explained by a poor intestinal absorption (Groff, Gropper, & Hunt, 1995). After intervention, for the supplemented groups, there was a significant increase of vitamin C to reach plasma concentrations in the normal range (from 23.43 ± 14.40 to $49.66 \pm 23.83 \mu\text{M}$). Moreover, it is interesting to note that this final plasma vitamin C concentration was equivalent compared to others studies in old population with the same daily dose of vitamin C (Rizzo et al., 2008; Chappell et al., 2002). Nevertheless, even plasma concentration was doubled by AS, it is surprising that plasma vitamin C concentration was not more important given the high dose. This strengthens the possible limited or impaired intestinal absorption of this compound in our studied groups. Finally, a significant increase in plasma vitamin C concentration was noted in RT group (from

14.93 ± 12.58 to 29.00 ± 11.31 μM; $p \leq 0.05$ by paired *t*-test): a specific effect to the RT was likely, like angiogenesis.

Vitamins E and C are important plasma and cellular antioxidants. α -tocopherol is the major lipophilic antioxidant acting as a chain breaking antioxidant. Several studies have shown a synergy between these two molecules (α -tocopherol and vitamin C) in the regulation of oxidative stress. At baseline, plasma α - and γ -tocopherol concentrations were in the normal range for all groups (27.78 ± 5.50 and 3.21 ± 1.23 μM, respectively) (Morrissey & Sheehy, 1999; Lykkesfeldt et al., 2000). After intervention, for the supplemented groups, there was a significant increase of α -tocopherol from 27.75 ± 6.29 μM to reach plasma concentrations of 41.21 ± 11.74 μM. As dietary intake remained unchanged (data not shown), the increase of plasma α -tocopherol content was attributed particularly to AS. By contrast, the plasma γ -tocopherol decrease significantly for the intervention groups from 3.20 ± 1.25 to 1.84 ± 1.26 μM ($p \leq 0.01$). Moreover, there was a significant difference between RT group and supplemented groups on γ -tocopherol (from 3.57 ± 1.47 to 2.97 ± 1.28 μM compared to 2.96 ± 1.04 to 1.12 ± 0.52 μM, respectively). Overall, during the intervention, while in the placebo group, plasma vitamin E concentration decreased significantly (from 31.27 ± 5.39 to 28.94 ± 5.91 μM, $p \leq 0.05$ by paired *t*-test), the supplemented groups increased significantly (from 30.91 ± 6.42 to 42.48 ± 11.86 μM, $p \leq 0.05$ by paired *t*-test). Similar results, a decrease of plasma γ -tocopherol during a high intake of α -tocopherol, were obtained by Handelma et al. and Baker et al. (Handelman, Machlin, Fitch, Weiter, & Dratz, 1985; Baker et al., 1986). This fact has been attributed both to competition effect between α - and γ -tocopherol for the intestinal receptor (Baker et al., 1986) and to an increase of hepatic turnover of γ -tocopherol under a high intake of α -tocopherol

(Morinobu, Yoshikawa, Hamamura, & Tamai, 2003). Besides, the plasma γ -tocopherol content as well as the γ -tocopherol / α -tocopherol ratio has been demonstrated as a possible marker of nutrition-related risk (Bates, Mishra, & Prentice, 2004). Nevertheless, there is significant interindividual variability in vitamin E (α - and γ -tocopherol) absorption, which may be determined by intrinsic differences in the expression and activity of intestinal vitamin E-receptor.

TAS values for our subjects were around 1.12 ± 0.10 mM Trolox equivalent, which are low compared to normal value as determined by Miller and by Sung et al. (1.31 to 1.58 mM Trolox equivalent) (Miller, 1998; Sung et al., 2000). TAS values were still low even when corrected as a function of plasma albumin and uric acid, which is defined as RAS. The values of calculated RAS were around 0.37 ± 0.09 mM Trolox equivalent, which is very low when compared to those obtained by Miller and by Sfrant-Cornateanu et al., 0.45 and 0.92 mM Trolox equivalent respectively (Miller, 1998; Sfrant-Cornateanu et al., 2008). Thus, several studies have shown a decrease in TAS during aging and gender-associated differences, with higher values for men compared to women, which is in accordance with our results (data not show). After interventions, no significant variation was found, either for TAS or RAS.

For MDA measurement, mean value was 1.37 ± 0.37 μ M, which in the normal range for healthy subjects (Caruso, Rubbo, Vaino, & Cacciapuoti, 2009). After interventions, there was no significant variation whoever the group, even if all groups reported decrease in concentration which may be attributed to an absence of oxidative stress condition. The results were confirmed with the measurement of urinary F_2 -isoprostanes, and particularly 8-iso-prostaglandin $F_{2\alpha}$ (Roberts & Morrow, 2000).

Even if improvement of antioxidant-prooxidant profile seems limited, it is interesting to evaluate its impact on body composition. Following the idea that RT induces oxidative stress and damage, which may prevent adaptations on body composition, AS should allow a reduction on oxidative stress and damage, promoting adaptations associated with RT. While the RT group has reported only one change on body composition (appendicular FFM), the synergy between the 2 interventions improved body composition at multiple levels. Indeed, besides FFM gain related in Labonté et al., we can note significant changes on appendicular FFM (Labonté et al., 2008). Despite a similar level of antioxidant-prooxidant balance between RT groups before and after intervention, only combined intervention group reported significant changes in body composition: AS seemed to have important effect to explain these beneficial modifications. Moreover, AS does not seem to avoid some of the changes in body composition, especially the decline in muscle mass. Finally, while significant differences were noted in placebo group for FM variables (total FM in kilogram and in percentage; abdominal FM in kilogram and in percentage), and it could be interpreted like normal evolution of aging on 6 months, interventions allowed to maintain these deleterious gain. Because a gain of FM, even limited, represent an increase risk factor to develop some pathologies (CVD, type 2 diabetes, obesity...) (Trirogoff, Shintani, Himmelfarb, & Ikizler, 2007; Cartwright, Tchkonja, & Kirkland, 2007), it is particularly important to protect against a FM gain by these interventions.

The lack of significant treatment effect may be due to the small sample size of groups in the study, which could have prevented statistical significance from being reached. Some limits of the study should be addressed. Because participants had relatively normal

metabolic profiles and antioxidant-prooxidant status, it is difficult to observe some beneficial effect of our interventions on biochemical parameters.

In conclusion, our results demonstrated that AS combined with RT provides improvements in antioxidants plasmatic concentration that are know to influence favourably prooxidant profile in old population. Nevertheless, these interventions have no beneficial effect on prooxidant profil. These antioxidant variations could be responsible of the body composition improvement observed for FFM and FM variables. To our knowledge, this is the first study to examine the combination of these interventions in old population. Nonetheless, further studies with more subjects are necessary to rise our statistical power of our finding and to propose interventions be able to obtain beneficial action of exercise training all the time.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank all subjects who have participated in this study and Martine Fisch (R.N.) for her precious assistance.

This study was funded by the Canadian Diabetes Association. Vitamin E and placebos were graciously supplied by Arkopharma, Ltd. (Carros, France). AK received a salary grant from the FRSQ and IJD from the Canadian Institute of Health Research. FB received the D. Menzies bursary.

The authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this journal.

Sénéchal M, Bouchard DR: data collection.

Tessier D: study concept and design, supervision of data collection.

REFERENCES

1. Agarwal, R., & Chase, S. D. (2002). Rapid, fluorimetric-liquid chromatographic determination of malondialdehyde in biological samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 775(1), 121-6.
2. Amuna, P., & Zotor, F. B. (2008). Epidemiological and nutrition transition in developing countries: impact on human health and development. *Proc Nutr Soc*, 67(1), 82-90.
3. Baker, H., Handelman, G. J., Short, S., Machlin, L. J., Bhagavan, H. N., Dratz, E. A. et al. (1986). Comparison of plasma alpha and gamma tocopherol levels following chronic oral administration of either all-rac-alpha-tocopheryl acetate or RRR-alpha-tocopheryl acetate in normal adult male subjects. *Am J Clin Nutr*, 43(3), 382-7.
4. Bates, C. J., Mishra, G. D., & Prentice, A. (2004). Gamma-tocopherol as a possible marker for nutrition-related risk: results from four National Diet and Nutrition Surveys in Britain. *Br J Nutr*, 92(1), 137-50.
5. Bloomer, R. J., & Goldfarb, A. H. (2004). Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. *Can J Appl Physiol*, 29(3), 245-63.
6. Bobeuf, F., Labonté, M., Khalil, A., & Dionne, I. J. (2009). Effects of resistance training combined with antioxidant supplementation on fat-free mass and

insulin sensitivity in healthy elderly subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*, in press.

7. Bode, A. M., & Rose, R. C. (1999). Analysis of water-soluble antioxidants by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Methods Enzymol*, 299, 77-83.
8. Bonnefoy, M., Draï, J., & Kostka, T. (2002). [Antioxidants to slow aging, facts and perspectives]. *Presse Med*, 31(25), 1174-84.
9. Carter, P. (1970). Ultramicroestimation of human serum albumin: binding of the cationic dye, 5,5'-dibromo-o-cresolsulfonphthalein. *Microchem J*, 15, 531-539.
10. Cartwright, M. J., Tchkonja, T., & Kirkland, J. L. (2007). Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp Gerontol*, 42(6), 463-71.
11. Caruso, S., Rubbo, E., Vaino, P., & Cacciapuoti, E. *MDA normal values determination with HPLC method*. Web site: URL http://www.aipacmem.it/patologo_clinico/3_2006/caruso.pdf
12. Chappell, L. C., Seed, P. T., Kelly, F. J., Briley, A., Hunt, B. J., Charnock-Jones, D. S. et al. (2002). Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol*, 187(3), 777-84.
13. Di Meo, S., & Venditti, P. (2001). Mitochondria in exercise-induced oxidative

stress. *Biol Signals Recept*, 10(1-2), 125-40.

14. Fuller, C. J., & Jialal, I. (1994). Effects of antioxidants and fatty acids on low-density-lipoprotein oxidation. *Am J Clin Nutr*, 60(6 Suppl), 1010S-1013S.
15. Gianni, P., Jan, K. J., Douglas, M. J., Stuart, P. M., & Tarnopolsky, M. A. (2004). Oxidative stress and the mitochondrial theory of aging in human skeletal muscle. *Exp Gerontol*, 39(9), 1391-400.
16. Goldfarb, A. H., McIntosh, M. K., Boyer, B. T., & Fatouros, J. (1994). Vitamin E effects on indexes of lipid peroxidation in muscle from DHEA-treated and exercised rats. *J Appl Physiol*, 76(4), 1630-5.
17. Gomez-Cabrera, M. C., Domenech, E., & Vina, J. (2008). Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med*, 44(2), 126-31.
18. Groff, J. L. , Gropper, S. S., & Hunt, S. M. (1995). The Water Soluble Vitamins. *Advanced Nutrition and Human Metabolism* (West Publishing Company ed., pp. 222-237). Minneapolis.
19. Gustafsson, T., & Kraus, W. E. (2001). Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Front Biosci*, 6, D75-89.
20. Handelman, G. J., Machlin, L. J., Fitch, K., Weiter, J. J., & Dratz, E. A. (1985). Oral alpha-tocopherol supplements decrease plasma gamma-tocopherol levels in humans. *J Nutr*, 115(6), 807-13.

21. Harman, D. (2003). The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal*, 5(5), 557-61.
22. Health Canada. (2006). *Dietary Reference Intakes: Reference Values for Vitamins*.
Web site: URL http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/table/ref_vitam_tbl-eng.php
23. Hill, S., Box, W., & DiSilvestro, R. A. (2004). Moderate intensity resistance exercise, plus or minus soy intake: effects on serum lipid peroxides in young adult males. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 14(2), 125-32.
24. Ji, L. L. (1995). Exercise and oxidative stress: role of the cellular antioxidant systems. *Exerc Sport Sci Rev*, 23, 135-66.
25. Kalckar, H.M. (1947). Differential spectrophotometry of purine compounds by means of specific enzymes. *J Biol Chem*, 167, 429-443.
26. Kaneto, H., Katakami, N., Kawamori, D., Miyatsuka, T., Sakamoto, K., Matsuoka, T. A. et al. (2007). Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes. *Antioxid Redox Signal*, 9(3), 355-66.
27. Khalil, A., Jay-Gerin, J. P., & Fulop, T. Jr. (1998). Age-related increased susceptibility of high-density lipoproteins (HDL) to in vitro oxidation induced by gamma-radiolysis of water. *FEBS Lett*, 435(2-3), 153-8.
28. Khaw, K. T., Wareham, N., Bingham, S., Welch, A., Luben, R., & Day, N. (2008). Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med*, 5(1), e12.

29. Kingwell, B. A. (2000). Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J*, *14*(12), 1685-96.
30. Labonté, M., Bobeuf, F., Bouchard, D. R., Sénéchal, M., Tessier, D., Khalil, A. et al. (2008). Effects of antioxidant supplements combined with resistance exercise on gains in fat-free mass in healthy elderly subjects: a pilot study. *J Am Geriatr Soc*, *56*(9), 1766-1768.
31. Louderback, A., Measley, E.H., & Taylor, N.A. (1968). A new dyedye-binding technic using bromocresol purple for determination of albumin in serum. *Clin Chem*, *14*, 793-794.
32. Lykkesfeldt, J., Christen, S., Wallock, L. M., Chang, H. H., Jacob, R. A., & Ames, B. N. (2000). Ascorbate is depleted by smoking and repleted by moderate supplementation: a study in male smokers and nonsmokers with matched dietary antioxidant intakes. *Am J Clin Nutr*, *71*(2), 530-6.
33. McArdle, A., & Jackson, M. J. (2000). Exercise, oxidative stress and ageing. *J Anat*, *197 Pt 4*, 539-41.
34. Miller, N. J. (1998). Nonvitamin plasma antioxidants. *Methods Mol Biol*, *108*, 285-97.
35. Miller, N. J., Johnston, J. D., Collis, C. S., & Rice-Evans, C. (1997). Serum total antioxidant activity after myocardial infarction. *Ann Clin Biochem*, *34 (Pt 1)*, 85-90.

36. Morinobu, T., Yoshikawa, S., Hamamura, K., & Tamai, H. (2003). Measurement of vitamin E metabolites by high-performance liquid chromatography during high-dose administration of alpha-tocopherol. *Eur J Clin Nutr*, 57(3), 410-4.
37. Morrissey, P. A., & Sheehy, P. J. (1999). Optimal nutrition: vitamin E. *Proc Nutr Soc*, 58(2), 459-68.
38. Nelson, J. L., Bernstein, P. S., Schmidt, M. C., Von Tress, M. S., & Askew, E. W. (2003). Dietary modification and moderate antioxidant supplementation differentially affect serum carotenoids, antioxidant levels and markers of oxidative stress in older humans. *J Nutr*, 133(10), 3117-23.
39. Radak, Z., Taylor, A. W., Ohno, H., & Goto, S. (2001). Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exerc Immunol Rev*, 7, 90-107.
40. Rizzo, M. R., Abbatecola, A. M., Barbieri, M., Vietri, M. T., Cioffi, M., Grella, R. et al. (2008). Evidence for anti-inflammatory effects of combined administration of vitamin E and C in older persons with impaired fasting glucose: impact on insulin action. *J Am Coll Nutr*, 27(4), 505-11.
41. Roberts, L. J., & Morrow, J. D. (2000). Measurement of F(2)-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radic Biol Med*, 28(4), 505-13.
42. Sanz, A., Pamplona, R., & Barja, G. (2006). Is the mitochondrial free radical theory of aging intact? *Antioxid Redox Signal*, 8(3-4), 582-99.

43. Sfrent-Cornateanu, R., Mihai, C., Stoian, I., Lixandru, D., Bara, C., & Moldoveanu, E. (2008). Antioxidant defense capacity in scleroderma patients. *Clin Chem Lab Med*, 46(6), 836-41.
44. Strong, K., Mathers, C., Leeder, S., & Beaglehole, R. (2005). Preventing chronic diseases: how many lives can we save? *Lancet*, 366(9496), 1578-82.
45. Sung, H., Nah, J., Chun, S., Park, H., Yang, S. E., & Min, W. K. (2000). In vivo antioxidant effect of green tea. *Eur J Clin Nutr*, 54(7), 527-9.
46. Trirogoff, M. L., Shintani, A., Himmelfarb, J., & Ikizler, T. A. (2007). Body mass index and fat mass are the primary correlates of insulin resistance in nondiabetic stage 3-4 chronic kidney disease patients. *Am J Clin Nutr*, 86(6), 1642-8.
47. Wei, Y. H., Lu, C. Y., Lee, H. C., Pang, C. Y., & Ma, Y. S. (1998). Oxidative damage and mutation to mitochondrial DNA and age-dependent decline of mitochondrial respiratory function. *Ann N Y Acad Sci*, 854, 155-70.
48. Welle, S., Thornton, C., Jozefowicz, R., & Statt, M. (1993). Myofibrillar protein synthesis in young and old men. *Am J Physiol*, 264(5 Pt 1), E693-8.
49. Wouters-Wesseling, W., Wagenaar, L. W., de Groot, L. C., Bindels, J. G., & van Staveren, W. A. (2003). Biochemical antioxidant levels respond to supplementation with an enriched drink in frail elderly people. *J Am Coll Nutr*, 22(3), 232-8.
50. Wu, J. H., Ward, N. C., Indrawan, A. P., Almeida, C. A., Hodgson, J. M.,

Proudfoot, J. M. et al. (2007). Effects of alpha-tocopherol and mixed tocopherol supplementation on markers of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *Clin Chem*, 53(3), 511-9.

51. Yu, B. P., & Chung, H. Y. (2006). Adaptive mechanisms to oxidative stress during aging. *Mech Ageing Dev*, 127(5), 436-43.

TABLES

Table 1: Characteristics of subjects at baseline (Mean ± SD)

Variables	Total (n = 57)			
	Placebo (n = 12)	RT (n = 17)	AS (n = 14)	AS + RT (n = 14)
Women/Men	30/27	9/8	8/6	7/7
Age (yrs)	65.6 ± 3.8	67.0 ± 3.7	64.8 ± 3.8	64.3 ± 3.8
Height (cm)	1.63 ± 0.08	1.63 ± 0.07	1.61 ± 0.10	1.66 ± 0.09
Weight (kg)	70.6 ± 10.8	73.6 ± 10.9	68.0 ± 13.5	72.1 ± 8.8
BMI (kg/m²)	26.2 ± 2.6	27.3 ± 2.7	25.8 ± 2.5	26.1 ± 2.4

RT = Resistance training; AS = Antioxidant supplementation; BMI = Body mass index; SD = Standard deviation

Table 2: Antioxidant and prooxidant parameters of subjects by groups before and after intervention (Mean \pm SD)

Variables	Placebo (n = 12)			RT (n = 17)			AS (n = 14)			AS + RT (n = 14)		
	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months
Vitamin C (μ M)	21.51 \pm 15.58	31.20 \pm 17.47	14.93 \pm 12.58	29.00 \pm 11.31 †	25.88 \pm 15.21 ^b	46.50 \pm 9.10 †	20.97 \pm 13.66	52.81 \pm 32.79 †				
Vitamin E (α - + γ -tocopherol) (μ M) *	31.72 \pm 5.39	28.94 \pm 5.91 ^{cd} †	30.95 \pm 4.41	29.80 \pm 3.74 ^{cd}	29.75 \pm 6.24	42.87 \pm 12.04 †	32.15 \pm 6.63	42.06 \pm 12.13 †				
α -tocopherol (μ M) *	28.46 \pm 5.21	25.95 \pm 5.76 ^{cd} †	27.37 \pm 4.45	26.82 \pm 4.18 ^{cd}	26.89 \pm 6.21	41.80 \pm 12.27 †	28.60 \pm 6.48	40.62 \pm 11.62 †				
γ -tocopherol (μ M) *	3.26 \pm 1.23	2.98 \pm 0.94 ^{cd}	3.57 \pm 1.47	2.97 \pm 1.28 ^{cd} †	2.86 \pm 1.22	1.06 \pm 0.66 †	3.07 \pm 0.86	1.19 \pm 0.33 †				
γ/α -tocopherol ratio	0.117 \pm 0.041	0.120 \pm 0.043 ^{cd}	0.135 \pm 0.060	0.116 \pm 0.058 ^{cd} †	0.115 \pm 0.077	0.029 \pm 0.027 †	0.110 \pm 0.040	0.031 \pm 0.011 †				
TAS (mM)	1.09 \pm 0.06	1.11 \pm 0.08	1.11 \pm 0.10	1.09 \pm 0.07	1.14 \pm 0.12	1.11 \pm 0.07	1.12 \pm 0.11	1.12 \pm 0.09				
RAS (μ M)	349.9 \pm 57.3	363.5 \pm 74.0	353.7 \pm 121.3	345.8 \pm 120.5 ^c	412.3 \pm 104.9	422.8 \pm 82.0	369.6 \pm 81.1	400.1 \pm 75.1				
MDA (μ M) †	1.41 \pm 0.34	1.29 \pm 0.26	1.34 \pm 0.51	1.23 \pm 0.33	1.34 \pm 0.29	1.14 \pm 0.23 †	1.39 \pm 0.24	1.22 \pm 0.21				
F ₂ -isoprostanes (nmol /mmol creatinine)	0.14 \pm 0.08	0.21 \pm 0.06 †	0.22 \pm 0.31	0.19 \pm 0.07	0.13 \pm 0.09	0.18 \pm 0.05	0.13 \pm 0.06	0.18 \pm 0.07 †				

^a $p \leq 0.05$ different from group 1

^b $p \leq 0.05$ different from group 2

^c $p \leq 0.05$ different from group 3

^d $p \leq 0.05$ different from group 4

* Significant treatment effect, corrected for gender; $P \leq 0.01$.

