

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE



Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche Scientifique  
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID-TLEMEN  
Faculté des Sciences de la Nature de la Vie et des  
Sciences de la terre et de l'Univers  
Département de Biologie  
Laboratoire des Produits Naturels (LAPRONA)

## Thèse

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en 3<sup>ème</sup> cycle en Biologie  
**Option : Immunologie appliquée**

## Thème

Implication de *Zizyphus lotus* L. dans la perception gustative  
et l'amélioration des conditions inflammatoires

Présentée par : **Berrichi Meryem**

Soutenue le 24/12/2019 devant le jury composé de :

M <sup>me</sup> Bendimerad Nassima	Pr., Univ. ABB – Tlemcen	Présidente
M <sup>me</sup> Belarbi Meriem	Pr., Univ. ABB – Tlemcen	Examinatrice
M <sup>r</sup> Hichami Aziz	MCA, Univ. de Bourgogne, Dijon, France	Examinateur
M <sup>r</sup> Kroufe Djamilé	Pr., Univ. Oran 1	Examinateur
M <sup>r</sup> Khan Naim Akhtar	Pr., Univ. de Bourgogne, Dijon, France	Co-directeur
M <sup>r</sup> Benammar Chahid	MCA, Univ. ABB - Tlemcen	Directeur

Année Universitaire 2019/2020

## *Remerciements*

*A l'éternel bon dieu*

*Au non d'Allah, le plus puissant, le plus miséricordieux, je remercie Allah de m'avoir donné la force et la bénédiction de compléter cette thèse.*

Je voudrais remercier mon directeur de thèse, monsieur Benammar Chahid, Maître de conférences de classe A à l'Université de Tlemcen pour sa direction, son aide et ses conseils tout au long de ces années. Je suis éternellement reconnaissante de m'avoir donné l'occasion de terminer mes études supérieures, de sa patience et de son généreux soutien. Travailler sous sa direction a rendu le travail de thèse plus intéressant.

Ma gratitude va à mon co-directeur de thèse, monsieur Naim Akhtar khan, Professeur à l'Université de Bourgogne (Dijon-France), pour m'avoir accueilli dans son laboratoire, d'avoir guidé mon projet de thèse durant ces années, et le partage des connaissances en sciences.

Je voudrais remercier également monsieur Hichami Aziz, Maître de conférences à l'Université de Bourgogne (Dijon-France) pour ces conseils et son aide au laboratoire, et de fournir son assistance tout au long du projet.

J'exprime ma profonde reconnaissance à madame Belarbi Meriem, Professeur à l'Université de Tlemcen pour tout, vous étiez la raison de choisir la biologie il y a 11 ans. Merci aussi d'avoir accepté d'être parmi les membres de jury de ma soutenance.

Je voudrais remercier également madame Bendimerad Nassima, Professeur à l'Université de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de présider le jury de ma soutenance.

Je voudrais remercier également Monsieur Kroufi Djamil, Professeur à l'Université d'Oran, d'avoir accepté d'être parmi les membres de jury de ma soutenance.

Ma plus profonde reconnaissance et remerciements spéciaux vont à ma famille pour leur aide et douaa.

Je remercie aussi tous mes collègues qui m'ont aidé dans mon parcours. Je vous remercie de tout cœur.

Je tiens aussi à remercier toutes les personnes qui m'ont aidé.

Et Enfin un hommage à mon père décédé il y a un an, qu'Allah le couvre ainsi que tous les autres défunts avec sa miséricorde.

*Meriem*

*Citation*

*La science est un puits dont l'homme  
est le seuil*

Production  
scientifique

## Liste des publications

**Auteurs:** Babar Murtaza, Meryem Berrichi, Chahid Bennamar, Thierry Tordjmann, Fatima Z. Djeziri, Aziz Hichami, Julia Leemput, Meriem Belarbi, Hakan Ozdener, Naim A. Khan.

**Titre:** Zizyphin modulates calcium signalling in human taste bud cells and fat taste perception in the mouse.

Le journal de Fundamental and Clinical Pharmacology 2017.