† Significantly different from baseline by paired *t*-test; $P \leq 0.05$.

RT = Resistance training; AS = Antioxidant supplementation; TAS = Total antioxidant status; RAS = Residual antioxidant status;

MDA = Malondialdehyde; SD = Standard deviation

Table 3: Physical and biochemical characteristics of subjects by groups before and after intervention (Mean \pm SD)

Variables	Placebo (n = 12)			RT (n = 17)			AS (n = 14)			AS + RT (n = 14)		
	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months
Total FM (kg)	18.9 \pm 6.6	19.5 \pm 6.8 †	23.5 \pm 6.8	23.6 \pm 7.5	21.3 \pm 6.4	21.7 \pm 5.7	22.2 \pm 8.0	21.7 \pm 7.9	22.2 \pm 8.0	21.7 \pm 5.7	22.2 \pm 8.0	21.7 \pm 7.9
Abdominal FM (kg) †	9.3 \pm 3.7	10.1 \pm 4.0 †	12.3 \pm 4.2 ^a	12.6 \pm 4.8	10.0 \pm 3.3	10.3 \pm 3.0	10.6 \pm 3.6	10.6 \pm 3.8	10.6 \pm 3.6	10.3 \pm 3.0	10.6 \pm 3.6	10.6 \pm 3.8
Total FM (%)	29.3 \pm 9.9	30.1 \pm 10.0 †	33.6 \pm 9.3	33.4 \pm 9.6	32.8 \pm 8.6	33.2 \pm 7.9	32.9 \pm 12.3	31.9 \pm 12.4	32.9 \pm 12.3	33.2 \pm 7.9	32.9 \pm 12.3	31.9 \pm 12.4
Abdominal FM (%)	30.8 \pm 10.0	32.3 \pm 10.0 †	35.9 \pm 9.3	36.1 \pm 9.8	33.5 \pm 8.1	34.0 \pm 7.0	34.4 \pm 11.1	33.3 \pm 11.6	34.4 \pm 11.1	34.0 \pm 7.0	34.4 \pm 11.1	33.3 \pm 11.6
VFM (cm ²) †	63.3 \pm 21.5	63.5 \pm 21.4	79.6 \pm 23.8	80.0 \pm 23.9	58.5 \pm 25.0 ^b	58.6 \pm 25.1	62.8 \pm 28.5	63.2 \pm 28.6	62.8 \pm 28.5	58.6 \pm 25.1	62.8 \pm 28.5	63.2 \pm 28.6
Appendicular FFM (kg)	21.5 \pm 4.9	21.3 \pm 5.4	21.8 \pm 5.2	22.1 \pm 5.4 †	20.8 \pm 6.2	20.7 \pm 6.1	22.1 \pm 6.5	22.6 \pm 6.7 †	22.1 \pm 6.5	20.7 \pm 6.1	22.1 \pm 6.5	22.6 \pm 6.7 †
FFM / FM ratio	2.8 \pm 1.3	2.6 \pm 1.3	2.2 \pm 1.0	2.3 \pm 1.3	2.2 \pm 0.9	2.1 \pm 0.7	2.6 \pm 1.9	2.8 \pm 2.3	2.6 \pm 1.9	2.1 \pm 0.7	2.6 \pm 1.9	2.8 \pm 2.3
Muscle mass (kg) *	30.2 \pm 9.4	27.9 \pm 8.3	27.8 \pm 8.0	29.6 \pm 8.1	30.7 \pm 13.5	26.0 \pm 8.1 †	29.8 \pm 10.1	30.0 \pm 10.4	29.8 \pm 10.1	26.0 \pm 8.1 †	29.8 \pm 10.1	30.0 \pm 10.4
Cholesterol (mM)	5.30 \pm 0.66	5.25 \pm 0.85	5.28 \pm 0.83	5.22 \pm 0.68	5.09 \pm 1.16	5.11 \pm 1.08	5.17 \pm 0.86	5.18 \pm 0.61	5.17 \pm 0.86	5.11 \pm 1.08	5.17 \pm 0.86	5.18 \pm 0.61
HDL-C (mM)	1.50 \pm 0.50	1.40 \pm 0.45	1.29 \pm 0.25	1.35 \pm 0.22	1.59 \pm 0.31 ^b	1.52 \pm 0.31	1.47 \pm 0.38	1.42 \pm 0.36	1.47 \pm 0.38	1.52 \pm 0.31	1.47 \pm 0.38	1.42 \pm 0.36
LDL-C (mM)	3.20 \pm 0.73	3.28 \pm 0.82	3.37 \pm 0.77	3.31 \pm 0.62	2.95 \pm 1.06	3.01 \pm 1.07	3.08 \pm 0.76	3.18 \pm 0.49	3.08 \pm 0.76	3.01 \pm 1.07	3.08 \pm 0.76	3.18 \pm 0.49
Triglycerides (mM)	1.30 \pm 0.43	1.28 \pm 0.46	1.37 \pm 0.61	1.30 \pm 0.45	1.19 \pm 0.52	1.25 \pm 0.51	1.33 \pm 0.72	1.26 \pm 0.56	1.33 \pm 0.72	1.25 \pm 0.51	1.33 \pm 0.72	1.26 \pm 0.56

*

^a $p \leq 0.05$ different from group 1

^b $p \leq 0.05$ different from group 2

^c $p \leq 0.05$ different from group 3

^d $p \leq 0.05$ different from group 4

* Significant treatment effect, corrected for gender; $P \leq 0.01$.

† Significantly different from baseline by paired *t*-test; $P \leq 0.05$.

RT = Resistance training; AS = Antioxidant supplementation; FM = Fat mass; VFM = Visceral fat mass; FFM = Fat-free mass; MMI = Muscle mass index; HDL-C = High density lipoprotein - Cholesterol; LDL-C = Low density lipoprotein - Cholesterol; SD = Standard deviation

FIGURES

Figure 1: Plasma vitamin C variation of subjects by groups before and after intervention (Mean \pm SEM)

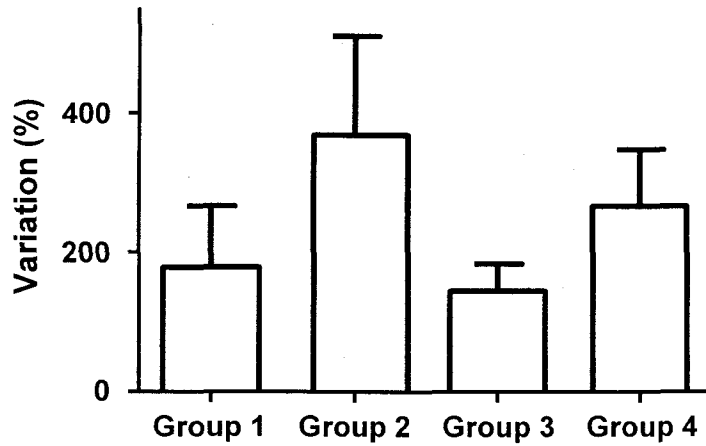


Figure 2: Plasma total vitamin E variation of subjects by groups before and after intervention (Mean \pm SEM)

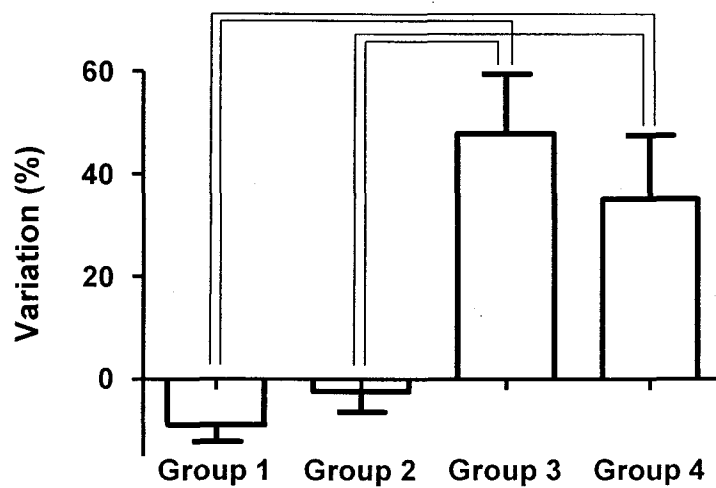


Figure 3: Plasma vitamin E alpha variation of subjects by groups before and after intervention (Mean \pm SEM)

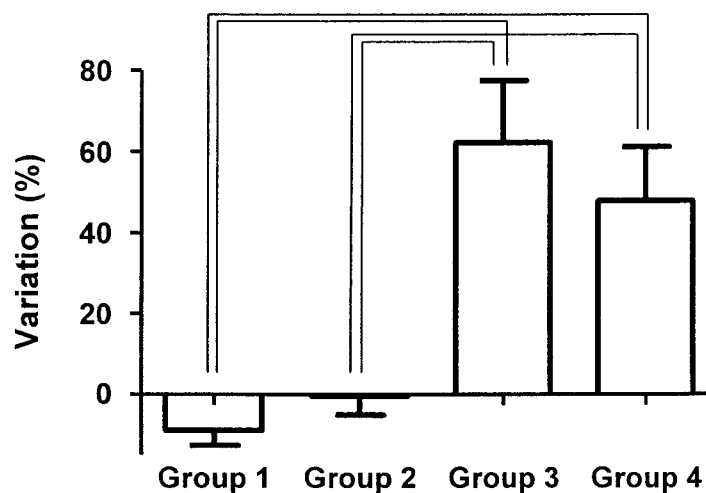
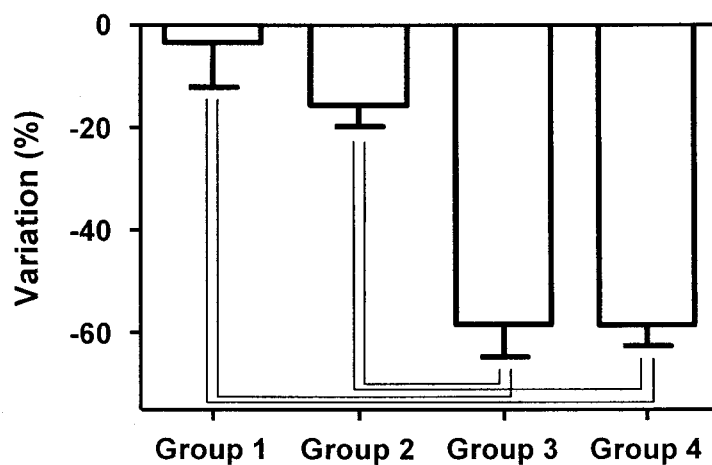


Figure 4: Plasma vitamin E gamma variation of subjects by groups before and after intervention (Mean \pm SEM)



ARTICLE 2

EFFECTS OF RESISTANCE TRAINING COMBINED WITH ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION ON FAT-FREE MASS AND INSULIN SENSITIVITY IN HEALTHY ELDERLY SUBJECTS.

Auteurs :

Florian Bobeuf, Mélissa Labonté, Abdelouahed Khalil and Isabelle J Dionne

Résumé :

L'objectif de cette étude était de vérifier l'effet de l'entraînement contre résistance et de la supplémentation en antioxydants sur la masse maigre et la sensibilité à l'insuline. Les résultats montrent que 6 mois d'entraînement contre résistance combinée à la supplémentation antioxydante a augmenté significativement la masse maigre sans amélioration significative concomitante de la sensibilité à l'insuline chez des personnes âgées.

Publication :

Article sous presse dans Diabetes Research and Clinical Practice (2009).

EFFECTS OF RESISTANCE TRAINING COMBINED WITH ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION ON FAT-FREE MASS AND INSULIN SENSITIVITY IN HEALTHY ELDERLY SUBJECTS.

Florian Bobeuf, M.Sc^{1,2}, MéliSSa Labonté, M.Sc^{1,3}, Abdelouahed Khalil, Ph.D^{1,2}, Isabelle J Dionne, Ph.D^{1,3}

¹ Research Centre on Aging, ² Department of Medicine, Service of Geriatrics, Faculty of Medicine, ³ Faculty of Physical Education and Sport, University of Sherbrooke, Sherbrooke, QC, Canada.

Running title: Resistance training in elderly

Corresponding author: Isabelle Dionne, Ph.D. Research Centre on Aging, 1036, rue Belvédère Sud, Sherbrooke (Québec) Canada, J1H 4C4. Tel.: (819) 821-1170 #45671. Fax: (819) 829-7141. Isabelle.Dionne@USherbrooke.ca

Word count: 913

Number of table: 1

Grant support: This study was funded by the Canadian Diabetes Association.

ABSTRACT (49 words)

The aim of this study was to verify the effect of resistance training and antioxidant supplementation on fat-free mass (FFM) and insulin sensitivity (IS). The results demonstrate that 6 months of resistance training combined with antioxidant supplementation significantly increased FFM without concomitant significant improvement in IS in older adults.

Key words: resistance exercise, insulin sensitivity, fat-free mass

INTRODUCTION

While the effects of exercise and/or antioxidant supplements on fat-free mass (FFM) and insulin sensitivity (IS) seems well established in young individuals ^{1,2}, some controversies remain in the elderly ³⁻⁷. However, among those having reported potential beneficial effects of training on FFM and/or IS and antioxidant supplementation on IS ⁸⁻¹¹, no one studied the effect of combining these interventions in older men and women in order to evaluate the effect of FFM on IS. Because the loss of FFM implies metabolic adaptations that are susceptible to lead to a high prevalence of insulin resistance ¹², a gain of FFM is generally believed to promote IS although no scientific literature actually supports this assumption. The purpose of this study was thus to investigate whether resistance training (RT) combined with antioxidant supplementation (AS) produces a gain in FFM, translating into improvements in IS in older men and women.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Forty-eight older men (n=23) and women (n=25) (aged 65.5 ± 3.7 years) were recruited to participate in a double-blind controlled study and were randomly assigned to one of four groups: 1- placebo, 2- placebo + RT, 3- AS and 4- RT + AS. Subjects had to be physically healthy and not use antioxidant supplements or medication influencing metabolism. The ethics committee of the Sherbrooke Geriatrics University Institute approved the study.

At baseline and after 6 months of intervention, subjects were submitted to metabolic testing, including body composition (dual-energy x-ray absorptiometry; FFM excluding bone mass), dietary intake (3-day food record) and IS evaluated by intravenous glucose tolerance test (IVGTT) using the MinMod software (the higher the value, the more

important is IS). The RT program consisted of three sessions per week of seven different resistance exercises (3x8 repetitions at 80% of one-repetition maximum for all exercises, monthly adapted) and abdominal exercises (3x20 repetitions) were also included. AS consisted in 600 mg/day of vitamin E (dl- α -tocopherol) and 1000 mg/day of vitamin C (ascorbic acid) or a placebo. These daily doses have been shown to beneficially alter the oxidative profile of physically active adults¹³. Compliance was assured by the investigators both for the exercise (number of conducted practices) and antioxidant or placebo treatment (number of returned capsules and measures of plasma vitamin C and E concentrations). A one-way ANOVA was performed to assess differences between groups at baseline. Repeated-measure ANOVAs were used to examine the treatment effect on all variables when adjusting for gender. Paired *t*-tests were used to examine difference between baseline and post-intervention measurements in each group. Pearson correlations were used to assess the relation between FFM and IS. All analyses were performed with the SPSS software version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Data are presented as mean \pm standard deviation.

RESULTS AND DISCUSSION

As shown in Table 1, groups were similar at baseline for all variables and IS was normal for the whole sample. We found a significant treatment effect for FFM and plasma vitamin E ($p \leq 0.01$). A paired *t*-test showed that there was only a significant increase in FFM in the RT + AS group; nevertheless, although an increase in IS was observed in the RT + AS group, it did not reach statistical significance ($p = 0.105$). In addition, although an increase in plasma vitamin E was observed in the RT + AS group, it did not reach

statistical significance ($p = 0.08$). Finally, no significant relevant difference was noted for dietary intake.

Table 1

These preliminary findings show that FFM improvements produced no significant effect on IS, which is in contradiction with the general belief that IS is largely dependent of FFM in older adults. These results support the idea to redefine the relation that exists between these 2 variables since other mechanisms than FFM per se could be involved to improve IS following RT in older adults. Another possibility is that RT does not solicit glycogen reserves to a significant extent. Contrary to one session of aerobic training that improves IS by the depletion of glycogen reserves, no such depletion occur with RT.

As expected, AS alone had no effect on FFM, although previous studies showed significant effects on IS in middle aged adults (900 mg/day of dl- α -tocopherol- for 4 months) ¹¹. It is possible that the doses of vitamins C and E were not optimal to induce significant change in IS for the studied population. Others factors may explain this absence of effect: a condition of oxidative damage, limited antioxidant synergy or a good IS at baseline. Nevertheless, AS was well tolerated.

Finally, a 6-month RT program had no significant effect on FFM while a 6-month RT program combined with AS in healthy older individuals produced a significant impact on FFM gains ¹⁴, supporting that AS enables RT to induce greater gains in FFM. In this sense, AS likely reduced damages and/or increased protein synthesis induced by muscle contraction associated with high-intensity RT ¹⁵.

This study was limited by a small sample size and the subjects' good health, rendering more difficult to induce significant changes in IS. Lastly, we did not measure protein oxidation. Nevertheless, to overcome these limits, we used a strong research design and a well-controlled intervention.

CONCLUSIONS

Our results demonstrate that 6 months of AS combined with RT significantly increases FFM without concomitant significant improvement in IS in healthy older adults. To our knowledge, this is the first study to examine the effect of FFM gains on IS. We believe this deserves to be further examined in pre-diabetic or diabetic individuals.

REFERENCES

1. Moore DR, Del Bel NC, Nizi KI, Hartman JW, Tang JE, Armstrong D, Phillips SM: Resistance training reduces fasted- and fed-state leucine turnover and increases dietary nitrogen retention in previously untrained young men. *J Nutr* 137:985-91, 2007
2. Wright D, Sutherland L: Antioxidant supplementation in the treatment of skeletal muscle insulin resistance: potential mechanisms and clinical relevance. *Appl Physiol Nutr Metab* 33:21-31, 2008
3. Dionne IJ, Melancon MO, Brochu M, Ades PA, Poelhman ET: Age-related differences in metabolic adaptations following resistance training in women. *Exp*

Gerontol 39:133-8, 2004

4. Toth MJ, Beckett T, Poehlman ET: Physical activity and the progressive change in body composition with aging: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 31:S590-6, 1999
5. Rudich A, Kozlovsky N, Potashnik R, Bashan N: Oxidant stress reduces insulin responsiveness in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol* 272:E935-40, 1997
6. Paolisso G, D'Amore A, Di Maro G, Galzerano D, Tesauro P, Varricchio M, D'Onofrio F: Evidence for a relationship between free radicals and insulin action in the elderly. *Metabolism* 42:659-63, 1993
7. Paolisso G, D'Amore A, Balbi V, Volpe C, Galzerano D, Giugliano D, Sgambato S, Varricchio M, D'Onofrio F: Plasma vitamin C affects glucose homeostasis in healthy subjects and in non-insulin-dependent diabetics. *Am J Physiol* 266:E261-8, 1994
8. Dela F, Kjaer M: Resistance training, insulin sensitivity and muscle function in the elderly. *Essays Biochem* 42:75-88, 2006
9. Pereira LO, Lancha AH Jr: Effect of insulin and contraction up on glucose transport in skeletal muscle. *Prog Biophys Mol Biol* 84:1-27, 2004
10. Ceriello A: Oxidative stress and glycemic regulation. *Metabolism* 49:27-9, 2000
11. Paolisso G, D'Amore A, Giugliano D, Ceriello A, Varricchio M, D'Onofrio F: Pharmacologic doses of vitamin E improve insulin action in healthy subjects and

- non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr* 57:650-6, 1993
12. Karakelides H, Nair KS: Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Curr Top Dev Biol* 68:123-48, 2005
 13. Goldfarb AH, McKenzie MJ, Bloomer RJ: Gender comparisons of exercise-induced oxidative stress: influence of antioxidant supplementation. *Appl Physiol Nutr Metab* 32:1124-31, 2007
 14. Labonté M , Bobeuf F, Bouchard DR, Sénéchal M, Tessier D, Khalil A, Dionne IJ: Effects of antioxidant supplements combined with resistance exercise on gains in fat-free mass in healthy elderly subjects: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 56:1766-1768, 2008
 15. Ji LL: Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress? *Ann N Y Acad Sci* 928:236-47, 2001

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all participants to the study and Martine Fisch (R.N.) for her precious assistance. Vitamin E and placebo capsules were graciously supplied by Arkopharma, Ltd (Carros, France). IJD detained a salary grant from the Canadian Institute of Health Research and AK from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec.

DISCLOSURE

Conflict of interest: none.

Table 1. Subject Characteristics, Body Composition and Biochemical Parameters Before and After the Interventions

Variables (mean ± SD)	Placebo (n=12)			RT (n=13)			AS (n=11)			RT+AS (n=12)		
	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months	Baseline	6 months
Age (yrs)	66.3 ± 3.7		65.9 ± 3.2		65.3 ± 4.2		64.5 ± 4.1					
Women/men	6/6		7/6		7/4		5/7					
Weight (kg)	67.7 ± 9.1	68.0 ± 9.8	72.2 ± 11.9	72.0 ± 12.0	66.4 ± 14.3	67.2 ± 14.8	72.6 ± 9.3	73.1 ± 10.2				
FFM (kg) *	45.8 ± 9.7	45.6 ± 9.8	46.7 ± 10.9	46.7 ± 10.3	42.6 ± 11.1	42.8 ± 11.5	48.1 ± 11.7	49.6 ± 12.6 †				
FFM (%)	70.6 ± 9.9	69.8 ± 10.0 †	67.5 ± 9.5	67.8 ± 10.0	66.9 ± 8.6	66.5 ± 7.9	69.1 ± 11.9	70.2 ± 12.1				
FM (%)	29.3 ± 9.9	30.1 ± 10.0 †	32.4 ± 9.5	32.1 ± 10.0	33.0 ± 8.6	33.4 ± 7.9	30.8 ± 11.9	29.7 ± 12.1				
IS (Minmod)	1.6 ± 1.0	1.1 ± 0.7	1.5 ± 0.7	2.0 ± 1.7	2.3 ± 1.7	2.3 ± 1.7	1.4 ± 0.8	2.5 ± 2.1				
Plasma glucose (mM)	4.9 ± 0.2	4.8 ± 0.3	4.7 ± 0.3	4.8 ± 0.6	4.7 ± 0.3	4.6 ± 0.5	4.9 ± 0.4	4.9 ± 0.5				
Plasma insulin (pM)	55.0 ± 25.2	61.0 ± 22.5	58.1 ± 22.7	76.5 ± 53.9	47.7 ± 15.3	55.3 ± 17.4	51.2 ± 36.5	64.0 ± 19.5				
Cholesterol (mM)	5.3 ± 0.6	5.2 ± 0.8	5.2 ± 0.9	5.1 ± 0.8	5.0 ± 1.2	5.0 ± 1.0	5.1 ± 0.9	5.1 ± 0.6				
HDL (mM)	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.2	1.4 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.5 ± 0.2	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.3				

LDL (mM)	3.2 ± 0.7	3.2 ± 0.8	3.3 ± 0.8	3.2 ± 0.7	2.9 ± 1.1	2.9 ± 1.0	3.0 ± 0.8	3.1 ± 0.5
Triglycerides (mM)	1.3 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.6	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.5	1.3 ± 0.7	1.2 ± 0.6
Plasma Vit C (µM)	21.5 ± 15.5	31.2 ± 17.4	16.5 ± 12.7	27.2 ± 12.6	28.3 ± 16.1	47.8 ± 7.6 †	19.2 ± 13.7	48.0 ± 33.1 †
Plasma Vit E (µM) *	31.7 ± 5.3	28.9 ± 5.9 †	30.0 ± 4.1	28.0 ± 3.6	29.5 ± 7.0	40.1 ± 11.0 †	31.5 ± 7.3	38.7 ± 9.6
MDA (µmol/L)	1.41 ± 0.34	1.29 ± 0.26	1.33 ± 0.60	1.22 ± 0.36	1.30 ± 0.31	1.13 ± 0.25	1.39 ± 0.26	1.25 ± 0.18
F ₂ -isoprostanes (nmol /mmol creatinine)	0.14 ± 0.08	0.21 ± 0.06 †	0.24 ± 0.35	0.18 ± 0.07	0.15 ± 0.10	0.19 ± 0.05	0.12 ± 0.07	0.16 ± 0.05

* Significant treatment effect, corrected for gender; $P < 0.01$. † Significantly different from baseline by paired t -test; $P < 0.05$.

RT = Resistance Training; AS = Antioxidant Supplementation; FM = Fat mass; FFM = Fat-free mass; IS = Insulin sensitivity; SD = Standard deviation

ARTICLE 3

FAT MASS THRESHOLD ASSOCIATED WITH A SIGNIFICANT DETERIORATION OF INSULIN SENSITIVITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN.

Auteurs :

Florian Bobeuf, Mylène Aubertin-Leheudre, Christine Lord, Mélissa Labonté, Abdelouahed Khalil, Isabelle J Dionne

Résumé :

L'objectif de l'étude était d'évaluer le niveau de l'obésité qui est associée à une détérioration de la sensibilité à l'insuline. Nous avons montré qu'un pourcentage de masse grasse totale supérieur à 41% est lié à une sensibilité à l'insuline significativement inférieure, suggérant que le maintien de la graisse corporelle en dessous de 41% pourrait être bénéfique pour la sensibilité à l'insuline.

Publication :

Article sous presse dans Diabetes Research and Clinical Practice (2010).

**FAT MASS THRESHOLD ASSOCIATED WITH A SIGNIFICANT
DETERIORATION OF INSULIN SENSITIVITY IN POSTMENOPAUSAL
WOMEN.**

**Florian Bobeuf^{1,3}, Mylène Aubertin-Leheudre^{1,3}, Christine Lord^{1,3}, Mélissa
Labonté^{1,3}, Abdelouahed Khalil^{1,2}, Isabelle J Dionne^{1,3}**

¹ Research Centre on Aging, ² Department of Medicine, Service of Geriatrics, Faculty of
Medicine, ³ Faculty of Physical Education and Sport, University of Sherbrooke,
Sherbrooke, QC, Canada.

Corresponding author: Isabelle Dionne, Ph.D. Research Centre on Aging, 1036, rue
Belvédère Sud, Sherbrooke (Québec) Canada, J1H 4C4. Tel.: (819) 821-1170 #45671.
Fax: (819) 829-7141. Isabelle.Dionne@USherbrooke.ca

Words of main text: 886

Words of abstract: 136

Number of table: 1

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to establish a cut-off value of percentage of fat mass (%FM) at which insulin sensitivity (IS) is significantly altered in sedentary postmenopausal women.

Methods: Ninety-nine women with a mean age of 63.0 ± 6.0 yrs participated in this study. Women were divided in 5 quintiles according to their %FM: 1: $\leq 37\%$ (n=20); 2: 37.1% to 41.3% (n=21); 3: 41.4% to 45.1% (n=19); 4: 45.2% to 46.9% (n=20); 5: $>47\%$ (n=19). FM was measured by DXA. IS was calculated using the QUICKI index.

Results: As expected, IS decreased with the %FM, with statistical differences between groups above and below 41% of FM ($p < 0.05$).

Conclusions: Our results suggest that maintaining a %FM below 41% would minimize the deterioration of IS and its associated risks. Such a threshold remains to be established in men.

Key Words: insulin sensitivity, percentage of fat mass, postmenopausal women

INTRODUCTION

On a clinical standpoint, the association between percentage of FM (%FM) and insulin sensitivity (IS) in older women has been established [1;2]. Nonetheless, it is still unknown what cut-off value of %FM is associated with a significant deterioration of IS. Establishing such a value would be highly convenient to identify individuals at risk of presenting a deteriorated IS and to put forth recommendations as to desirable %FM.

METHODS

Subjects

Ninety-nine postmenopausal women aged 48-75 yrs (63.0 ± 6.0 yrs) were recruited by the use of advertisements in local newspapers. To be included in the study, women had to meet the following criteria: healthy, without major physical incapacity, without hormonal replacement therapy (HRT; at the time of the study, women had never been on HRT or off HRT for at least one year), sedentary, weight stable (± 2 kg) for the last 6 months, non-smoker, moderate drinker (max 15 g of alcohol/day, the equivalence of one alcoholic beverage/day), no medication that could influence glucose or lipid metabolism and absence of menstruation for the past 12 months.

Study procedures

After nature and goals of the study were explained, subjects were invited for a visit at the Research Center on Aging (University Geriatric Institute of Sherbrooke). Upon arrival, they provided written informed consent and a 12-hour fasting blood sample

(fasting plasma glucose and insulin level) was obtained, followed by measures of body weight, height and body composition (DXA). All procedures and protocols were approved by the Ethics Committee of the University Geriatric Institute of Sherbrooke.

For analysis purposes, women were divided in 5 quintiles according to %FM: 1: $\leq 37\%$ (n=20); 2: 37.1% to 41.3% (n=21); 3: 41.4% to 45.1% (n=19); 4: 45.2% to 46.9% (n=20); 5: $>47\%$ (n=19).

Body composition measurements

Body weight was determined using an electronic scale (± 0.2 kg; Seca707, Hamburg, Germany). Height was measured using a tape measure fixed to the wall with the subject in stocking feet. Determination of FM and fat-free mass (FFM) was assessed in a supine position, by the use of dual energy X-ray absorptiometry (DXA; GE Prodigy Lunar, Madison, WI, USA). In our laboratory, the coefficients of variations for repeated measures of FM and FFM in ten adults (measured one week apart) are 0.4 and 0.5%, respectively. FFM is defined herein as the mass of tissue representing soft tissue exclusively (mineral body mass excluded).

Insulin sensitivity

IS was estimated indirectly with the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) using 12-hour fasting glucose and insulin values with the following formula: $1 / \{ \log [\text{fasting insulin (mU/L)}] + \log [\text{fasting glucose (mg/dL)}] \}$. QUICKI is an index of IS obtained from a fasting blood sample that may be useful for clinical research [3].

As such, QUICKI is able to discriminate satisfactorily different states of IS, in patients with different degrees of obesity and glucose tolerance [4].

Statistical methods

Values are displayed as mean \pm SD. We examined potential differences in age, FM (kilogram or percentage) among the groups with the use of One-Way ANOVA using LSD post-hoc tests. Significance was set at $P < 0.05$. Analyses were performed using SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Characteristics of subjects are presented in Table 1. As expected, we observed a significant difference between groups for body weight, FM, %FM and BMI.

Interestingly, we observed a significant difference between groups 1 and 2 vs. groups 3, 4 and 5 ($p < 0.05$) for IS, indicating that a threshold around 41.4 %FM seems to be associated with a deterioration of insulin metabolism.

Table 1

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to establish a cut-off value at which IS is significantly decreased in sedentary postmenopausal women. As expected, we observed that IS decreases with increasing %FM. As such, groups 3 to 5 (%FM from >41.4 to

>47) displayed significantly lower IS as compared to groups 1 and 2 (%FM from ≤ 37 to ≤ 41.3). This indicates that an estimated threshold FM of approximately 40% seems to be associated with a significant deterioration of IS. Interestingly, this threshold of %FM corresponds to the obesity status in older women that was proposed by Baumgartner et al. [5] and by Gallagher et al. [6].

Hrebicek et al. (2002) established that a QUICKI value above 0.357 should be considered as a normal IS, while a value below 0.357 indicates a state of insulin resistance [7]. Interestingly, our results tend to validate this fact: the level where IS is significantly different between groups falls between 0.376 and 0.357.

Some limits of the study should be addressed. Since it is an observational study, we cannot ascertain the direction of the relation nor implied mechanisms. Second, our results should be ascertained in a larger sample size and in men.

CONCLUSION

In summary, our results demonstrated that %FM is related with the decrease of IS. As such, it may be relevant to suggest that maintaining a level of FM below 40% would minimize the risks of an impaired IS. Further studies are needed to confirm our results in a larger sample size and in men.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank women who participated in the study and Martine Fisch (R.N.) for her precious assistance. The study was supported by CIHR, Canadian Diabetes Association and the Research Center of Aging. IJD is supported by FRSQ and MAL by the CIHR.

DISCLOSURE

Conflict of interest: none.

REFERENCES

1. Banks WA, Willoughby LM, Thomas DR, Morley JE (2007) Insulin resistance syndrome in the elderly: assessment of functional, biochemical, metabolic, and inflammatory status. *Diabetes Care* 30:2369-73
2. Lee CC, Glickman SG, Dengel DR, Brown MD, Supiano MA (2005) Abdominal adiposity assessed by dual energy X-ray absorptiometry provides a sex-independent predictor of insulin sensitivity in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60:872-7
3. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. (2000) Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2402-10
4. Geloneze B, Tambascia MA (2006) [Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 50:208-15

5. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE (2004) Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 12:1995-2004
6. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y (2000) Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 72:694-701
7. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L (2002) Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 87:144-7

TABLE

Table 1: Characteristics of Subjects by Stratification According to Percentage of Fat Mass

Variables (Mean \pm SD)	Group 1: $\leq 37\%$	Group 2: $>37.1\%$ to $\leq 41.3\%$	Group 3: $>41.4\%$ to $\leq 45.1\%$	Group 4: $>45.2\%$ to $\leq 46.9\%$	Group 5: $>47\%$
N	20	21	19	20	19
Age (yrs)	65.4 \pm 4.8	65.1 \pm 5.3	61.5 \pm 6.2 ^a	60.4 \pm 5.4 ^{ab}	62.3 \pm 7.0
Weight (kg) †	56.6 \pm 5.2	65.0 \pm 7.2	74.1 \pm 6.3	76.9 \pm 9.3	80.0 \pm 9.1
FM (kg) †	17.8 \pm 3.4	24.6 \pm 2.4	30.9 \pm 3.2	34.0 \pm 4.2	38.3 \pm 5.2
FM (%) †	32.5 \pm 4.3	39.8 \pm 1.1	43.6 \pm 1.1	46.2 \pm 0.4	49.1 \pm 2.0
IS (QUICKI)	0.379 \pm 0.030	0.376 \pm 0.021	0.355 \pm 0.028 ^{ab}	0.350 \pm 0.030 ^{ab}	0.357 \pm 0.024 ^{ab}
FFM (kg)	36.4 \pm 2.8	37.1 \pm 4.0	39.9 \pm 3.5 ^{ab}	39.6 \pm 5.1 ^{ab}	39.5 \pm 3.9 ^a
BMI (kg/m ²) †	23.0 \pm 1.8	25.8 \pm 1.6	29.7 \pm 2.4	31.1 \pm 4.0	31.6 \pm 2.8

† $P < 0.05$ Overall effect.

^a $P < 0.05$ Significantly different from group 1.

^b $P < 0.05$ Significantly different from group 2.

FM = Fat mass; IS = Insulin sensitivity; FFM = Fat-free mass; BMI = Body mass index; SD = Standard deviation.

ARTICLE 4

EFFECT OF RESISTANCE TRAINING ON HEMATOLOGICAL BLOOD MARKERS IN OLDER MEN AND WOMEN: A PILOT STUDY.

Auteurs :

Florian Bobeuf, Mélissa Labonté, Abdelouahed Khalil and Isabelle J Dionne

Résumé :

L'objectif de cette étude était d'examiner les effets de l'entraînement contre résistance sur les paramètres hématologiques chez des personnes âgées. Nous n'avons observé aucune différence significative après l'intervention de 6 mois sur l'ensemble des paramètres.

Publication :

Article sous presse dans *Current Gerontology and Geriatrics Research* (2009).

**EFFECT OF RESISTANCE TRAINING ON HEMATOLOGICAL BLOOD
MARKERS IN OLDER MEN AND WOMEN: A PILOT STUDY.**

**Florian Bobeuf, MSc^{1,2}, MéliSSa Labonté, MSc^{1,2}, Abdelouahed Khalil, PhD^{1,3},
Isabelle J Dionne, PhD^{1,2}**

¹Research Centre on Aging, ²Faculty of Physical Education and Sport, ³Department of
Medicine, Service of Geriatrics, Faculty of Medicine, University of Sherbrooke,
Sherbrooke, QC, Canada.

Corresponding author: Isabelle Dionne, Ph.D. Research Centre on Aging, 1036, rue
Belvédère Sud, Sherbrooke (Québec) Canada, J1H 4C4. Tel.: (819) 821-1170 #45671.
Fax: (819) 829-7141. Isabelle.Dionne@USherbrooke.ca

Running title: Resistance exercise program in older men and women.

Words: 1834

ABSTRACT (words: 150)

The aim of this study was to examine the effects of resistance training on hematological blood markers in older individuals. Twenty-nine men and women participated to this study. Subjects were randomized in 2 groups: 1) control (n=13); 2) resistance training (n=16). At baseline and after the intervention, subjects were submitted to a blood sample to determine their hematological profile (red blood cells, hemoglobin, hematocrit, platelets, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, red cell distribution width). At baseline, no difference was observed between groups. Moreover, we found no significant difference after the intervention on any of these markers. A 6-month resistance program in healthy older individuals seems to have no beneficial nor deleterious effects on hematological blood parameters. However, resistance training was well-tolerated and should be recommended for other health purposes. Further studies are needed to confirm these results in a large population.

Keywords: hematology; resistance training; older; blood viscosity; immune response

INTRODUCTION

Aging is associated with a wide variety of changes, including modifications in blood profile: hematological and immunological functions are down-regulated and susceptibility to develop various diseases (both infectious and non-infectious) is increased [1]. The fact that the aging process attenuates the ability to maintain an effective immune response is commonly accepted and is defined as immunosenescence. Cellular and biochemical mechanisms that enable to explain the immunosenescence are under investigations [2]. Changes in hematological parameters suggest that they could have a physiologic impact on immune defence [3].

Concomitantly, some interventions such as physical activity have been proposed to reverse or minimize these changes and to improve hematological parameters. Changes in blood hematological characteristics have been related to aerobic exercise, such as a decrease in hematocrit, an increase in hemoglobin content or platelet number in young and old individuals [4]. Moreover, moderate aerobic exercise was showed to produce a large impact on immune response [5].

On the other hand, acute resistance exercise was studied in young people and an increase in leukocytes count with different variations between sub-population of leukocytes (neutrophils, lymphocytes and monocytes) was reported [6]. Furthermore, Ahmadizad and El-Sayed (2005) found transient changes in blood rheological variables after acute resistance exercise and these changes could be attributed to exercise-induced alterations

in hemo-concentration [7]. As such, plasma volume decreased leading to an increase in red blood cell count, hemoglobin and hematocrit. In this sense, plasma viscosity increased immediately after acute resistance exercise and returned to normal values at the end of the recovery period [7]. However, a resistance training program (8 weeks) did not modify leukocyte counts (lymphocyte subsets) at rest in older sedentary adults [8]. In accordance, hematological parameters were unchanged by a resistance training program (12 weeks) in older men and women [9]. Nevertheless, the effect of long-term resistance training on hematological blood markers in older adults remains unknown. Thus the purpose of this randomized trial was to investigate whether 6 months of resistance training could improve hematological blood parameters in older men and women.

METHODS

Subjects

Twenty-nine subjects (14 men and 15 women) aged 61-73 yrs (66.7 ± 3.7 yrs) were recruited with the use of advertisements in local newspapers to participate in a large scale study [10]. To be included in the study, subjects had to meet the following criteria: healthy, without major physical incapacity, sedentary, weight stable (± 2 kg) for the last 6 months, non-smoker, moderate drinker (max 15 g of alcohol/day, the equivalence of one alcoholic beverage/day), no medication that could influence glucose or lipid metabolism, absence of menstruation for the past 12 months and no hormonal replacement therapy for women.

Study procedures

A phone interview was conducted to screen for the aforementioned inclusion criteria. After explanations about nature and goals of the study, the subjects were invited for a visit at the Research Centre on Aging (Geriatric Institute of University of Sherbrooke). Upon arrival, they provided written informed consent, and a 12-hour fasting blood sample was obtained. At the end of visit, subjects were randomized in one of 2 groups: 1) control; 2) resistance training. All procedures and the protocol were approved by the Ethics Committee of the Geriatric Institute of University of Sherbrooke.

Resistance training

Participants performed a resistance training program for 6 months. Each one hour session comprised warm-up, exercises and recovery, including 8 exercises for the upper and lower body. Program was practiced three days (Monday, Wednesday and Friday) per week and comprised 3 sets of 8 repetitions at 80 % of 1-RM. To be included in final analyses, participants had to have participated in 85 % of the sessions. All sessions were supervised by a kinesiologist.

Blood collection and biochemical analyses

Blood samples were obtained in the morning after a 12 hours fasting. Plasma hematological profile (red blood cells, hemoglobin, hematocrit, platelets, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, red cell distribution width) was analyzed in the clinical laboratory of the Geriatric Institute of University of Sherbrooke (Gen-S Hematology Analyzers, BeckmanCoulter, Mississauga, ON, Canada). Plasma albumin was analyzed by chemical technique [11] (Dimension Xpand plus, Siemens, Deerfield, IL, USA) in the Research Centre on Aging.

Statistical methods

Descriptive statistics were used to present anthropometric data. Values are displayed as mean \pm SD. Independent sample *t*-tests were used to compare groups at baseline. The effects of the intervention on all variables were assessed using repeated measures - analysis of variance (ANOVA) (time [0 and 6 month] x group [control and training]) when adjusting for gender. Independent sample *t*-tests were used to compare the percent change of blood cell variables between control and training groups. The percent change

of the blood cell variables from baseline to 6-month follow-up was calculated as: $(\text{Value}_{6\text{month}} - \text{Value}_{\text{baseline}}) / \text{Value}_{\text{baseline}} \times 100$. Paired *t*-tests were also used to examine difference between baseline and post-intervention measurements in each group. Significance was set at $p \leq 0.05$. All analyses were performed with the SPSS software version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTS

Age, height, weight, body mass index, fasting insulin, fasting glucose and plasma albumin were not statistically different between control and resistance training groups at baseline (Table 1). Both control and resistance training groups exhibited no significant change in these variables after 6 months of intervention, even when gender was taken into account as a covariable.

Red blood cells, hemoglobin, hematocrit, platelets, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, monocytes, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration, and red cell distribution width were not statistically different between control and resistance training groups at baseline (Table 2). Both control and resistance training groups exhibited no significant change in these variables after 6 months of intervention, even when gender was taken into account as a covariable. Analyses on percent change of blood cell variables revealed no difference between groups. Finally, no difference between baseline and post-intervention was found in each group.