**Auteurs:** Meryem Berrichi, Chahid Benammar, Babar Murtaza, Aziz Hichami, Meriem Belarbi, Naim Akhtar Khan

**Titre:** *Zizyphus lotus* L. fruit attenuates obesity-associated alterations: in vivo mechanisms

Le journal de Archives Of Physiology And Biochemistry 2018.

## Liste des communications

*Premier congrès africain de nutrition -Tunisie-*

**Auteurs:** Meryem Berrichi, Chahid Benammar, Babar Murtaza, Aziz Hichami, Meriem Belarbi, Naim Akhtar Khan

**Titre:** *Zizyphus lotus* L. fruit powder improves insulin resistance in diet-induced obesity.

*Le 1er congrès arabe des plantes médicinales et aromatiques -Maroc-*

**Auteurs:** Meryem Berrichi, Chahid Benammar, Babar Murtaza, Aziz Hichami, Meriem Belarbi, Naim Akhtar Khan

**Titre:** The effect of the *Zizyphus lotus* L. fruit on obese C57BL/6.

## **Abstract**

*Zizyphus lotus* L. is a Mediterranean plant and widely consumed for its beneficial medicinal properties. We assessed the effects of *Zizyphus lotus* L. fruit on diet-induced obesity in mice. Male C57BL/6J mice received either a standard diet or a high-fat diet, HFD (30% of palm oil, w/v) or a HFD-containing *Zizyphus lotus* L. fruit powder (10%, w/w) for six weeks, followed by another six weeks period on HFD and *Zizyphus lotus* L. aqueous extract (1%, w/v). Hepatic expression of key genes involved in fatty acids and glucose metabolism were assessed. The mRNA expression of three pro-inflammatory genes, i.e., IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in liver and peritoneal white adipose tissue using real-time PCR were also studied. *Zizyphus lotus* L. did not decrease the degree of obesity in obese mice; however, it improved glucose tolerance test, homeostatic model assessment of insulin resistance value and decreased fasting glucose, plasma total triglycerides and cholesterol concentrations in obese mice. Similarly, *Zizyphus lotus* L. fruits increased hepatic mRNA expression of PPAR- $\alpha$  and CPT-1 $\alpha$  and decreased the mRNA expression of FAS, ACC-1, IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . These findings showed that *Zizyphus lotus* L. fruits improved insulin sensitivity, glucose tolerance, dyslipidemia, fatty liver disease and the inflammatory status, but not the severity of HFD-induced obesity in mice.

**Keywords:** *Zizyphus lotus* L., high-fat diet, obesity, insulin, inflammation.

## Résumé

*Zizyphus lotus* L. est une plante méditerranéenne largement consommée pour ses propriétés médicinales bénéfiques. Nous avons évalué les effets des fruits de cette plante sur l'obésité induite par un régime hypergras chez un modèle animal de souris. Les souris mâles C57BL /6J ont reçu soit un régime standard, soit un régime hypergras, HFD (30% d'huile de palme, p/v) ou du HFD contenant une poudre de fruit *Zizyphus lotus* L. (10%, p/p) pour six semaines, suivies d'une autre période de six semaines de HFD contenant un extrait aqueux de fruit *Zizyphus lotus* L. (1%, p/v). L'expression hépatique de gènes clés impliqués dans le métabolisme des acides gras et de glucose ont été évaluées. L'expression de l'ARNm de trois gènes pro-inflammatoires, à savoir IL-6, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  dans le foie et tissu adipeux blanc péritonéal par PCR, a été également étudiée. *Zizyphus lotus* L. n'a pas diminué le degré de l'obésité chez les souris obèses; Cependant, elle a amélioré la tolérance au glucose, l'indice HOMA-IR et a diminué la glycémie, les concentrations plasmatiques en triglycérides et en cholestérol totaux chez les souris obèses. De manière similaire, les fruits *Zizyphus lotus* L. ont augmenté l'expression hépatique de PPAR- $\alpha$  et de CPT-1 $\alpha$  et ont diminué l'expression de l'ARNm de FAS, ACC-1, IL-6, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ . Ces résultats ont montré que les fruits *Zizyphus lotus* L. ont amélioré la sensibilité à l'insuline, la tolérance au glucose, la dyslipidémie, la stéatose hépatique et l'état inflammatoire, mais non la gravité de l'obésité provoquée par le régime hypergras chez la souris.