TABLE 1. Physical and Biochemical Characteristics of Subjects by Groups Before and After Intervention

Variables (Mean ± SD)	Group 1 (n = 13; 7♀/6♂) Control		Group 2 (n = 16; 8♀/8♂) Resistance Training	
	Baseline	Post-test	Baseline	Post-test
Age (years)	66,8 ± 4,0		66,6 ± 3,5	
Height (m)	1,62 ± 0,07		1,64 ± 0,07	
Weight (kg)	67,8 ± 8,7	67,9 ± 9,4	73,9 ± 11,2	74,3 ± 11,7
Body mass index (kg/m ²)	25,6 ± 2,6	25,6 ± 2,6	27,2 ± 2,7	27,4 ± 3,0
Fasting insulin (pmol/L)	55,0 ± 24,1	59,7 ± 22,0	61,6 ± 25,8	64,3 ± 30,7
Fasting glucose (mmol/L)	4,9 ± 0,2	4,7 ± 0,4	4,8 ± 0,3	4,9 ± 0,8
Plasma albumin (mmol/L)	43,0 ± 1,3	43,6 ± 1,6	43,6 ± 1,9	43,2 ± 2,2

TABLE 2. Hematological Parameters of Subjects by Groups Before and After Intervention

Variables (Mean ± SD)	Group 1 (n = 13) Control		Group 2 (n = 16) Resistance Training	
	Baseline	Post-test	Baseline	Post-test
Red blood cells (10 ¹² /L)	4,5 ± 0,3	4,4 ± 0,2	4,5 ± 0,5	4,4 ± 0,4
	♀: 4,4 ± 0,2	♀: 4,4 ± 0,1	♀: 4,3 ± 0,5	♀: 4,2 ± 0,4
	♂: 4,6 ± 0,4	♂: 4,5 ± 0,2	♂: 4,7 ± 0,4	♂: 4,6 ± 0,3
Hemoglobin (g/L)	136,6 ± 8,1	135,7 ± 6,8	138,6 ± 13,1	137,0 ± 13,9
	♀: 134,8 ± 6,5	♀: 133,7 ± 4,6	♀: 131,5 ± 10,8	♀: 128,3 ± 12,3
	♂: 138,6 ± 9,9	♂: 138,1 ± 8,6	♂: 145,8 ± 11,6	♂: 145,6 ± 9,6
Hematocrit	0,40 ± 0,02	0,40 ± 0,01	0,41 ± 0,03	0,40 ± 0,04
	♀: 0,39 ± 0,01	♀: 0,39 ± 0,01	♀: 0,39 ± 0,03	♀: 0,38 ± 0,03
	♂: 0,41 ± 0,02	♂: 0,40 ± 0,01	♂: 0,43 ± 0,03	♂: 0,42 ± 0,03
Platelets (10 ⁹ /L)	246,8 ± 47,2	219,1 ± 53,0	226,1 ± 52,2	233,1 ± 61,8
Leukocytes (10 ⁹ /L)	5,4 ± 1,2	5,4 ± 1,6	5,3 ± 1,2	5,2 ± 1,1
Neutrophils (%)	61,0 ± 6,8	62,3 ± 9,7	62,3 ± 9,7	63,1 ± 8,1
Lymphocytes (%)	32,6 ± 6,5	30,6 ± 8,0	31,3 ± 9,0	30,0 ± 7,7
Monocytes (%)	6,3 ± 2,4	6,2 ± 1,6	6,1 ± 2,3	6,3 ± 2,4
Mean corpuscular volume (fL)	89,7 ± 2,3	89,6 ± 2,4	90,9 ± 3,0	91,1 ± 3,2
	♀: 90,1 ± 2,7	♀: 89,5 ± 1,8	♀: 90,3 ± 3,2	♀: 90,5 ± 3,7
	♂: 89,3 ± 1,8	♂: 89,6 ± 3,3	♂: 91,5 ± 3,0	♂: 91,8 ± 2,8
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	30,1 ± 1,0	29,6 ± 3,3	30,6 ± 1,5	30,8 ± 1,1
Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/L)	337,2 ± 6,0	339,3 ± 8,6	337,6 ± 7,6	338,1 ± 6,1
Red cell distribution width (%)	13,1 ± 0,6	13,2 ± 0,4	13,2 ± 0,5	13,4 ± 0,6

DISCUSSION

The aim of this pilot study was to examine the impact of intense resistance training on the hematological blood profile in older men and women. The major finding of this study is that this type of physical activity exerts no important impact on hematological parameters in older men and women.

Physical training triggers a series of changes in the erythrocyte system of the peripheral blood cells that results in the elevation of the oxygen-carrying capacity of blood. The effects of endurance training on red blood cell indices are well documented and include an increased number of red blood cells [12]. Nevertheless, we did not find any significant changes in red blood cell count following resistance training in older adults. Because Ahmadizad & El-Sayed [7] and Hu et al. [13] demonstrated that resistance training can increase red blood cell counts in young adults, we believe resistance training is an effective strategy to improve erythrocyte system. However, our results, together with those of Murray-Kolb et al. [9], suggest that aging may impair the capacity to respond to resistance training when considering red blood cell count.

We also examined the count and proportion of leukocytes. Indeed, with acute resistance exercise, an increase in leukocytes number was observed in young adults [14] and in older women [15]. On the other hand, significant changes in leukocytes sub-populations were observed in young adults after an acute bout of resistance exercise [6]. However, our results suggest that a 6-month resistance training may have no beneficial impact on

leukocyte neither number nor subpopulation in older men and women. Hence, there seems to be no change in older adults as to the number or proportions in sub-populations of leukocytes following resistance training. This could be due to the fact that resistance training does not solicit white blood cell or that older individuals are not sensitive to resistance training in terms of intensity, duration, frequency or modality of exercise.

The immune response (such as natural killer cell cytotoxic activity and lymphoproliferative response) is an important component in the susceptibility to develop various diseases [1]. Some studies using aerobic training show that it may alter the kinetics of immune response [3]. Moreover, it appears that long-term aerobic training interventions (more than 6 months) show the greatest effect, suggesting that a long period of time may be necessary before adaptations in immune function occur [3]. In this case, a 6-month period of resistance training could be insufficient to produce beneficial adaptations. However, we did not measure immune response or episodes and number of days of infection problems. We can only mention that our subjects did not complain about health problems of any kind during the intervention period. More studies are needed to examine the impact of resistance training on functional immunological parameters.

Ahmadizad & El-Sayed [7] found transient changes in blood viscosity after an acute resistance exercise, concluding that this change could be attributed to exercise-induced changes in hemoconcentration. In fact, it was shown that plasma volume decreased leading to an increase in red blood cell concentration, hemoglobin and hematocrit [7]. In this case, plasma viscosity increased immediately after resistance exercise and returned

to normal at the end of the recovery period [7]. After 6 months of resistance training, our results showed no change in plasma albumin, hematocrit, red blood cell count or plasma volume change, which are all implicated in blood viscosity. Thus, we believe that blood viscosity may not have been deteriorated. It is an interesting point since deleterious rheological changes are known to be a risk factor in cardiovascular complications and diseases [16]. In this case, being involved in a resistance training program should be recommended for healthy older adults, even if more studies are needed to examine this matter.

Our study had several limitations that may explain the lack of effect on general hematological blood parameters. Although, red blood cells, hemoglobin, platelets and leukocytes parameters were within the lower limit of the normal, it is possible that because subjects were healthy and the sample size was small, it was not possible to produce significant effects. Nonetheless, even if subjects were healthy, they could have been at risk of developing some minor infections [1] and our results suggest that resistance training was not detrimental for immune functions in these older individuals. Finally, we did not measure lymphocyte subsets, which may have been useful in interpreting the results.

To our knowledge, this is the first study to examine the effect of a 6-month resistance training program in older men and women. Our results demonstrate that intense resistance training seems to provide neither improvement nor detrimental effects on general hematological blood parameters in healthy older individuals. Nonetheless, further studies with a greater sample size are necessary to confirm these results.

Acknowledgements: We thank all participants and Martine Fisch (R.N.) for her precious assistance. This study was funded by the Canadian Diabetes Association. IJD detained a salary grant from the Canadian Institute of Health Research and AK from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec.

Disclosure: Conflict of interest: none.

REFERENCES

1. Lichtman MA, Kipps TJ, Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, Prchal JT; *Williams Hematology - Seventh Edition*. McGraw-Hill Medical Publishing Division ed. USA: 2006.
2. Gruver AL, Hudson LL, Sempowski GD. Immunosenescence of ageing. *J Pathol*. 2007;211:144-56.
3. Kohut ML, Senchina DS. Reversing age-associated immunosenescence via exercise. *Exerc Immunol Rev*. 2004;10:6-41.
4. El-Sayed MS, Sale C, Jones PG, Chester M. Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:918-25.
5. Natale VM, Brenner IK, Moldoveanu AI, Vasiliou P, Shek P, Shephard RJ. Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise. *Sao Paulo Med J*. 2003;121:9-14.
6. Ramel A, Wagner KH, Elmadfa I. Acute impact of submaximal resistance exercise on immunological and hormonal parameters in young men. *J Sports Sci*. 2003;21:1001-8.
7. Ahmadizad S, El-Sayed MS. The acute effects of resistance exercise on the main determinants of blood rheology. *J Sports Sci*. 2005;23:243-9.
8. Bermon S, Philip P, Ferrari P, Candito M, Dolisi C. Effects of a short-term

strength training programme on lymphocyte subsets at rest in elderly humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1999;79:336-40.

9. Murray-Kolb LE, Beard JL, Joseph LJ, Davey SL, Evans WJ, Campbell WW. Resistance training affects iron status in older men and women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001;11:287-98.
10. Labonté M , Bobeuf F, Bouchard DR, et al. Effects of antioxidant supplements combined with resistance exercise on gains in fat-free mass in healthy elderly subjects: a pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1766-1768.
11. Carter P. Ultramicroestimation of human serum albumin: binding of the cationic dye, 5,5'-dibromo-o-cresolsulfonphthalein. *Microchem J*. 1970;15:531-539.
12. Szygula Z. Erythrocytic system under the influence of physical exercise and training. *Sports Med*. 1990;10:181-97.
13. Hu M, Finni T, Sedliak M, Zhou W, Alen M, Cheng S. Seasonal Variation of Red Blood Cell Variables in Physically Inactive Men: Effects of Strength Training. *Int J Sports Med*. 2007.
14. Nieman DC, Henson DA, Sampson CS, et al. The acute immune response to exhaustive resistance exercise. *Int J Sports Med*. 1995;16:322-8.
15. McFarlin BK, Flynn MG, Phillips MD, Stewart LK, Timmerman KL. Chronic resistance exercise training improves natural killer cell activity in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:1315-8.

16. Ernst E, Weihmayr T, Schmid M, Baumann M, Matrai A. Cardiovascular risk factors and hemorheology. Physical fitness, stress and obesity. *Atherosclerosis*. 1986;59:263-9.

DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES DE RECHERCHES

L'objet de cette thèse était de vérifier si une supplémentation en antioxydants en combinaison avec un programme d'entraînement contre résistance permettaient de diminuer le niveau de stress oxydant et les facteurs de risque des MCV chez des personnes âgées. Nous avons donc, d'une part, étudié l'évolution des paramètres de la balance oxydante (anti et pro) suite à ces interventions et, d'autre part, vérifié l'impact de cette évolution sur certains paramètres reliés aux facteurs de risque chez les MCV des personnes âgées.

Actuellement, le stress oxydant est reconnu pour être à l'origine d'un grand nombre de pathologies, dont les MCV (Holvoet, 2008; Cross et al., 1987; Wei et al., 2008). En effet, le vieillissement semble être la résultante d'une augmentation du stress oxydant et des dommages qu'il engendre. Ainsi, une détérioration importante est rapportée au niveau de paramètres biochimiques et de la composition corporelle, changements qui augmentent les facteurs de risque des MCV de façon importante (Baumgartner et al., 1999). Des stratégies existent pour minimiser ces risques, telles que l'entraînement physique et l'alimentation. Des résultats favorables ont ainsi été rapportés sur les facteurs de risque des MCV alors que d'autres ne montrent pas d'effets favorables. En effet, il a déjà été montré que l'entraînement physique permet d'améliorer la composition corporelle (sur la masse maigre et/ou la masse grasse) mais aussi sur les paramètres biochimiques du métabolisme du glucose et des profils lipidique et hématologique (Hurley & Roth, 2000; Pollock et al., 2000; Morse et al., 2005). Toutefois, même si ces résultats sont démontrés de façon constante chez les sujets

adultes, les résultats demeurent controversés chez les personnes âgées (Slivka et al., 2008; Meredith et al., 1992).

L'explication tiendrait au fait que ces dernières études n'avaient pas intégré la dimension « stress et dommages oxydant ». En effet, en plus d'augmenter avec le vieillissement, cette dimension serait amplifiée chez les personnes âgées pratiquant des entraînements de haute intensité. Au lieu d'induire les adaptations recherchées, l'entraînement favoriserait le vieillissement cellulaire, surtout chez les personnes ayant un profil oxydant altéré (Wei et al., 1998; Lee & Wei, 2001). Dans ce cadre, ce déséquilibre oxydant et les dommages qui en résultent peuvent être prévenus en partie grâce à l'alimentation, en apportant les antioxydants vitaminiques nécessaires aux défenses de l'organisme (Herrera et al., 2009). Toutefois, les personnes âgées présentant certains déficits nutritionnels, cela engendre des possibilités de déséquilibre dans leurs besoins nutritionnels (Mahna et al., 2004; Hudson et al., 2006). La supplémentation en antioxydants vitaminiques peut donc s'avérer une alternative intéressante pour pallier à ces manques, d'autant que les vitamines C et E ont déjà montré leur potentiel pour diminuer les dommages oxydants (Honarbakhsh & Schachter, 2009). Parallèlement, il a été suggéré qu'une interaction pourrait résulter entre l'entraînement physique et les antioxydants, permettant un effet plus important lorsque les 2 interventions sont combinées. En effet, il semble que l'entraînement physique permet une meilleure perfusion des tissus grâce au processus d'angiogenèse et permettrait donc un approvisionnement conséquent des tissus ayant besoin des antioxydants (Gustafsson & Kraus, 2001).

Aussi, les hypothèses de recherche étaient basées sur le fait que la supplémentation en antioxydants devait permettre de diminuer le déséquilibre du stress oxydant au niveau basal et celui induit par l'entraînement. Ce réajustement du profil oxydant devrait permettre les adaptations sur la composition corporelle et les paramètres biochimiques reliées à l'entraînement contre résistance, et donc finalement, diminuer les facteurs de risque des MCV.

Les interventions de supplémentation en antioxydants et de programme d'exercices contre résistance démontrent des résultats prometteurs et ce, d'autant plus lorsque ces 2 interventions agissent en synergie. En effet, différents paramètres mesurés semblent montrer des évolutions favorables de certains facteurs de risque des MCV, comparé au groupe témoin.

Ainsi, l'évaluation du stress oxydant en tant que facteur limitant dans les adaptations recherchées avec l'entraînement contre résistance a mis en évidence son implication dans la diminution des facteurs de risque des MCV. Nous avons mesuré le niveau basal et après les 6 mois d'intervention pour vérifier l'effet de la supplémentation en antioxydants, de l'entraînement contre résistance, ainsi que de la synergie entre les 2 interventions (article 1). Il en ressort que le niveau basal est normal malgré des différences conséquentes en fonction des paramètres étudiés. Ainsi, la vitamine E, ses isoformes α - et γ -tocophérol et les marqueurs de la peroxydation lipidique (MDA, F₂-isoprostanés) sont considérés normaux alors que la vitamine C et le statut antioxydant total et résiduel sont déficients. Après les 6 mois d'intervention, des variations significatives ont eu lieu avec une augmentation de la vitamine C et E malgré une diminution de la forme γ .

En dépit de ces faibles variations du profil oxydant des sujets, il est intéressant et pertinent de constater que celles-ci se traduisent par des modifications des facteurs de risque des MCV de la composition corporelle à l'insu des 6 mois d'intervention (article 2). Ainsi, nous avons trouvé un effet de traitement significatif pour la masse maigre. Les analyses ont montré qu'il y avait seulement une augmentation significative de la masse maigre dans le groupe recevant les interventions (entraînement contre résistance et supplémentation en antioxydants). Alors que l'amélioration de la sensibilité à l'insuline est généralement considérée associée à la prise de masse maigre, nous n'avons pas observé d'effet statistiquement significatif sur la sensibilité à l'insuline. En effet, même si une augmentation de la sensibilité à l'insuline a été observée dans le groupe entraînement contre résistance et supplémentation en antioxydants, il n'a pas atteint le seuil de signification.

Également, un effet sur la masse grasse a été observé (article 1). Alors que la masse grasse totale et abdominale augmente après 6 mois dans le groupe témoin, les autres groupes présentent une stabilisation, voire une diminution pour le groupe combinant les 2 interventions. Ce gain de masse grasse peut être interprété comme le vieillissement « normal » (Zafon, 2007). Puisqu'un gain de masse grasse, même limité, représente un facteur de risque de MCV (Cartwright et al., 2007), il est particulièrement important pour se protéger contre un gain de masse grasse par ces interventions. Ainsi, les résultats obtenus suite aux interventions suggèrent qu'elles pourraient être utiles pour minimiser les gains de masse grasse avec l'âge. En ce sens, nos résultats démontrent qu'un niveau de masse grasse supérieur à 41 % est associé à une détérioration significative de la sensibilité à l'insuline (article 3). Cette étude transversale, faisant appel à une population de femmes ménopausées de différents niveaux de masse grasse, a

permis de confirmer la classification des niveaux d'obésité dans cette population. Ces résultats suggèrent donc que le maintien d'un taux de masse grasse inférieur à 41 % serait utile pour minimiser la détérioration de la sensibilité à l'insuline et les risques de MCV qui lui sont associés.

En outre, l'évaluation des paramètres hématologiques du système cardiovasculaire n'a pas permis de mettre en évidence de changement puisque la comparaison des hémogrammes n'a rapporté aucune différence significative entre les groupes à l'issue de l'intervention (article 4). Toutefois, nos résultats suggèrent que l'entraînement contre résistance n'est pas préjudiciable à l'hémogramme chez ces personnes âgées.

Finalement, l'ensemble de ces résultats concourraient à une stabilisation voire une diminution de certains facteurs de risque des MCV, surtout pour le groupe bénéficiant de la combinaison des interventions. Dans le même temps, des altérations associées au vieillissement « normal » ont pu être observé dans le groupe témoin. Ces résultats tendent à prouver l'efficacité et le bien-fondé de l'usage de ces interventions pour minimiser les facteurs de risque des MCV chez cette population.

Toutefois, même si ces personnes âgées ne présentaient pas de facteurs de risque importants des MCV, ces résultats nous obligent à nous questionner sur le rapport entre le stress oxydant et les MCV. Ainsi, malgré la faible variation du profil oxydant des sujets, nous avons pu obtenir des résultats intéressants et originaux. Cela pourrait laisser penser que, soit le stress oxydant joue un rôle moins prépondérant dans la genèse des MCV, comme le laisse penser le manque de résultats probant dans les essais cliniques utilisant des suppléments importantes en antioxydants vitaminiques (Honarbakhsh

& Schachter, 2009), soit un réajustement léger du profil oxydant a un impact important sur l'ensemble des paramètres étudiés. Il est donc possible de penser que la supplémentation stricte n'est pas la « solution miracle » à l'amélioration de toute situation impliquant le stress oxydant et les dommages qu'il occasionne. Ce pourrait être justement en synergie avec d'autres formes d'interventions telles que la pratique d'un certain niveau d'exercice physique qu'il serait possible d'observer les effets plus marqués et les plus intéressants.

Cependant, il est important de noter que cette étude est la première à mettre en évidence la pertinence d'association synergique entre la supplémentation en antioxydants et l'entraînement contre résistance sur différents paramètres, tant biochimiques que de composition corporelle, chez des personnes âgées pour améliorer le profil antioxydant et diminuer des facteurs de risque des MCV.

Eu égard aux limites soulevées au cours de ce travail, il serait intéressant et pertinent que de futures études soient menées afin de confronter les résultats obtenus et d'examiner préférentiellement les relations mécanistiques entre l'amélioration du profil oxydant et celle des différentes composantes des MCV, en synergie avec différentes interventions.

De la même façon, de futures études devraient évaluer la synergie de la supplémentation en antioxydants entre différents composés autres que la vitamine C et E uniquement dans le but de proposer une supplémentation à plus large spectre, sans doute plus appropriée à chaque individu en fonction de leurs manques. Également, il serait opportun de faire appel à une taille d'échantillon plus importante, pour consolider la validité des résultats obtenus, d'autant plus que le niveau d'assiduité à l'étude confirme la faisabilité de l'expérimentation.

Finalement, si des variations ont pu être observées avec des sujets considérés en bonne santé, l'usage de ces interventions (entraînement contre résistance et supplémentation en antioxydants) chez des personnes présentant des troubles et pathologies devrait se révéler d'une grande aide pour stabiliser leur état voire l'améliorer. Dans ce cadre, l'évaluation de la pertinence de ces interventions avec des sujets présentant de nombreux facteurs de risques des MCV et/ou atteints de MCV devrait apporter des résultats confirmant ceux obtenus au cours de ce travail.

Ces recherches devraient ainsi permettre de fournir une assise scientifique plus solide à des études ultérieures et par la suite à la mise en place d'interventions cliniques préventives, accessibles, peu onéreuses et sécuritaires pour contrer les MCV. Dans l'ensemble, les études menées devront permettre d'améliorer la qualité de vie des individus âgés et de diminuer les coûts de soins de santé associés au développement des MCV dans la population vieillissante.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'ensemble des résultats obtenu au cours de cette thèse a permis de mettre en avant de nouvelles perspectives dans le domaine du stress oxydant et des facteurs de risque des MCV. Nos résultats indiquent qu'un programme d'exercices contre résistance combiné à une supplémentation en antioxydants vitaminiques pendant 6 mois a un effet positif sur la composition corporelle de personnes âgées qui n'a toutefois pas mené à des améliorations comparables de la sensibilité à l'insuline et des paramètres biochimiques. Également, nos résultats démontrent qu'un niveau de masse grasse sous les 41 % est associé à une meilleure sensibilité à l'insuline. Les stratégies d'intervention que nous proposons pourraient permettre d'en réduire le risques. Au final, nous estimons que les changements néfastes liés à ces facteurs de risque de MCV ont été minimisés chez ces personnes.

La réalisation de futures recherches dans cette thématique devrait permettre d'affiner les hypothèses et les résultats obtenus. Ainsi, des études sont nécessaires pour comprendre les mécanismes subordonnés entre le stress oxydant et les MCV et vis-à-vis des facteurs de risque de ces MCV. De plus, la confirmation de ces résultats avec une population plus importante s'avère nécessaire pour valider le sens de la relation entre ces paramètres.

ANNEXES

Formulaire de consentement	140
Fiche contact du participant	147
Programme d'exercices en musculation	149
Fiche d'entraînement individualisé en musculation	150
Mesure du métabolisme de base (CCMD)	151
Mesure de composition corporelle (DXA).....	153
Journal alimentaire	157
Autorisation d'intégration d'un article à une thèse	161

ANNEXE I

Formulaire de consentement

Titre du projet: L'interaction entre les antioxydants oraux et l'exercice en musculation pour prévenir la sarcopénie et la résistance à l'insuline.

Responsables du projet: Isabelle Dionne, PhD et Abdel Khalil, Ph.D

Déclaration de responsabilité:

Les chercheurs principaux ci-dessus désignés sont responsables du déroulement du présent projet de recherche et s'engagent à respecter les engagements qui y sont énoncés.

Signature d'un des responsables du projet: _____

Objectif du projet:

La sarcopénie est la perte de masse musculaire qui survient avec l'âge. La perte de masse musculaire est associée à divers problèmes de santé incluant la diminution de la sensibilité à l'insuline. Le but de la présente étude est de vérifier l'effet de la combinaison d'exercice en musculation et d'une supplémentation aux antioxydants oraux sur la masse musculaire et la sensibilité à l'insuline de personnes âgées.

Nature de la participation:

Les individus recrutés seront d'abord soumis à une visite préliminaire au centre de recherche sur le vieillissement afin d'évaluer leur admissibilité et obtenir leur consentement. Par la suite, tous les participants éligibles seront soumis à une session complète de tests métaboliques (valeurs de base; pré-intervention) qui se déroulera comme suit:

Séquence de la session de tests métaboliques:

07h00 Arrivée du sujet (*à jeun*), mesure du poids et de la taille, échantillon d'haleine;

07h15 Insertion des cathéters; Prise de sang (valeurs de base) et début du test intraveineux de tolérance au glucose;
07h45 Test de métabolisme du glucose (durée: 3hrs); Directives pour l'utilisation du journal alimentaire, de la collecte d'urinaire et la prise d'antioxydants oraux;
11h00 Repas léger;
11h20 Mesure de la composition corporelle (DXA);
11h45 Fin de la visite.

À la fin de cette séance, les participants seront aléatoirement assignés à un des 4 groupes:

Groupes (n/groupe = 20)	Intervention exercice	Intervention antioxydants oraux
Groupe témoin	<i>Aucune</i>	<i>Placebo</i>
Groupe EXERCICE	<i>Exercice¹</i>	<i>Placebo</i>
Groupe ANTI-OXYDANTS	<i>Aucune</i>	<i>Antioxydants²</i>
Groupe EXERCICE ET ANTIOXYDANTS	<i>Exercice¹</i>	<i>Antioxydants²</i>

¹**Programme d'exercice.** Le programme aura lieu au centre d'entraînement de l'Université de Sherbrooke à raison de 3 séances par semaine pendant 6 mois, sous la supervision d'un kinésologue (spécialiste de l'activité physique). Il s'agit d'un programme d'exercice en musculation (levées de charges) dont la durée de chacune des séances est d'environ une heure. En dehors du programme d'exercice, les participants seront invités à maintenir leur style de vie habituel (activités, diète, etc.).

²**Traitement d'antioxydants oraux.** Les antioxydants vitamines E (600 mg) et vitamine C (1000 mg) seront ingérés en une dose quotidienne unique. Les doses journalières (vit E: 600 mg; vit C: 1000 mg) sont suffisantes pour permettre de modifier le profil oxydatif de personnes actives. Toutefois, ces doses sont considérées comme sécuritaires et ne représentent donc pas un danger pour la personne âgée. Les suppléments seront remis au participant à chaque mois soit par le kinésologue (pour le groupe EXERCICE ET ANTIOXYDANTS) ou par un agent de recherche qui pourra se déplacer au domicile du participant.

À la fin des 6 mois de traitement, les participants seront invités à une seconde séance de tests métaboliques, identique à la première (post-intervention). Les procédures utilisées à chacune des séances de tests métaboliques sont les suivantes:

Échantillon d'haleine

Lorsque le corps produit de l'énergie, il peut se former des corps cétoniques que l'on retrouve dans l'haleine. Des valeurs élevées de corps cétoniques, sont associées à une présence de diabète de type 2. Nous voulons vérifier si la production de corps cétonique est en lien avec la masse musculaire.

Nous vous demanderons donc de souffler dans un petit tuyau relié à un sac qui se gonflera en se remplissant de l'air contenue dans vos poumons. Des mesures de corps cétoniques seront ensuite obtenues dans un échantillon de votre haleine.

Échantillons sanguins

Nous procéderons à une seule prise de sang de 36 mL faite au creux de votre avant-bras. Nous vous demanderons d'être à jeun depuis 12 heures pour cette prise de sang.

La prise de sang est sans danger, mais peut causer des inconforts minimes comme des douleurs et de petits bleus. Si vous acceptez de participer à cette étude, votre état de santé sera évalué par un médecin. Il est très important, pour l'étude, que nous connaissions tous vos problèmes médicaux, de même que tous les médicaments que vous avez pris durant les six (6) derniers mois (médicaments prescrits par votre médecin ou achetés sans prescription en pharmacie).

Pour nous assurer de votre bonne santé à partir du sang recueilli, nous ferons l'étude de votre taux de sucre (glycémie) et d'insuline dans le sang, de votre taux hormonal, de votre cholestérol. Nous ferons également des tests des fonctions rénale et hépatique et un test de coagulation. Finalement, des mesures de stress oxydant seront aussi obtenues.

Composition corporelle

DXA. La composition corporelle est la proportion de masse osseuse, masse grasse et masse maigre (qui comprend les muscles). La composition corporelle sera mesurée par la méthode d'ostéodensitométrie. Cette méthode est la même que celle utilisée pour mesurer la densité osseuse (ostéoporose). Il s'agit d'un rayon x à double énergie qui détecte la différence de densité de chacun des tissus: os, muscles et organes, gras. Le participant s'allonge sur le dos sur une table conçue à cet effet et un lecteur de densité circule au-dessus du corps, de la tête aux pieds. La mesure totale prend environ 5 minutes. La dose de radiation émise est très faible (0.037 mrem) et se situe largement sous les normes annuelles de radiation permises. À titre de comparaison, deux radiographies dentaires équivalent à 20 mrem. Le test ne représente donc aucun risque déraisonnable pour le participant.

Excrétion de créatinine. Avec le vieillissement, des changements d'hydratation cellulaire induisent une marge d'erreur dans la mesure de DXA. Afin de contrer ce problème, nous mesurerons la masse musculaire protéique à l'aide de l'excrétion de créatinine urinaire. La créatinine est produite dans le muscle et est entièrement éliminée dans l'urine. La créatinine produite par les muscles à chaque jour est une bonne prédictrice de la masse musculaire. Pour ce faire, vous devrez recueillir vos urines pendant 3 jours dans des contenants que nous vous fournirons à cet effet puis la rapporter au centre de recherche. Cette méthode présente une certaine lourdeur pour le

participant. Toutefois, des outils (petits contenants d'appoints, chapeau Napoléon pour les dames) permettront de vous faciliter la tâche.

Journal alimentaire. Pendant les 3 jours de collecte d'urine, vous devrez noter, dans un carnet fourni à cette fin, tous les aliments et les boissons consommées (description détaillée: quantité, nature, garniture, etc.). Ces informations seront compilées puis entrées dans un logiciel informatique qui nous permettra d'obtenir votre bilan alimentaire (apport énergétique, protéines, vitamines, minéraux, gras, etc.). Évidemment, cet exercice peut sembler lourd et demande une certaine discipline. Toutefois, des outils (cuillères à mesurer, photos, exemples) vous seront fournis pour vous faciliter la tâche.

Métabolisme de repos par calorimétrie indirecte

Le métabolisme de repos est la dépense d'énergie minimale nécessaire aux fonctions vitales. La dépense énergétique étant grandement proportionnelle à la masse musculaire, nous voulons vérifier l'hypothèse selon laquelle la perte de masse musculaire influence le métabolisme de repos. La mesure du métabolisme de repos se fait en position allongée, dans une chambre silencieuse, sombre et de température ambiante confortable. Un canopy (bulle transparente) est placé sur la tête du participant. Ce canopy est relié à un analyseur de gaz par un tuyau flexible qui recueille le CO² expiré et mesure l'oxygène consommé par le participant. La mesure dure 30 minutes. Cette mesure fournit des informations comme la dépense énergétique et la proportion des substrats brûlés (sucres, graisses) au repos. Cette méthode ne représente aucun danger pour le participant.

Métabolisme du glucose

La sensibilité à l'insuline nous donne un indice de la capacité de votre corps à réguler le métabolisme du glucose. Par exemple, une mauvaise régulation du métabolisme du glucose pourrait mener au diabète. La sensibilité à l'insuline sera mesurée par un test intraveineux de tolérance au glucose (IVGTT). Pour se faire, deux cathéters seront insérés dans l'avant-bras gauche. L'un d'eux servira à injecter du glucose et de l'insuline et l'autre, à recueillir du sang à plusieurs reprises pendant le test. Brièvement, après avoir collecté un échantillon sanguin de valeurs de base (8 mL), une dose intraveineuse de glucose sera administrée suivi d'une dose d'insuline 20 minutes plus tard. Des échantillons de sang (2 mL) seront prélevés aux temps suivants: -5, 2, 4, 8, 20, 22, 30, 40, 50, 70, 100, 180 minutes. Il est à noter que tout au long du test, vous devrez demeurer confortablement allongé ou à demi-allongé. Il vous sera permis de lire, écouter de la musique ou écouter la télévision. L'ensemble du test est réalisé par une infirmière d'expérience. Un(e) assistant(e) de recherche sera aussi présent(e) pour la première heure du test afin de s'occuper des échantillons sanguins et aider l'infirmière en cas de besoin. Chaque test est fait sous supervision médicale et il est entendu qu'une procédure d'urgence a été mise en place par le médecin et l'infirmière en cas de problème. À la fin du test, vous devrez rester en position allongée ou semi-allongée pour une période de 30 minutes pendant laquelle un repas vous sera offert tout en continuant à contrôler votre glycémie.

Même si dans les faits, la dose d'insuline administrée est minime, il est réaliste d'envisager que le principal problème pouvant survenir est une hypoglycémie (baisse du taux de sucre dans le sang). Afin de rendre la procédure plus sécuritaire, votre glycémie (taux de sucre dans le sang) sera vérifiée régulièrement. Advenant le rare cas où la glycémie chuterait sous des valeurs normales, une dose de glucose vous sera injectée à toutes les 4 minutes. Après la 3^{ème} dose, le médecin pourra être appelé à intervenir. Toutefois, ce genre de problème est très rare et lorsqu'il survient, l'intervention de l'infirmière suffit généralement à le régler.

Avantages pouvant découler de ma participation:

Outre le fait de contribuer à faire avancer les connaissances sur l'effet de l'exercice physique et des antioxydants sur le maintien de la masse musculaire reliée à l'âge, je recevrai des informations utiles sur ma santé suite à ma visite (tension artérielle, glycémie, densité osseuse, masse grasse, etc.). Selon le cas, je pourrais bénéficier d'un programme d'exercice physique supervisé offert dans le cadre de cette étude.

Inconvénients pouvant découler de ma participation:

Un inconfort associé à l'insertion des cathéters et à l'apparition d'une contusion sont possibles. Ces inconvénients sont cependant mineurs et de courte durée. Je serai aussi soumis à une faible radiation lors du test de composition corporelle. Il est aussi possible de ressentir un certain état de frustration, de stress ou de fatigue suite aux mesures effectuées. Toutefois, ces états disparaissent généralement dans un délai de quelques heures.

Risques:

Il est entendu que ma participation à ce projet de recherche ne me fait courir aucun risque déraisonnable sur le plan médical. Il est également entendu que ma participation n'aura aucun effet sur tout traitement auquel je serai éventuellement soumis.

Compensation financière:

Un montant forfaitaire de 15 \$ par visite sera offert au participant pour défrayer les coûts reliés au déplacement.

Retrait de ma participation:

Il est entendu que ma participation au projet de recherche décrit ci-dessus est tout à fait volontaire et que je reste, à tout moment, libre de mettre fin à ma participation sans avoir à motiver ma décision, ni à subir de préjudice de quelque nature que ce soit.

Arrêt du projet par le chercheur:

S'il advenait que le chercheur décide d'arrêter le projet ou de discontinuer ma participation, il est entendu qu'il m'en fera part dans les plus brefs délais et justifiera une telle démarche. À ce moment, les résultats obtenus jusqu'à ce jour me seront communiqués.

Autorisation de transmettre les résultats:

J'autorise les personnes responsables du projet à transmettre les résultats de mon évaluation à mon médecin traitant si cela s'avérait pertinent, par exemple, dans le cas où l'évaluation permettait de suspecter une anomalie.

Oui

Non

Études ultérieures:

Il se peut que les résultats obtenus dans le cadre de cette étude donnent lieu à une autre recherche. Dans cette éventualité, j'autorise les personnes responsables de ce projet à me contacter et à me demander si je suis intéressé (e) à participer à une nouvelle recherche.

Oui

Non

Information:

J'accepte que l'information recueillie puisse être utilisée pour fins de communication scientifique et professionnelle.

Oui

Non

Confidentialité:

Il est entendu que l'anonymat sera respecté à mon égard, que l'information contenue dans mon dossier demeurera confidentielle et que je ne serai identifié(e) dans aucune publication. Les données seront conservées sous clé au laboratoire de composition corporelle et métabolisme pendant une période de 10 ans.

Personne à contacter:

Vous pouvez rejoindre, tout au long de l'étude, Dr Isabelle Dionne au numéro 819-821-1170 *2671 pour toute information supplémentaire ou tout problème relié au projet de recherche. Pour tout problème éthique concernant les conditions dans lesquelles se déroule votre participation à ce projet, vous pouvez, après avoir discuté avec la responsable du projet, expliquer vos préoccupations à la présidente du comité d'éthique de l'Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke (829-7131).

Déclaration du participant:

Je déclare avoir eu suffisamment d'explications sur la nature et le déroulement du projet de recherche. J'ai lu et/ou compris les termes du présent formulaire de consentement et j'en ai reçu un exemplaire. Je reconnais avoir été informé(e) de façon suffisante sur la nature et le motif de ma participation au projet. J'ai eu l'occasion de poser des questions auxquelles on a répondu, à ma satisfaction.

Signature du participant: _____

Signature du témoin: _____

Déclaration du responsable de l'obtention:

Je soussigné _____ certifie avoir expliqué au signataire intéressé les termes du présent formulaire, avoir répondu aux questions qu'il m'a posées à cet égard et lui avoir clairement indiqué qu'il reste, à tout moment, libre de mettre un terme à sa participation au projet décrit ci-dessus.

Signature du représentant: _____

Signature du témoin: _____

Signé à _____ le _____

ANNEXE II

Fiche contact du participant

FICHE CONTACT

Nom:

DATE:

ID:

Groupe: _____

Adresse:

Tél:

Date de naissance:

(60-75 ans inclus)

MD traitant:

Pré-sélection

1) **absence de maladie métabolique** (DB ou MCV, TA normale ou contrôlée – x 1an, Ø incapacité physique majeure)

2) Ø Rx influençant le métabolisme (HRT accepté)

Médicaments prescrits:

Médicaments non-prescrits:

3) **Non-fumeur**

Buveur modéré

4) Ne pas être implication dans un **programme d'exercices vigoureux depuis 10 ans** (3 séances par semaine d'une heure en musculaire ou cardio)

5) **IMC \leq 30**

Poids:

Taille:

6) **Poids stable** (\pm 2 kg) depuis 6 mois

7) **Aucune ingestion d'antioxydants** - vitamines A, C, E, sélénium (sinon arrêt pour 1 mois)

VISITE 1

ID: _____

DATE: _____

GROUPE: _____

Consentement signé / copie remise au sujet

15\$

Taille: _____

Poids: _____

Tour de taille: _____

Tour de hanches: _____

CCMD

DXA

Retour

Journal alimentaire

Urine

VISITE 2

ID: _____

DATE: _____

15\$

Taille: _____

Poids: _____

Tour de taille: _____

Tour de hanches: _____

CCMD

DXA

Retour

Journal alimentaire

Urine

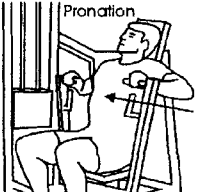

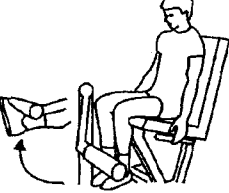

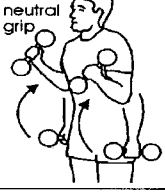
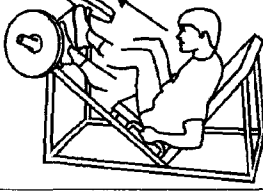

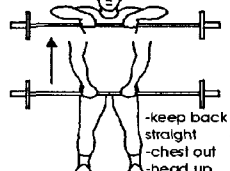
ANNEXE III

Programme d'exercices en musculation

ÉVALUATION DU 1 RM:

1. 3-5 répétitions avec une charge très faible pour évaluer la technique.
2. L'entraîneur sélectionne un poids qui semble approprié pour faire 1 seule répétition.
3. Si la répétition n'est pas maximale on augmente la charge et on reprend la charge après 3-4 minutes de repos.
4. Refaire la procédure pour chaque groupe musculaire.

NOM: _____

EXERCICE	CHARGE	1 RM	EXERCICE	CHARGE	1 RM
	1. 2. 3.			1. 2. 3.	
	1. 2. 3.			1. 2. 3.	
	1. 2. 3.			1. 2. 3.	
	1. 2. 3.			1. 2. 3.	

Progression du 1 RM:

	Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 5	Mois 6		Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 5	Mois 6
1.							5.						
2.							6.						
3.							7.						
4.							8.						

ANNEXE V

Mesure du métabolisme de base (CCMD)

Centre de recherche sur le vieillissement

1036 rue Belvedere Sud

Sherbrooke, QC, J1H 4C4

Name:	ID: xxy3	BSA: 2.01	Date: 11/17/2000
Tech:	Height: 72.00	Age:	Room:
Doctor: Quality, Control	Weight: 175.00	Sex: Male	Race: Caucasian

Diagnosis:

Dyspnea:

Cough:

Wheeze:

Tbco Prod:

Yrs Smk:

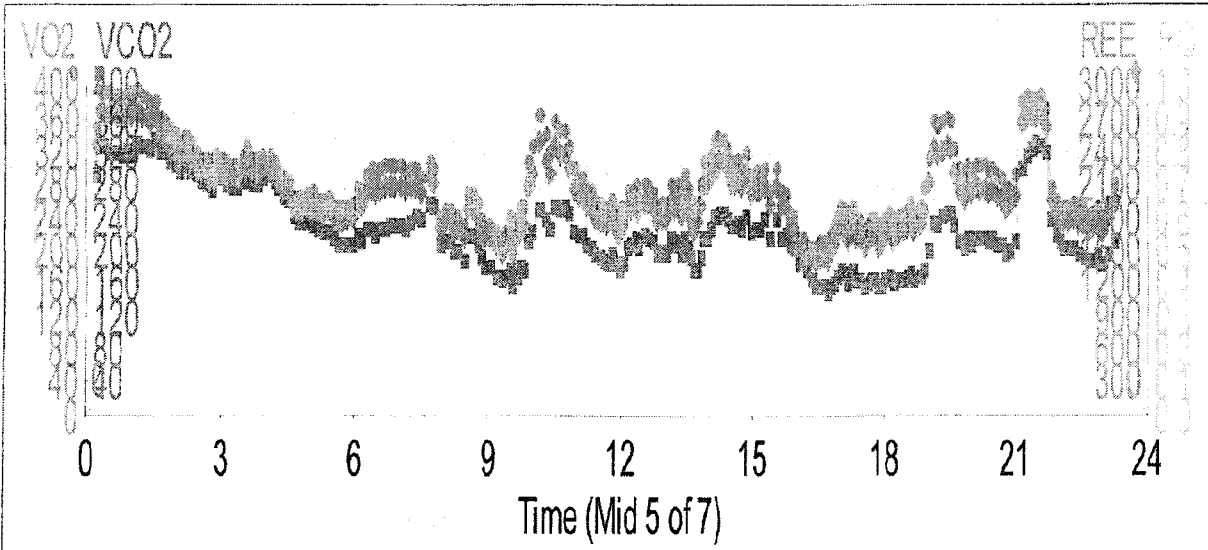
Pks/Day:

Yrs Quit:

Medications:

Pre Test Comments:

Post Test Comments:



	<u>Mean Value</u>	<u>Pred</u>
Time (min)	23:15	
FIO2 (%)	22.15	
<hr/>		
REE (Kcal/day)	1992	1891
RQ	0.78	
REE/Pred (%)	105	
<hr/>		
RR (br/min)	10	
Vi BTPS (mL)	743	
VE BTPS (L/min)	7.4	
<hr/>		
VCO2 (mL/min)	224	
VO2 (mL/min)	288	
<hr/>		
Urinary N2 (g/day)		
CHO/REE (%)	25	
Fat/REE (%)	75	

Centre de recherche sur le vieillissement

1036 rue Belvedere Sud

Sherbrooke, QC, J1H 4C4

Name:	ID: xxy3	BSA: 2.01	Date: 11/17/2006
Tech:	Height: 72.00	Age:	Room:
Doctor: Quality, Control	Weight: 175.00	Sex: Male	Race: Caucasian

Time (min)	VO2 (mL/min)	VCO2 (mL/min)	RQ	REE (Kcal/day)	REE/Pred (%)	REE_Covar (%)	Vt BTPS (mL)	RR (br/min)	VE BTPS (L/min)
0:30	387	318	0.82	2704	143		928	11	10.2
1:00	403	333	0.83	2816	148	3	1122	9	10.3
1:30	367	321	0.87	2595	136	4	1047	10	10.1
2:00	345	310	0.90	2454	130	6	1036	9	9.8
2:30	327	296	0.91	2325	123	8	1105	8	9.3
3:00	305	275	0.90	2168	116	10	978	9	8.7
3:30	314	285	0.91	2240	118	10	1041	9	8.9
4:00	335	308	0.92	2392	124	9	1113	9	9.7
4:30	267	244	0.91	1905	100	12	878	9	7.9
5:00	279	237	0.85	1960	104	13	886	9	7.7
5:30	248	207	0.83	1737	91	15	774	9	6.9
6:00	274	213	0.78	1894	100	15	761	9	7.1
6:30	317	238	0.75	2179	115	15	799	10	7.7
7:00	296	227	0.77	2042	107	14	805	9	7.4
7:30	315	266	0.85	2211	116	14	1029	8	8.4
8:00	306	279	0.91	2184	104	13	1286	7	9.2
8:30	270	218	0.81	1883	98	14	744	10	7.3
9:00	239	187	0.78	1656	87	15	642	10	6.5
9:30	226	163	0.72	1543	83	16	633	9	5.5
10:00	299	203	0.68	2021	103	16	556	13	7.1
10:30	357	257	0.72	2436	125	16	919	9	8.1
11:00	321	241	0.75	2204	115	15	817	9	7.7
11:30	258	191	0.74	1767	93	15	634	10	6.6
12:00	247	180	0.73	1691	89	16	563	12	6.5
12:30	292	226	0.77	2020	103	16	694	11	7.6
13:00	278	211	0.76	1917	97	15	719	10	7.0
13:30	279	205	0.74	1911	99	15	610	12	7.0
14:00	325	227	0.70	2209	114	15	581	14	7.9
14:30	313	234	0.75	2147	113	15	614	13	8.1
15:00	296	228	0.77	2045	107	15	720	11	7.6
15:30	281	222	0.79	1950	102	14	750	10	7.3
16:00	326	295	0.90	2324	109	14	1110	9	9.6
16:30	200	148	0.74	1369	72	15	519	10	5.2
17:00	244	169	0.69	1654	86	16	486	13	6.2
17:30	248	172	0.69	1681	87	16	539	11	6.0
18:00	236	163	0.69	1601	84	16	481	12	6.0
18:30	250	168	0.67	1687	88	16	572	10	5.7

ANNEXE VI

Mesure de composition corporelle (DXA)

Laboratoire de composition corporelle et métabolisme

1036, rue Belvédère Sud

Sherbrooke, QC J1H 4C4, (819) 829-7131 2623*

Patient :						
Date de naissance :						
Taille / Poids :	72,0 po. (in.)	177,0 lbs (lbs.)	Mesuré :	2006-11-17	09:41:39	(6,70)
Sexe / Ethnie :	Homme	Blanc	Analysé :	2006-11-17	09:42:20	(6,70)

RÉSULTATS DÉRIVÉS [Corps Entier]

Région	¹ DMO (g/cm ²)	² Adulte-Jeune (%)		³ Age-Egal (%)		DMO (g)	Area (cm ²)
		T-Score	Z-Score		Z-Score		
Tête	2,218	-	-	-	-	552	249
Bras	1,090	-	-	-	-	601	552
Jambes	1,908	-	-	-	-	1 935	1 014
Tronc	1,081	-	-	-	-	994	920
Côtes	0,736	-	-	-	-	310	421
Bassin	1,445	-	-	-	-	397	275
Rachis	1,282	-	-	-	-	286	223
Total	1,493	122	3,4	122	3,4	4 082	2 734

COMPOSITION CORPORELLE

Région	Tissus (%Graisse)	Région (%Graisse)	Tissus (g)	Gras (g)	Maigre (g)	DMO (g)	Masse Totale (kg)
Bras Gauche	4,7	4,4	4 453	208	4 245	297	-
Jambe Gauche	6,2	5,8	15 807	978	14 829	957	-
Tronc Gauche	7,9	7,6	15 896	1 250	14 646	521	-
Gauche Entier	6,7	6,4	38 412	2 585	35 827	2 029	-
Bras Droit	4,7	4,4	4 358	204	4 154	304	-
Jambe Droite	6,2	5,8	16 092	997	15 095	977	-
Tronc Droit	7,8	7,6	14 786	1 161	13 625	473	-
Droit Entier	6,7	6,4	37 772	2 529	35 243	2 053	-
Bras	4,7	4,4	8 811	413	8 399	601	-
Jambes	6,2	5,8	31 899	1 975	29 924	1 935	-
Tronc	7,9	7,6	30 682	2 411	28 271	994	-
Total	6,7	6,4	76 184	5 114	71 070	4 082	80,3

1 - Statistiquement, 68% des balayages répétés sont à $\pm 1DS$ ($\pm 0,010$ g/cm² pour Corps Entier Total)

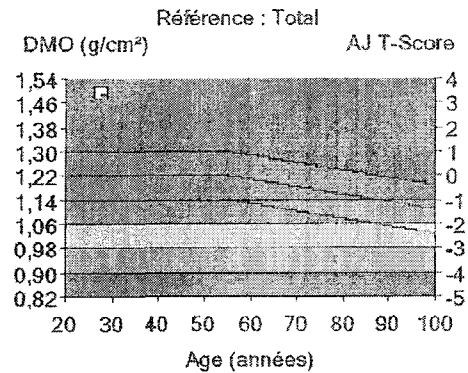
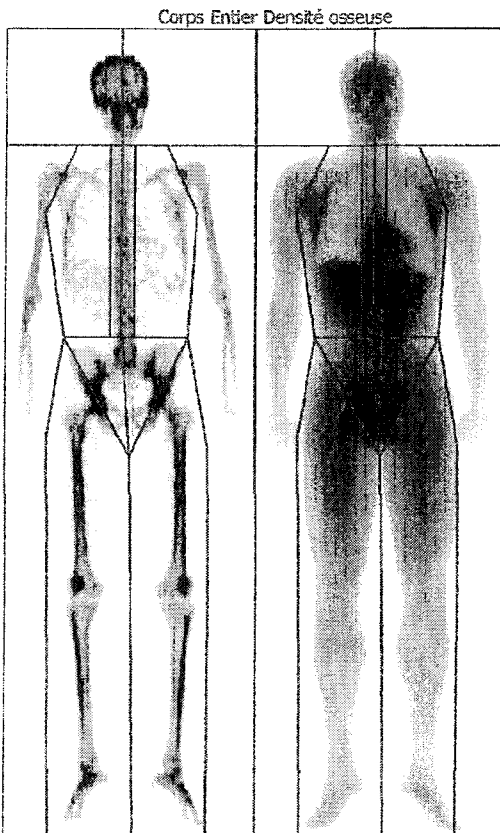
2 - EU, Corps Entier Population de Référence, Age 20-40 ans

3 - Ajusté pour l'Age

Nom de fichier: bobouf_j0pvwbb0ka0b

Laboratoire de composition corporelle et métabolisme
 1036, rue Belvédère Sud
 Sherbrooke, QC J1H 4C4, (819) 829-7131 2623*

Patient :			
Date de naissance :			
Taille / Poids :	72,0 po. (in.) 177,0 lbs (lbs.)	Mesuré :	2006-11-17 09:41:39 (6,70)
Sexe / Ethnie :	Homme Blanc	Analysé :	2006-11-17 09:42:20 (6,70)



Région	DMO ¹ (g/cm ²)	Adulte-Jeune ² T-Score	Age-Egal ³ Z-Score
Tête	2,218	-	-
Bras	1,090	-	-
Jambes	1,908	-	-
Tronc	1,081	-	-
Côtes	0,736	-	-
Bassin	1,445	-	-
Rachis	1,282	-	-
Total	1,493	3,4	3,4

Commentaires :

Image non diagnostique
 Imprimé : 2006-11-17 09:42:28 (6,70) 76:0,15:153,85:31,2 0,00:-1,00
 4,80x:13,00 10,9%Gras=6,7%
 0,00:0,00 0,00:0,00
 Nom de fichier : boeuf_bypwbtk.dfb
 Mode de balayage : Standard

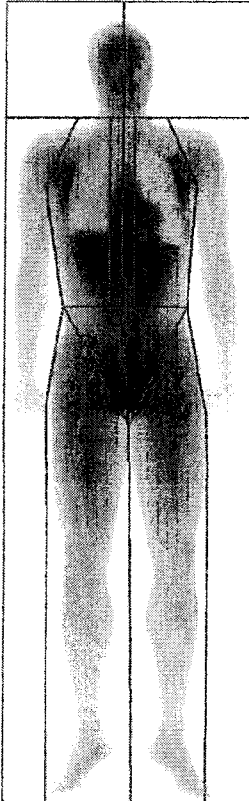
1 - Statistiquement, 68% des balayages répétés sont à $\pm 1DS$ ($\pm 0,010$ g/cm² pour Corps Entier Total)
 2 - EU, Corps Entier Population de Référence, Age 20-40 ans
 3 - Ajusté pour l'Age

Laboratoire de composition corporelle et métabolisme

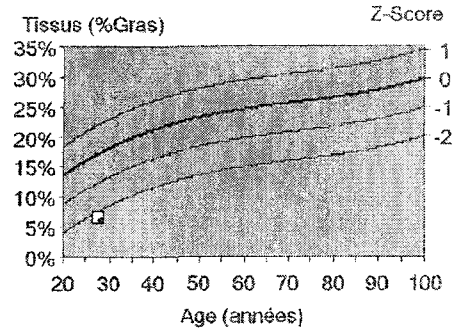
1036, rue Belvédère Sud
 Sherbrooke, QC J1H 4C4, (819) 829-7131 2623*

Patient :					
Date de naissance :					
Taille / Poids :	72,0 po. (in.)	177,0 lbs (lbs.)	Mesuré :	2006-11-17 09:41:39	(6,70)
Sexe / Ethnie :	Homme Blanc		Analysé :	2006-11-17 09:42:20	(6,70)

Quantification Corps Entier tissus



Référence de composition : Total



Région	Tissus (%Gras)	Z-Score ^{2,3}	Mas Tot (kg)	Gras (g)	Maigre (g)	CMO (g)
Bras	4,7	-	-	413	8 399	601
Jambes	6,2	-	-	1 975	29 924	1 935
Tronc	7,9	-	-	2 411	28 271	994
Total	6,7	-2,2	80,3	5 114	71 070	4 082

Commentaires :

Image non diagnostique

Imprimé : 2006-11-17 09:42:30 (6,70) 76:0,15:153,85:31,2 0,00:-1,00
 4,80x13,00 10,9:%Gras=6,7%
 0,00:0,00 0,00:0,00
 Nom de fichier : bobefu_18vgwbt8k.dfb
 Mode de balayage : Standard

2 - Population de référence EU, Corps Entier

3 - Ajusté pour l'Age

GE Medical Systems
 LUNAR

Prodigy
 DF+ 14564

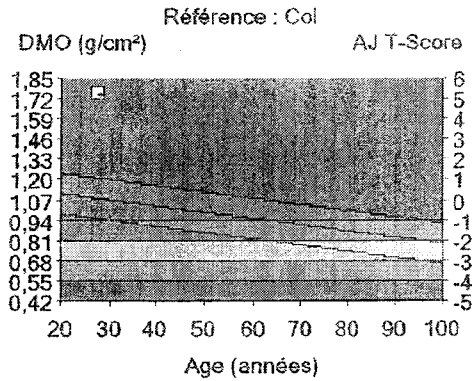
Laboratoire de composition corporelle et métabolisme

1036, rue Belvédère Sud

Sherbrooke, QC J1H 4C4, (819) 829-7131 2623*

Patient :					
Date de naissance :					
Taille / Poids :	72,0 po. (in.)	177,0 lbs (lbs.)	Mesuré :	2006-11-17	09:43:39 (6,70)
Sexe / Ethnie :	Homme	Blanc	Analysé :	2006-11-17	09:43:40 (6,70)

Fémur droit Densité osseuse



Région	¹ DMO (g/cm ²)	² Adulte-Jeune T-Score	³ Age-Egal Z-Score
Col	1,756	5,3	5,2
Ward	1,763	6,2	6,1
Troch.	1,429	4,5	4,5
Diaph.	1,814	-	-
Total	1,616	4,0	4,0

Commentaires :

Image non diagnostique

Imprimé : 2006-11-17 09:43:58 (6,70) 76:3,00:50,00:12,0 0,00:9,72 0,60x1,05
 14,0:%Gras=8,2%
 0,00:0,00 0,00:0,00
 Angle du col (degré)= 45
 Nom de fichier : bobouf_j8vq7bb8k.dff
 Mode de balayage : Standard

1 - Statistiquement, 68% des balayages répétés sont à $\pm 1SD$ ($\pm 0,014$ g/cm² pour Fémur droit Col)

2 - EU, Fémur Population de Référence, Age 20-40 ans

3 - Ajusté pour l'Age

11 - OMS - Définition d'ostéoporose et d'ostéopénie pour femmes blanches : Normal = T-Score à ou supérieur à -1,0 SD; Ostéopénie = T-Score entre -1,0 et -2,5 SD; Ostéoporose = T-Score à ou inférieur à -2,5 SD

GE Medical Systems
LUNAR

Prodigy
DF+14564

ANNEXE VII

Journal alimentaire

Comment remplir ce questionnaire ?

1. Indiquer votre nom ainsi que la date sur chaque feuille lorsque vous la remplissez.
2. Inscrire tout aliment ou boisson ingéré pendant 3 jours.
3. Pour les portions, utilisez la balance diététique qui vous a été fournie ou bien mesurer les liquides avec une tasse à mesurer.
4. **IL EST IMPORTANT D'INSCRIRE LA QUANTITÉ POUR CHAQUE ALIMENTS INDIVIDUELLEMENT. Les unités en grammes sont suggérées car elles permettent d'être plus précis.**
5. Cocher sur chaque feuille s'il s'agit d'un déjeuner, dîner, souper ou collation (lorsqu'il s'agit d'une **collation**, veuillez **cocher** l'endroit qui correspond au moment précis ou cette dernière a été prise, ex: (**am**), (**pm**) ou (**soir**)).
6. Prendre une feuille distincte pour chaque repas ou collation.
7. **Inscrire aussi tous vos médicaments ou suppléments alimentaires que vous prenez dans la journée.**

Voici certaines précisions qu'il ne faut pas oublier: **Bien peser tous les aliments sans exception

- Jus? *vrai jus, boisson sucrée, en poudre, cocktail...*
- Pain? *blanc, de blé, aux céréales...*
Condiments: *quantité de mayonnaise, beurre, moutarde...*
- Garniture? *quantité de: beurre, beurre d'arachides, margarine, confiture, fromage...*
- Muffin?
Contenu: *fruits, noix, chocolat, raisins secs...*
- Oeuf? *frit, à la coque, brouillé, poché...*
- % m.g. produits laitiers? *lait, fromage, yogourt, crème...*
- Sucre, crème ou sirop ajouté? *dans café, céréales, sur crêpe,...*
- Gras ajouté pour cuisson? *quantité de beurre, margarine ou huile...*
- Barre de céréales? *noix, arachides, guimauves, fruits, enrobage au chocolat...* Indiquez la marque et le poids pour la barre
- Soupe? *maison, en conserve, en sachet et son contenu*
- Salade?
Composantes: *quantité de légumes, fromage, croûtons, graines et noix...*
Vinaigrette: **a) type:** *crémeuse, italienne...* **b) quantité:** *mL, c. à thé, c. à table, gramme...*
- Sandwich?
Pain: *blanc, de blé, aux céréales...*
Condiments: *quantité de mayonnaise, beurre, moutarde...*
- Viande?
Cuisson: *four, autocuiseur, poêle Téfalon, sur le gril...*
Type: *ne pas oublier de préciser la partie de viande (côtes de bœuf, surlonge, filet mignon...)*
Est-ce que vous l'avez pesée cuite ou crue?
- Volaille? *Avez-vous consommé la peau?*
- Dessert?
Garniture: *glacage, crème, crème glacée, sirop, sauce, coulis...*
Tarte: *une croûte ou 2?*
- Grignotines, Bonbons?
Type: *croustilles, Bretzels, craquelins salés...*
Quantité: *en gramme...*
- Gruau?
Type: *nature ou avec saveur?*
L'avez-vous pesé cuit ou sec?
- Fruits et légumes?
Avez-vous consommé la pelure?
Est-ce cuit ou cru?
- Céréales?
Type: *indiquez la marque de céréales et le nom*

Nom:

Prénom:

Date:

Déjeuner ☺

Collation (am) ☺

Dîner ☺

Collation (pm) ☺

Souper ☺

Collation (soir) ☺

Aliments	Marque / portion / % de gras / cuisson / frais ou conserve / pelé ou non...	Grammes / mL / tasse / C. à thé...
Brevages	Marque / diète ou non / avec sucres ajoutés ou sans sucre...	
Eau		
Café / thé		
Jus		
Boissons gazeuses		
Boissons alcoolisées % alcool		
SUPPLÉMENTS OU MÉDICAMENTS		

Exemple:

Nom: Intelle Prénom: Berthe Date: 24/09/2008

Déjeuner ☺ Collation (am) ☺ Dîner ! Collation (pm) ☺ Souper ☺ Collation (soir) ☺

	Aliments	Marque / portion / % de gras / cuisson / frais ou conserve / pelé ou non...	Grammes / mL / tasse / C. à thé...
	Bœuf haché maigre	Cuit dans la poêle	94 g cuit
	Margarine	Bécel	1c. thé (5mL)
	Haricots verts	Choix du Président, congelés	102 g
	Pomme de terre	Avec pelure cuite su four micro-onde	180 g
	Huile olive		10 mL
	Brevages	Marque / diète ou non / avec sucres ajoutés ou sans sucre...	
	Eau		1 tasse (250mL)
	Café / thé	Instantané + 1c. table de lait 2% + 2 sucres	1 tasse
	Jus		
	Boissons gazeuses		
	Boissons alcoolisées % alcool		
	SUPPLÉMENTS OU MÉDICAMENTS	1 comprimé de carbocal D-400	

RÉFÉRENCES

1. Ahmadizad, S., & El-Sayed, M. S. (2005). The acute effects of resistance exercise on the main determinants of blood rheology. *J Sports Sci*, 23(3), 243-9.
2. Albrink, M. J., Krauss, R. M., Lindgrem, F. T., von der Groeben, J., Pan, S., & Wood, P. D. (1980). Intercorrelations among plasma high density lipoprotein, obesity and triglycerides in a normal population. *Lipids*, 15(9), 668-76.
3. Alessio, H. M., & Goldfarb, A. H. (1988). Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise: adaptive response to training. *J Appl Physiol*, 64(4), 1333-6.
4. Alpert, M. A. , & Hashimi, M. W. (1993). Obesity and the heart. *Am J Med Sci*, 306(2), 117-23.
5. American Diabetes Association. (2007). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 30 Suppl 1, S42-7.

Notes: CORPORATE NAME: American Diabetes Association.

6. American Heart Association. (2009). *Heart Disease and Stroke Statistics 2009 Update*.
Web site: URL
<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/CIRCULATIONAHA.108.191261>
7. Anderson, J. J. (2002). Oversupplementation of vitamin A and osteoporotic fractures in the elderly: to supplement or not to supplement with vitamin A. *J Bone Miner Res*, 17(8), 1359-62.
8. Antell, D. E., & Taczanowski, E. M. (1999). How environment and lifestyle choices

influence the aging process. *Ann Plast Surg*, 43(6), 585-8.

9. Austin, M. A., King, M. C., Vranizan, K. M., & Krauss, R. M. (1990). Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*, 82(2), 495-506.
10. Aw, T. Y., Andersson, O., Kennedy, F. G., & Jones, D. P. (1985). Intracellular O₂ supply to support mitochondrial function. L. P. a. N. S. E. G. Benzi *Biochemical Aspects of Physical Exercise* (Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division) ed., pp. 101-112). UK.
11. Babior, B. M. (1984). The respiratory burst of phagocytes. *J Clin Invest*, 73(3), 599-601.
12. Balaban, R. S., Nemoto, S., & Finkel, T. (2005). Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 120(4), 483-95.
13. Barouki, R. (2006). [Ageing free radicals and cellular stress]. *Med Sci (Paris)*, 22(3), 266-72.
14. Baumgartner, R. N., Koehler, K. M., Gallagher, D., Romero, L., Heymsfield, S. B., Ross, R. R. et al. (1998). Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*, 147(8), 755-63.
15. Baumgartner, R. N., Waters, D. L., Gallagher, D., Morley, J. E., & Garry, P. J. (1999). Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mech Ageing Dev*, 107(2), 123-36.
16. Bautmans, I., Njemini, R., Vasseur, S., Chabert, H., Moens, L., Demanet, C. et al. (2005). Biochemical changes in response to intensive resistance exercise training in the elderly. *Gerontology*, 51(4), 253-65.

17. Beaupre, G. S., & Lew, H. L. (2006). Bone-density changes after stroke. *Am J Phys Med Rehabil*, 85(5), 464-72.
18. Bejma, J., & Ji, L. L. (1999). Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 87(1), 465-70.
19. Ben-Yehuda, A., & Weksler, M. E. (1992). Immune senescence: mechanisms and clinical implications. *Cancer Invest*, 10(6), 525-31.
20. Beneka, A., Malliou, P., Fatouros, I., Jamurtas, A., Gioftsidou, A., Godolias, G. et al. (2005). Resistance training effects on muscular strength of elderly are related to intensity and gender. *J Sci Med Sport*, 8(3), 274-83.
21. Berkahn, L., & Keating, A. (2004). Hematopoiesis in the elderly. *Hematology*, 9(3), 159-63.
22. Bermon, S., Philip, P., Ferrari, P., Candito, M., & Dolisi, C. (1999). Effects of a short-term strength training programme on lymphocyte subsets at rest in elderly humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 79(4), 336-40.
23. Blain, H., Vuillemin, A., Blain, A., & Jeandel, C. (2000). [The preventive effects of physical activity in the elderly]. *Presse Med*, 29(22), 1240-8.
24. Blair, S. N., Kohl, H. W. 3rd, Barlow, C. E., Paffenbarger, R. S. Jr, Gibbons, L. W., & Macera, C. A. (1995). Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA*, 273(14), 1093-8.
25. Bonora, E. (2006). The metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Ann Med*, 38(1), 64-80.

26. Bosy-Westphal, A., Eichhorn, C., Kutzner, D., Illner, K., Heller, M., & Muller, M. J. (2003). The age-related decline in resting energy expenditure in humans is due to the loss of fat-free mass and to alterations in its metabolically active components. *J Nutr*, *133*(7), 2356-62 .
27. Bouchard, D. R., Beliaeff, S., Dionne, I. J., & Brochu, M. (2007). Fat mass but not fat-free mass is related to physical capacity in well-functioning older individuals: nutrition as a determinant of successful aging (NuAge)--the Quebec Longitudinal Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *62*(12), 1382-8.
28. Bouchard, D. R., Soucy, L., Senechal, M., Dionne, I. J., & Brochu, M. (2009). Impact of resistance training with or without caloric restriction on physical capacity in obese older women. *Menopause*, *16*(1), 66-72.
29. Cartwright, M. J., Tchkonina, T., & Kirkland, J. L. (2007). Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp Gerontol*, *42*(6), 463-71.
30. Chance, B., Sies, H., & Boveris, A. (1979). Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev*, *59*(3), 527-605.
31. Chappell, L. C., Seed, P. T., Kelly, F. J., Briley, A., Hunt, B. J., Charnock-Jones, D. S. et al. (2002). Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol*, *187*(3), 777-84.
32. Chicco, A. J. (2008). Exercise training in prevention and rehabilitation: which training mode is best? *Minerva Cardioangiol*, *56*(5), 557-70.
33. Chong, P., & Rashid, P. (2005). Can we prevent prostate cancer? *Aust Fam Physician*,

34(4), 265-7.

34. Christen, Y. (2003). Environmental factors of longevity. *Presse Med.*, 32 (8), 370-6.
35. Clarkson, P. M. (1995). Antioxidants and physical performance. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 35(1-2), 131-41.
36. Cohn, J. N., & Colucci, W. (2006). Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology. *Am J Cardiol*, 97(10A), 4F-12F.
37. Comfort, A. (1979). The biology of senescence. (3rd edition Elsevier ed., pp. 261-298). London.
38. Cottrell, D. A., Blakely, E. L., Borthwick, G. M., Johnson, M. A., Taylor, G. A., Brierley, E. J. et al. (2000). Role of mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *Ann N Y Acad Sci*, 908, 199-207.
39. Cross, C. E., Halliwell, B., Borish, E. T., Pryor, W. A., Ames, B. N., Saul, R. L. et al. (1987). Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med*, 107(4), 526-45.
40. Dandona, P., Aljada, A., Chaudhuri, A., & Mohanty, P. (2004). Endothelial dysfunction, inflammation and diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*, 5(3), 189-97.
41. Davies, K. J., Quintanilha, A. T., Brooks, G. A., & Packer, L. (1982). Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun*, 107(4), 1198-205.
42. de la Fuente, M., Ferrandez, M. D., Burgos, M. S., Soler, A., Prieto, A., & Miquel, J. (1998). Immune function in aged women is improved by ingestion of vitamins C and E. *Can J Physiol Pharmacol*, 76(4), 373-80.

43. Dela, F., & Kjaer, M. (2006). Resistance training, insulin sensitivity and muscle function in the elderly. *Essays Biochem*, 42, 75-88.
44. Després, J. P., Moorjani, S., Ferland, M., Tremblay, A., Lupien, P. J., Nadeau, A. et al. (1989). Adipose tissue distribution and plasma lipoprotein levels in obese women. Importance of intra-abdominal fat. *Arteriosclerosis*, 9(2), 203-10.
45. Dilman, V. M. (1970). Growth hormone, age and the endometrium. *N Engl J Med*, 283(7), 375.
46. Dionne, I. J., Melancon, M. O., Brochu, M., Ades, P. A., & Poelhman, E. T. (2004). Age-related differences in metabolic adaptations following resistance training in women. *Exp Gerontol*, 39(1), 133-8.
47. Dirks, A. J., & Leeuwenburgh, C. (2005). The role of apoptosis in age-related skeletal muscle atrophy. *Sports Med*, 35(6), 473-83.
48. Doherty, T. J. (2003). Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol*, 95(4), 1717-27.
49. Dumaswala, U. J., Zhuo, L., Jacobsen, D. W., Jain, S. K., & Sukalski, K. A. (1999). Protein and lipid oxidation of banked human erythrocytes: role of glutathione. *Free Radic Biol Med*, 27(9-10), 1041-9.
50. Dusinska, M., Kazimirova, A., Barancokova, M., Beno, M., Smolkova, B., Horska, A. et al. (2003). Nutritional supplementation with antioxidants decreases chromosomal damage in humans. *Mutagenesis*, 18(4), 371-6.
51. El-Sayed, M. S., Ali, N., & El-Sayed Ali, Z. (2005). Haemorheology in exercise and training. *Sports Med*, 35(8), 649-70.

52. El-Sayed, M. S., Sale, C., Jones, P. G., & Chester, M. (2000). Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sports Exerc*, 32(5), 918-25.
53. Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M. (2002). Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev*, 23(5), 599-622.
54. Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M. (2003). Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*, 52(1), 1-8.
55. Evans, W. J. (1995). What is sarcopenia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 50 Spec No, 5-8.
56. Evans, W. J. (2002). Effects of exercise on senescent muscle. *Clin Orthop Relat Res*, (403 Suppl), S211-20.
57. Felker, G. M., Allen, L. A., Pocock, S. J., Shaw, L. K., McMurray, J. J., Pfeffer, M. A. et al. (2007). Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*, 50(1), 40-7.

Notes: CORPORATE NAME: CHARM Investigators.

58. Ferrara, C. M., Goldberg, A. P., Ortmeyer, H. K., & Ryan, A. S. (2006). Effects of aerobic and resistive exercise training on glucose disposal and skeletal muscle metabolism in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61(5), 480-7.
59. Ferraro, R., Lillioja, S., Fontvieille, A. M., Rising, R., Bogardus, C., & Ravussin, E. (1992). Lower sedentary metabolic rate in women compared with men. *J Clin Invest*, 90(3), 780-4.

60. Finaud, J., Lac, G., & Filaire, E. (2006). Oxidative stress : relationship with exercise and training. *Sports Med*, 36(4), 327-58.
61. Flicker, L., Lautenschlager, N. T., & Almeida, O. P. (2006). Healthy mental ageing. *J Br Menopause Soc*, 12(3), 92-6.
62. Folsom, A. R., Kushi, L. H., Anderson, K. E., Mink, P. J., Olson, J. E., Hong, C. P. et al. (2000). Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med*, 160(14), 2117-28.
63. Forbes, G. B. (1999). Longitudinal changes in adult fat-free mass: influence of body weight. *Am J Clin Nutr*, 70(6), 1025-31.
64. Fridlyand, L. E., & Philipson, L. H. (2006). Reactive species and early manifestation of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 8(2), 136-45.
65. Frontera, W. R., Meredith, C. N., O'Reilly, K. P., Knuttgen, H. G., & Evans, W. J. (1988). Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol*, 64(3), 1038-44.
66. Fujioka, S., Matsuzawa, Y., Tokunaga, K., & Tarui, S. (1987). Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, 36(1), 54-9.
67. Fulle, S., Protasi, F., Di Tano, G., Pietrangelo, T., Beltramin, A., Boncompagni, S. et al. (2004). The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing. *Exp Gerontol*, 39(1), 17-24.
68. Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y. et al.

- (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 114(12), 1752-61.
69. Gallagher, D., Ruts, E., Visser, M., Heshka, S., Baumgartner, R. N., Wang, J. et al. (2000). Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 279(2), E366-75.
70. Ghaffari, S. (2008). Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis. *Antioxid Redox Signal*, 10(11), 1923-40.
71. Gianni, P., Jan, K. J., Douglas, M. J., Stuart, P. M., & Tarnopolsky, M. A. (2004). Oxidative stress and the mitochondrial theory of aging in human skeletal muscle. *Exp Gerontol*, 39(9), 1391-400.
72. Giuliani, A., & Cestaro, B. (1997). Exercise, free radical generation and vitamins. *Eur J Cancer Prev*, 6 Suppl 1 , S55-67.
73. Gohil, K., Packer, L., de Lumen, B., Brooks, G. A., & Terblanche, S. E. (1986). Vitamin E deficiency and vitamin C supplements: exercise and mitochondrial oxidation. *J Appl Physiol*, 60(6), 1986-91 .
74. Goldfarb, A. H., McIntosh, M. K., Boyer, B. T., & Fatouros, J. (1994). Vitamin E effects on indexes of lipid peroxidation in muscle from DHEA-treated and exercised rats. *J Appl Physiol*, 76(4), 1630-5.
75. Goldfarb, A. H., McKenzie, M. J., & Bloomer, R. J. (2007). Gender comparisons of exercise-induced oxidative stress: influence of antioxidant supplementation. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32(6), 1124-31.
76. Goodpaster, B. H., Carlson, C. L., Visser, M., Kelley, D. E., Scherzinger, A., Harris, T. B.

- et al. (2001). Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. *J Appl Physiol*, 90(6), 2157-65.
77. Gopaul, N. K., Manraj, M. D., Hebe, A., Lee Kwai Yan, S., Johnston, A., Carrier, M. J. et al. (2001). Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia*, 44(6), 706-12.
78. Goulet, E. D., Lord, C., Chaput, J. P., Aubertin-Leheudre, M., Brochu, M., & Dionne, I. J. (2007). No difference in insulin sensitivity between healthy postmenopausal women with or without sarcopenia: a pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab*, 32(3), 426-33.
79. Goulet, E. D., Melancon, M. O., Dionne, I. J., & Aubertin-Leheudre, M. (2005). No sustained effect of aerobic or resistance training on insulin sensitivity in nonobese, healthy older women. *J Aging Phys Act*, 13(3), 314-26.
80. Greenlund, L. J., & Nair, K. S. (2003). Sarcopenia--consequences, mechanisms, and potential therapies. *Mech Ageing Dev*, 124(3), 287-99.
81. Groussard, C., Rannou-Bekono, F., Machefer, G., Chevanne, M., Vincent, S., Sergent, O. et al. (2003). Changes in blood lipid peroxidation markers and antioxidants after a single sprint anaerobic exercise. *Eur J Appl Physiol*, 89(1), 14-20.
82. Gustafsson, T., & Kraus, W. E. (2001). Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Front Biosci*, 6, D75-89.
83. Gutteridge, J. M., & Halliwell, B. (1989). Iron toxicity and oxygen radicals. *Baillieres*

Clin Haematol, 2(2), 195-256.

84. Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. (1995). The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radic Biol Med*, 18(1), 125-6.
85. Hansen, R. D., & Allen, B. J. (2002). Habitual physical activity, anabolic hormones, and potassium content of fat-free mass in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 75(2), 314-20.
86. Harman, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 11(3), 298-300.
87. Harman, D. (1972). The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc*, 20(4), 145-7.
88. Harman, D. (1981). The aging process. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 78(11), 7124-8.
89. Harper, E. J. (1998). Changing perspectives on aging and energy requirements: aging and energy intakes in humans, dogs and cats. *J Nutr*, 128(12 Suppl), 2623S-2626S.
90. Harris, M. I. (1998). Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. *Diabetes Care*, 21 Suppl 3, C11-4.
91. Hathcock, J. N., Hattan, D. G., Jenkins, M. Y., McDonald, J. T., Sundaesan, P. R., & Wilkening, V. L. (1990). Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr*, 52(2), 183-202.
92. Hawley, J. A. (2004). Exercise as a therapeutic intervention for the prevention and treatment of insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev*, 20(5), 383-93.
93. Hayflick, L. (1974). The longevity of cultured human cells. *J Am Geriatr Soc*, 22(1), 1-12.

94. Herrera, E., Jimenez, R., Aruoma, O. I., Hercberg, S., Sanchez-Garcia, I., & Fraga, C. (2009). Aspects of antioxidant foods and supplements in health and disease. *Nutr Rev*, 67 Suppl 1, S140-4.
95. Hodkinson, H. M. (1985). Screening for anemia and its prevention. M. J. Denham, & I. Chanarin *Blodd disorders in the elderly* (Churchill Livingstone ed.,). London.
96. Holloszy, J. O., & Greiwe, J. S. (2001). Overview of glucose metabolism and aging. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 11 Suppl, S58-63.
97. Holvoet, P. (2008). Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verh K Acad Geneeskde Belg*, 70(3), 193-219.
98. Hommes, F. A., Mastebroek-Helder, D. J., & Molenaar, I. (1975). The effect of vitamin E deficiency on permeability of mitochondria for phosphate. *Nutr Metab*, 19(5-6), 263-7.
99. Honarbakhsh, S., & Schachter, M. (2009). Vitamins and cardiovascular disease. *Br J Nutr*, 101(8), 1113-31.
100. Hudson, J. I., Hiripi, E., Pope, H. G. Jr, & Kessler, R. C. (2006). The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry*.
101. Hughes, V. A., Frontera, W. R., Roubenoff, R., Evans, W. J., & Singh, M. A. (2002). Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr*, 76(2), 473-81.
102. Hunt, N. D., Hyun, D. H., Allard, J. S., Minor, R. K., Mattson, M. P., Ingram, D. K. et al.

- (2006). Bioenergetics of aging and calorie restriction. *Ageing Res Rev*, 5(2), 125-43.
103. Hunter, G. R., McCarthy, J. P., & Bamman, M. M. (2004). Effects of resistance training on older adults. *Sports Med*, 34(5), 329-48.
104. Hurley, B. F., & Roth, S. M. (2000). Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases. *Sports Med*, 30(4), 249-68.
105. Iuchi, Y. et al. (2007). Oxidative stress in erythrocytes; a cause for anemia and autoimmune response. 71-73.
106. Jackson, M. J. (1987). Muscle damage during exercise: possible role of free radicals and protective effect of vitamin E. *Proc Nutr Soc*, 46(1), 77-80.
107. Jackson, M. J., Edwards, R. H., & Symons, M. C. (1985). Electron spin resonance studies of intact mammalian skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*, 847(2), 185-90.
108. Janssen, I. (2006). Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc*, 54(1), 56-62.
109. Janssen, I., Heymsfield, S. B., & Ross, R. (2002). Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*, 50(5), 889-96.
110. Jenkins, R. R. (1988). Free radical chemistry. Relationship to exercise. *Sports Med*, 5(3), 156-70.
111. Ji, L. L. (1995). Exercise and oxidative stress: role of the cellular antioxidant systems. *Exerc Sport Sci Rev*, 23, 135-66.

112. Ji, L. L. (1996). Exercise, oxidative stress, and antioxidants. *Am J Sports Med*, 24(6 Suppl), S20-4.
113. Ji, L. L. (2001). Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress? *Ann N Y Acad Sci*, 928, 236-47.
114. Ji, L. L., Leeuwenburgh, C., Leichtweis, S., Gore, M., Fiebig, R., Hollander, J. et al. (1998). Oxidative stress and aging. Role of exercise and its influences on antioxidant systems. *Ann N Y Acad Sci*, 854, 102-17.
115. Jobsis, F. F., & Rosenthal, M. (1978). Behaviour of the mitochondrial respiratory chain in vivo. *Ciba Found Symp*, (56), 149-69 .
116. Kalapotharakos, V. I., Michalopoulos, M., Strimpakos, N., Diamantopoulos, K., & Tokmakidis, S. P. (2006). Functional and neuromotor performance in older adults: effect of 12 wks of aerobic exercise. *Am J Phys Med Rehabil*, 85(1), 61-7.
117. Kamel, H. K. (2003). Sarcopenia and aging. *Nutr Rev*, 61(5 Pt 1), 157-67.
118. Karakelides, H., & Nair, K. S. (2005). Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Curr Top Dev Biol*, 68, 123-48.
119. Karamanidis, K., & Arampatzis, A. (2005). Mechanical and morphological properties of different muscle-tendon units in the lower extremity and running mechanics: effect of aging and physical activity. *J Exp Biol*, 208(Pt 20), 3907-23.
120. Katz, L. D., Glickman, M. G., Rapoport, S., Ferrannini, E., & DeFronzo, R. A. (1983). Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes*, 32(7), 675-9.
121. Kelly, A., & Munan, L. (1977). Haematologic profile of natural populations: red cell

- parameters. *Br J Haematol*, 35(1), 153-60.
122. Kelly, F. J. (2005). Vitamins and respiratory disease: antioxidant micronutrients in pulmonary health and disease. *Proc Nutr Soc*, 64(4), 510-26.
123. Khalil, A., Jay-Gerin, J. P., & Fulop, T. Jr. (1998). Age-related increased susceptibility of high-density lipoproteins (HDL) to in vitro oxidation induced by gamma-radiolysis of water. *FEBS Lett*, 435(2-3), 153-8.
124. Khalil, A., Wagner, J. R., Lacombe, G., Dangoisse, V., & Fulop, T. Jr. (1996). Increased susceptibility of low-density lipoprotein (LDL) to oxidation by gamma-radiolysis with age. *FEBS Lett*, 392(1), 45-8.
125. Kohut, M. L., & Senchina, D. S. (2004). Reversing age-associated immunosenescence via exercise. *Exerc Immunol Rev*, 10, 6-41.
126. Kostka, T., Draï, J., Berthouze, S. E., Lacour, J. R., & Bonnefoy, M. (2000). Physical activity, aerobic capacity and selected markers of oxidative stress and the antioxidant defence system in healthy active elderly men. *Clin Physiol*, 20(3), 185-90.
127. Kyriakis, J. M., & Avruch, J. (1996). Sounding the alarm: protein kinase cascades activated by stress and inflammation. *J Biol Chem*, 271(40), 24313-6.
128. Lagorio, S., Forastiere, F., Pistelli, R., Iavarone, I., Michelozzi, P., Fano, V. et al. (2006). Air pollution and lung function among susceptible adult subjects: a panel study. *Environ Health*, 5, 11.
129. LaMonte, M. J., Blair, S. N., & Church, T. S. (2005). Physical activity and diabetes prevention. *J Appl Physiol*, 99(3), 1205-13.

130. Lee, H. C., & Wei, Y. H. (2001). Mitochondrial alterations, cellular response to oxidative stress and defective degradation of proteins in aging. *Biogerontology*, 2(4), 231-44.
131. Lee, I. M., Hsieh, C. C., & Paffenbarger, R. S. Jr. (1995). Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *JAMA*, 273(15), 1179-84.
132. Leeuwenburgh, C., Fiebig, R., Chandwaney, R., & Ji, L. L. (1994). Aging and exercise training in skeletal muscle: responses of glutathione and antioxidant enzyme systems. *Am J Physiol*, 267(2 Pt 2), R439-45.
133. Lemieux, S. (2001). Contribution of visceral obesity to the insulin resistance syndrome. *Can J Appl Physiol*, 26(3), 273-90.
134. Lemmer, J. T., Ivey, F. M., Ryan, A. S., Martel, G. F., Hurlbut, D. E., Metter, J. E. et al. (2001). Effect of strength training on resting metabolic rate and physical activity: age and gender comparisons. *Med Sci Sports Exerc*, 33(4), 532-41.
135. Lenton, K. J., Therriault, H., Cantin, A. M., Fulop, T., Payette, H., & Wagner, J. R. (2000). Direct correlation of glutathione and ascorbate and their dependence on age and season in human lymphocytes. *Am J Clin Nutr*, 71(5), 1194-200.
136. Levadoux, E., Morio, B., Montaurier, C., Puissant, V., Boirie, Y., Fellmann, N. et al. (2001). Reduced whole-body fat oxidation in women and in the elderly. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25(1), 39-44.
137. Ley, C. J., Lees, B., & Stevenson, J. C. (1992). Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr*, 55(5), 950-4.
138. Lipschitz, D. A., Mitchell, C. O., & Thompson, C. (1981). The anemia of senescence. *Am*

J Hematol, 11(1), 47-54.

139. Mahna, R., Passi, S. J., & Khanna, K. (2004). Changing dietary patterns of the young: impact of fast foods. *Asia Pac J Clin Nutr*, 13(Suppl), S134.
140. Manini, T. M. (2009). Energy expenditure and aging. *Ageing Res Rev*.
141. Marcell, T. J. (2003). Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58(10), M911-6.
142. Margaritis, I., Palazzetti, S., Rousseau, A. S., Richard, M. J., & Favier, A. (2003). Antioxidant supplementation and tapering exercise improve exercise-induced antioxidant response. *J Am Coll Nutr*, 22(2), 147-56.
143. Marom-Klibansky, R., & Drory, Y. (2002). [Physical activity for the elderly]. *Harefuah*, 141(7), 646-50, 665, 664.
144. Martinez-Cruz, F., Pozo, D., Osuna, C., Espinar, A., Marchante, C., & Guerrero, J. M. (2002). Oxidative stress induced by phenylketonuria in the rat: Prevention by melatonin, vitamin E, and vitamin C. *J Neurosci Res*, 69(4), 550-8.
145. Matthews, K. A., Meilahn, E., Kuller, L. H., Kelsey, S. F., Caggiula, A. W., & Wing, R. R. (1989). Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*, 321(10), 641-6.
146. McBride, J. M., Blaak, J. B., & Triplett-McBride, T. (2003). Effect of resistance exercise volume and complexity on EMG, strength, and regional body composition. *Eur J Appl Physiol*, 90(5-6), 626-32.
147. Meka, N., Katragadda, S., Cherian, B., & Arora, R. R. (2008). Endurance exercise and

- resistance training in cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2(2), 115-21.
148. Mela, L., Goodwin, C. W., & Miller, L. D. (1976). In vivo control of mitochondrial enzyme concentrations and activity by oxygen. *Am J Physiol*, 231(6), 1811-6.
149. Meredith, C. N., Frontera, W. R., O'Reilly, K. P., & Evans, W. J. (1992). Body composition in elderly men: effect of dietary modification during strength training. *J Am Geriatr Soc*, 40(2), 155-62.
150. Meydani, M. (2001). Nutrition interventions in aging and age-associated disease. *Ann N Y Acad Sci*, 928, 226-35.
151. Meydani, M., Evans, W., Handelman, G., Fielding, R. A., Meydani, S. N., Fiatarone, M. A. et al. (1992). Antioxidant response to exercise-induced oxidative stress and protection by vitamin E. *Ann N Y Acad Sci*, 669, 363-4.
152. Meydani, M., Evans, W. J., Handelman, G., Biddle, L., Fielding, R. A., Meydani, S. N. et al. (1993). Protective effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults. *Am J Physiol*, 264(5 Pt 2), R992-8.
153. Miller, E. R. 3rd, Pastor-Barriuso, R., Dalal, D., Riemersma, R. A., Appel, L. J., & Guallar, E. (2005). Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*, 142(1), 37-46.
154. Miller, R. A. (1991). Aging and immune function. *Int Rev Cytol*, 124, 187-215.
155. Moore, D. J., Gioioso, S., Sills, R. H., & Mendelsohn, R. (1999). Some relationships between membrane phospholipid domains, conformational order, and cell shape in intact human erythrocytes. *Biochim Biophys Acta*, 1415(2), 342-8.

156. Moore, D. R., Del Bel, N. C., Nizi, K. I., Hartman, J. W., Tang, J. E., Armstrong, D. et al. (2007). Resistance training reduces fasted- and fed-state leucine turnover and increases dietary nitrogen retention in previously untrained young men. *J Nutr*, *137*(4), 985-91.
157. Morimoto, H., Nakao, K., Fukuoka, K., Sarai, A., Yano, A., Kihara, T. et al. (2005). Long-term use of vitamin E-coated polysulfone membrane reduces oxidative stress markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, *20*(12), 2775-82.
158. Morse, C. I., Thom, J. M., Mian, O. S., Muirhead, A., Birch, K. M., & Narici, M. V. (2005). Muscle strength, volume and activation following 12-month resistance training in 70-year-old males. *Eur J Appl Physiol*, *95*(2-3), 197-204.
159. Murray-Kolb, L. E., Beard, J. L., Joseph, L. J., Davey, S. L., Evans, W. J., & Campbell, W. W. (2001). Resistance training affects iron status in older men and women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, *11*(3), 287-98.
160. Naqui, A., Chance, B., & Cadenas, E. (1986). Reactive oxygen intermediates in biochemistry. *Annu Rev Biochem*, *55*, 137-66.
161. Narici, M. V., Reeves, N. D., Morse, C. I., & Maganaris, C. N. (2004). Muscular adaptations to resistance exercise in the elderly. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, *4*(2), 161-4.
162. Natale, V. M., Brenner, I. K., Moldoveanu, A. I., Vasiliou, P., Shek, P., & Shephard, R. J. (2003). Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise. *Sao Paulo Med J*, *121*(1), 9-14.
163. Nelson, J. L., Bernstein, P. S., Schmidt, M. C., Von Tress, M. S., & Askew, E. W. (2003).

Dietary modification and moderate antioxidant supplementation differentially affect serum carotenoids, antioxidant levels and markers of oxidative stress in older humans. *J Nutr*, 133(10), 3117-23.

164. Niki, E. (1991). Action of ascorbic acid as a scavenger of active and stable oxygen radicals. *Am J Clin Nutr*, 54(6 Suppl), 1119S-1124S.
165. Noppa, H., Andersson, M., Bengtsson, C., Bruce, A., & Isaksson, B. (1980). Longitudinal studies of anthropometric data and body composition. The population study of women in Gotenberg, Sweden. *Am J Clin Nutr*, 33(1), 155-62.
166. Parise, G., Brose, A. N., & Tarnopolsky, M. A. (2005). Resistance exercise training decreases oxidative damage to DNA and increases cytochrome oxidase activity in older adults. *Exp Gerontol*, 40(3), 173-80.
167. Patel, K. V., Ferrucci, L., Ershler, W. B., Longo, D. L., & Guralnik, J. M. (2009). Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med*, 169(5), 515-23.
168. Paz, K., Hemi, R., LeRoith, D., Karasik, A., Elhanany, E., Kanety, H. et al. (1997). A molecular basis for insulin resistance. Elevated serine/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem*, 272(47), 29911-8.
169. Penn, N. D., Purkins, L., Kelleher, J., Heatley, R. V., Mascie-Taylor, B. H., & Belfield, P. W. (1991). The effect of dietary supplementation with vitamins A, C and E on cell-mediated immune function in elderly long-stay patients: a randomized controlled trial. *Age Ageing*, 20(3), 169-74.

170. Pereira, L. O., & Lancha, A. H. Jr. (2004). Effect of insulin and contraction up on glucose transport in skeletal muscle. *Prog Biophys Mol Biol*, 84(1), 1-27.
171. Peters, E. M., Anderson, R., Nieman, D. C., Fickl, H., & Jogessar, V. (2001). Vitamin C supplementation attenuates the increases in circulating cortisol, adrenaline and anti-inflammatory polypeptides following ultramarathon running. *Int J Sports Med*, 22(7), 537-43.
172. Petersen, K. F., Befroy, D., Dufour, S., Dziura, J., Ariyan, C., Rothman, D. L. et al. (2003). Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*, 300(5622), 1140-2.
173. Piers, L. S., Soares, M. J., McCormack, L. M., & O'Dea, K. (1998). Is there evidence for an age-related reduction in metabolic rate? *J Appl Physiol*, 85(6), 2196-204.
174. Pillarisetti, S., & Saxena, U. (2004). Role of oxidative stress and inflammation in the origin of Type 2 diabetes--a paradigm shift. *Expert Opin Ther Targets*, 8(5), 401-8.
175. Poehlman, E. T., Berke, E. M., Joseph, J. R., Gardner, A. W., Katzman-Rooks, S. M., & Goran, M. I. (1992). Influence of aerobic capacity, body composition, and thyroid hormones on the age-related decline in resting metabolic rate. *Metabolism*, 41(8), 915-21.
176. Poehlman, E. T., Goran, M. I., Gardner, A. W., Ades, P. A., Arciero, P. J., Katzman-Rooks, S. M. et al. (1993). Determinants of decline in resting metabolic rate in aging females. *Am J Physiol*, 264(3 Pt 1), E450-5.
177. Poehlman, E. T., Toth, M. J., & Gardner, A. W. (1995). Changes in energy balance and

- body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med*, 123(9), 673-5.
178. Poli, G., Albano, E., Potto, E., Biasi, F., Carini, R., & et al. (1989). Lipid peroxidation and tissue damage. (Hayashi et al. (eds)), (Elsevier Science Publishing Company, Amsterdam ed., pp. 931-936).
179. Pollock, M. L., Franklin, B. A., Balady, G. J., Chaitman, B. L., Fleg, J. L., Fletcher, B. et al. (2000). AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation*, 101(7), 828-33.
180. Prentice, A. M., & Jebb, S. A. (2001). Beyond body mass index. *Obes Rev*, 2(3), 141-7.
181. Proctor, D. N., Balagopal, P., & Nair, K. S. (1998). Age-related sarcopenia in humans is associated with reduced synthetic rates of specific muscle proteins. *J Nutr*, 128(2 Suppl), 351S-355S.
182. Promislow, J. H., Goodman-Gruen, D., Slymen, D. J., & Barrett-Connor, E. (2002). Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res*, 17(8), 1349-58.
183. Pyke, S., Lew, H., & Quintanilha, A. (1986). Severe depletion in liver glutathione during physical exercise. *Biochem Biophys Res Commun*, 139(3), 926-31.
184. Quintanilha, A. T. (1984). Effects of physical exercise and/or vitamin E on tissue oxidative metabolism. *Biochem Soc Trans*, 12(3), 403-4.

185. Radak, Z., Asano, K., Inoue, M., Kizaki, T., Oh-Ishi, S., Suzuki, K. et al. (1995). Superoxide dismutase derivative reduces oxidative damage in skeletal muscle of rats during exhaustive exercise. *J Appl Physiol*, 79(1), 129-35.
186. Rall, L. C., Roubenoff, R., Meydani, S. N., Han, S. N., & Meydani, M. (2000). Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as a marker of oxidative stress in rheumatoid arthritis and aging: effect of progressive resistance training. *J Nutr Biochem*, 11(11-12), 581-584.
187. Ramel, A., Wagner, K. H., & Elmadfa, I. (2003). Acute impact of submaximal resistance exercise on immunological and hormonal parameters in young men. *J Sports Sci*, 21(12), 1001-8.
188. Rastogi, L., Godbole, M. M., Ray, M., Pradhan, S., Gupta, S. K., & Pandey, C. M. (2006). Reduction in oxidative stress and cell death explains hypothyroidism induced neuroprotection subsequent to ischemia/reperfusion insult. *Exp Neurol*.
189. Ravussin, E., Lillioja, S., Knowler, W. C., Christin, L., Freymond, D., Abbott, W. G. et al. (1988). Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med*, 318(8), 467-72.
190. Reid, M. B., Haack, K. E., Franchek, K. M., Valberg, P. A., Kobzik, L., & West, M. S. (1992). Reactive oxygen in skeletal muscle. I. Intracellular oxidant kinetics and fatigue in vitro. *J Appl Physiol*, 73(5), 1797-804.
191. Rifkind, J. M., Nagababu, E., Ramasamy, S., & Ravi, L. B. (2003). Hemoglobin redox reactions and oxidative stress. *Redox Rep*, 8(5), 234-7.
192. Robert, M. (1988). *Fondements et étapes de la recherche scientifique en psychologie* (3

ed. Saint Hyacinthe: Edisem edition ed.).

193. Roberts, S. B., & Rosenberg, I. (2006). Nutrition and aging: changes in the regulation of energy metabolism with aging. *Physiol Rev*, 86(2), 651-67.
194. Robertson, R. P. (2004). Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. *J Biol Chem*, 279(41), 42351-4.
195. Rokitzki, L., Logemann, E., Sagredos, A. N., Murphy, M., Wetzel-Roth, W., & Keul, J. (1994). Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. *Acta Physiol Scand*, 151(2), 149-58.
196. Rosen, P., Nawroth, P. P., King, G., Moller, W., Tritschler, H. J., & Packer, L. (2001). The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab Res Rev*, 17(3), 189-212.
197. Roubenoff, R. (2000). Sarcopenia and its implications for the elderly. *Eur J Clin Nutr*, 54 Suppl 3, S40-7.
198. Rousseau, A. S., Margaritis, I., Arnaud, J., Faure, H., & Roussel, A. M. (2006). Physical activity alters antioxidant status in exercising elderly subjects. *J Nutr Biochem*, 17(7), 463-70.
199. Satchek, J. M., Cannon, J. G., Hamada, K., Vannier, E., Blumberg, J. B., & Roubenoff, R. (2006). Age-related loss of associations between acute exercise-induced IL-6 and oxidative stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.
200. Satchek, J. M., Decker, E. A., & Clarkson, P. M. (2000). The effect of diet on vitamin E

- intake and oxidative stress in response to acute exercise in female athletes. *Eur J Appl Physiol*, 83(1), 40-6.
201. Sasazuki, S., Sasaki, S., Tsubono, Y., Okubo, S., Hayashi, M., & Tsugane, S. (2006). Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, 60(1), 9-17.
202. Sastre, J., Pallardo, F. V., & Vina, J. (2000). Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis. *IUBMB Life*, 49(5), 427-35.
203. Schroder, H., Navarro, E., Mora, J., Galiano, D., & Tramullas, A. (2001). Effects of alpha-tocopherol, beta-carotene and ascorbic acid on oxidative, hormonal and enzymatic exercise stress markers in habitual training activity of professional basketball players. *Eur J Nutr*, 40(4), 178-84.
204. Senturk, U. K., Gunduz, F., Kuru, O., Kocer, G., Ozkaya, Y. G., Yesilkaya, A. et al. (2005). Exercise-induced oxidative stress leads hemolysis in sedentary but not trained humans. *J Appl Physiol*, 99(4), 1434-41.
205. Sergi, G., Coin, A., Bussolotto, M., Beninca, P., Tomasi, G., Pisent, C. et al. (2002). Influence of fat-free mass and functional status on resting energy expenditure in underweight elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 57(5), M302-7.
206. Seynnes, O. R., de Boer, M., & Narici, M. V. (2007). Early skeletal muscle hypertrophy and architectural changes in response to high-intensity resistance training. *J Appl Physiol*, 102(1), 368-73.
207. Shimokata, H., Tobin, J. D., Muller, D. C., Elahi, D., Coon, P. J., & Andres, R. (1989). Studies in the distribution of body fat: I. Effects of age, sex, and obesity. *J*

Gerontol, 44(2), M66-73.

208. Sies, H. (1991). Role of reactive oxygen species in biological processes. *Klin Wochenschr*, 69(21-23), 965-8.
209. Singh, M. A. (1998). Combined exercise and dietary intervention to optimize body composition in aging. *Ann N Y Acad Sci*, 854, 378-93.
210. Sjodin, B., Hellsten Westing, Y., & Apple, F. S. (1990). Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med*, 10(4), 236-54.
211. Slawik, M., & Vidal-Puig, A. J. (2006). Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging. *Ageing Res Rev*, 5(2), 144-64.
212. Slivka, D., Raue, U., Hollon, C., Minchev, K., & Trappe, S. W. (2008). Single Muscle Fiber Adaptations to Resistance Training in Old (>80 y) Men: Evidence for Limited Skeletal Muscle Plasticity . *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* .
213. Smith, J. A. (1995). Exercise, training and red blood cell turnover. *Sports Med*, 19(1), 9-31.
214. Smith, S. C. Jr. (2007). Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med*, 120(3 Suppl 1), S3-S11.
215. Spirduso, W. W., Francis, K. L., & MacRae, P. G. (2004). *Physical dimension of aging* (Human kinetics Pub., Inc. 2 edition ed.).
216. Stadtman, E. R. (1992). Protein oxidation and aging. *Science*, 257(5074), 1220-4.
217. Staniek, K., & Nohl, H. (2000). Are mitochondria a permanent source of reactive oxygen species? *Biochim Biophys Acta*, 1460(2-3), 268-75.

218. Statistics Canada. (2004). *Décès*. Web site: URL <http://www.statcan.ca/Daily/Francais/040927/q040927a.htm>
219. Statistics Canada. (2005). *Projections démographiques 2005 a 2031*. Web site: URL <http://www.statcan.ca/Daily/Francais/051215/q051215b.htm>
220. Steensma, D. P., & Tefferi, A. (2007). Anemia in the elderly: how should we define it, when does it matter, and what can be done? *Mayo Clin Proc*, 82(8), 958-66.
221. Steiner, M. (1981). Vitamin E changes the membrane fluidity of human platelets. *Biochim Biophys Acta*, 640(1), 100-5.
222. Stiefel, P., Arguelles, S., Garcia, S., Jimenez, L., Aparicio, R., Carneado, J. et al. (2005). Effects of short-term supplementation with folic acid on different oxidative stress parameters in patients with hypertension. *Biochim Biophys Acta*, 1726(2), 152-9.
223. Suzuki, Y. J., Forman, H. J., & Sevanian, A. (1997). Oxidants as stimulators of signal transduction. *Free Radic Biol Med*, 22(1-2), 269-85.
224. Tanner, C. J., Barakat, H. A., Dohm, G. L., Pories, W. J., MacDonald, K. G., Cunningham, P. R. et al. (2002). Muscle fiber type is associated with obesity and weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282(6), E1191-6.
225. Terry, R. B., Wood, P. D., Haskell, W. L., Stefanick, M. L., & Krauss, R. M. (1989). Regional adiposity patterns in relation to lipids, lipoprotein cholesterol, and lipoprotein subfraction mass in men. *J Clin Endocrinol Metab* , 68(1), 191-9.
226. Tesch, P. A. (1988). Skeletal muscle adaptations consequent to long-term heavy resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 20(5 Suppl), S132-4.

227. Toth, M. J., & Tchernof, A. (2000). Lipid metabolism in the elderly. *Eur J Clin Nutr*, 54 Suppl 3, S121-5.
228. Tsang, C. W., Lazarus, R., Smith, W., Mitchell, P., Koutts, J., & Burnett, L. (1998). Hematological indices in an older population sample: derivation of healthy reference values. *Clin Chem*, 44(1), 96-101.
229. Vatassery, G. T., Bauer, T., & Dysken, M. (1999). High doses of vitamin E in the treatment of disorders of the central nervous system in the aged. *Am J Clin Nutr*, 70(5), 793-801.
230. Visser, M., Harris, T. B., Langlois, J., Hannan, M. T., Roubenoff, R., Felson, D. T. et al. (1998). Body fat and skeletal muscle mass in relation to physical disability in very old men and women of the Framingham Heart Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 53(3), M214-21 .
231. Volvaard, N. B., Shearman, J. P., & Cooper, C. E. (2005). Exercise-induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Med*, 35(12), 1045-62.
232. Wang, Q., Hassager, C., Ravn, P., Wang, S., & Christiansen, C. (1994). Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: age-related or menopause-related? *Am J Clin Nutr*, 60(6), 843-8.
233. Waters, D. L., Baumgartner, R. N., & Garry, P. J. (2000). Sarcopenia: current perspectives. *J Nutr Health Aging*, 4(3), 133-9.
234. Wei, Y., Chen, K., Whaley-Connell, A. T., Stump, C. S., Ibdah, J. A., & Sowers, J. R. (2008). Skeletal muscle insulin resistance: role of inflammatory cytokines and reactive oxygen species. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 294(3), R673-

235. Wei, Y. H., Lu, C. Y., Lee, H. C., Pang, C. Y., & Ma, Y. S. (1998). Oxidative damage and mutation to mitochondrial DNA and age-dependent decline of mitochondrial respiratory function. *Ann N Y Acad Sci*, 854, 155-70.
236. Welle, S., Thornton, C., Totterman, S., & Forbes, G. (1996). Utility of creatinine excretion in body-composition studies of healthy men and women older than 60 y. *Am J Clin Nutr*, 63(2), 151-6.
237. Wiklund, O., Witztum, J. L., Carew, T. E., Pittman, R. C., Elam, R. L., & Steinberg, D. (1987). Turnover and tissue sites of degradation of glucosylated low density lipoprotein in normal and immunized rabbits. *J Lipid Res*, 28(9), 1098-109.
238. Wikstrom, M. K. (1974). The principle of energy transduction in the cytochrome c oxidase region of the respiratory chain. *Ann N Y Acad Sci*, 227, 146-58.
239. Wing, R. R., Matthews, K. A., Kuller, L. H., Meilahn, E. N., & Plantinga, P. L. (1991). Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med*, 151(1), 97-102.
240. Wolff, S. P., & Dean, R. T. (1987). Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J*, 245(1), 243-50.
241. World Health Organization. (1998). *Life in the 21st century: a vision for all*. Web site: URL http://www.who.int/whr/1998/en/whr98_en.pdf
242. World Health Organization *Diet and physical activity: a public health priority*. Web site: URL <http://www.who.int/dietphysicalactivity/en/index.html>

243. World Health Organization *Cardiovascular disease: prevention and control*. Web site:
URL <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/cvd/en/>
244. Wouters-Wesseling, W., Van Hooijdonk, C., Wagenaar, L., Bindels, J., de Groot, L., & Van Staveren, W. (2003). The effect of a liquid nutrition supplement on body composition and physical functioning in elderly people. *Clin Nutr*, 22(4), 371-7.
245. Young, D. S. (1987). Implementation of SI units for clinical laboratory data. Style specifications and conversion tables. *Ann Intern Med*, 106(1), 114-29.
246. Young, J. M., Shand, B. I., McGregor, P. M., Scott, R. S., & Frampton, C. M. (2006). Comparative effects of enzenol and vitamin C supplementation versus vitamin C alone on endothelial function and biochemical markers of oxidative stress and inflammation in chronic smokers. *Free Radic Res*, 40(1), 85-94.
247. Yu, B. P. (1994). Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*, 74(1), 139-62.
248. Zafon, C. (2007). Oscillations in total body fat content through life: an evolutionary perspective. *Obes Rev*, 8(6), 525-30.
249. Zamboni, M., Turcato, E., Santana, H., Maggi, S., Harris, T. B., Pietrobelli, A. et al. (1999). The relationship between body composition and physical performance in older women. *J Am Geriatr Soc*, 47(12), 1403-8.
250. Zhang, J., Munger, R. G., West, N. A., Cutler, D. R., Wengreen, H. J., & Corcoran, C. D. (2006). Antioxidant intake and risk of osteoporotic hip fracture in Utah: an effect modified by smoking status. *Am J Epidemiol*, 163(1), 9-17.