**Mots clés:** *Zizyphus lotus* L., régime hypergras, obésité, insuline, inflammation.

## الملخص

نبات السدر *Zizyphus lotus* L. هو نبات متوسطي ويستهلك على نطاق واسع لخصائصه الطبية المفيدة. قمنا بتقييم آثار فاكهة هذا النبات على السمنة التي يسببها النظام الغذائي في الفئران. تلقت الفئران الذكور من نوع C57BL/6J إما نظام غذائي غني بالدهون (30 ٪ من زيت النخيل ، و/ح) أو نظام غذائي غني بالدهون مع مسحوق فاكهة نبات السدر يحتوي على (10 ٪ ، و/و) لستة أسابيع ، تليها فترة ستة أسابيع أخرى على نظام غذائي غني بالدهون مع مستخلص مائي (1 ٪ ، و/ح). تم تقييم التعبير الكبدى للجينات الرئيسية المسؤولة عن أيض الأحماض الدهنية وأيض الجلوكوز. كما تمت دراسة التعبير الجيني لثلاثة جينات مؤيدة للالتهاب ، وهي IL-6 ، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  في الكبد والنسيج الدهني الأبيض باستخدام PCR. فاكهة نبات السدر لم تقلل من درجة السمنة لدى الفئران ومع ذلك ، فقد قامت بتحسين تحمل الجلوكوز ، و HOMA-IR ، وخفضت من مستوى الجلوكوز في الدم و الدهون الثلاثية و الكوليسترول. وبالمثل ، زادت ثمار *Zizyphus lotus* L. من تعبير mRNA الكبدى لـ PPAR- $\alpha$  و CPT-1 $\alpha$  وخفضت من تعبير mRNA لـ FAS و ACC-1 و IL-6 و TNF- $\alpha$  و IL-1 $\beta$ . أظهرت هذه النتائج أن ثمار نبات السدر حسنت من حساسية الأنسولين ، تحمل الجلوكوز ، عسر شحميات الدم ، مرض الكبد الدهني والحالة الالتهابية ، ولكن ليس شدة السمنة الناجمة عن النظام الغذائي الغني بالدهون عند الفئران.

**كلمات مفتاحية:** *Zizyphus lotus* L. ، نظام غذائي غني بالدهون ، سمنة ، أنسولين ، التهاب

## Table des matières

<b>Liste des figures</b> .....	<b>X</b>
<b>Listes des tableaux</b> .....	<b>X</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>XI</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Synthèse bibliographique</b>	
1/- Pathogenèse de l'obésité .....	5
1.1/- Le tissu adipeux .....	5
1.1.1/- Généralités.....	5
1.1.2/- Fonctions physiologiques de TAB .....	8
1.1.3/- TAB, obésité et inflammation .....	10
1.2/- Le foie et obésité.....	18
1.2.1/- Métabolisme hépatique .....	18
1.2.1.1/- Généralités .....	18
1.2.1.2/- Métabolisme lipidique .....	20
1.2.1.2.1/- Absorption et transport des AG.....	20
1.2.1.2.2/- Synthèse des AG (la DNL) .....	20
1.2.1.2.3/- La $\beta$ -oxydation .....	24
1.2.1.2.4/- FAS .....	25
1.2.1.2.5/- ACC-1 .....	26
1.2.1.2.6/- PPAR- $\alpha$ .....	26
1.2.1.2.7/- CPT-1 $\alpha$ .....	28
1.2.1.3/- Métabolisme glucidique.....	29
1.2.1.3.1/- Glucose-6-phosphatase .....	29
1.2.2/- La maladie de foie.....	30
1.3/- Différentes types de sécrétion pro-inflammatoire durant l'obésité .....	38
1.3.1/- TNF- $\alpha$ .....	39
1.3.2/- IL-6.....	39
1.3.3/- IL-1 $\beta$ .....	40
2/- Obésité et goût.....	40
3/- <i>Zizyphus lotus</i> L. ....	41
4/- Les polyphénols.....	41
<b>Hypothèse de travail</b> .....	<b>44</b>
<b>Matériel et méthodes</b>	
4.1/- Collection de matériel végétal .....	45
4.2/- Animaux et régimes.....	45
4.3/- Test de tolérance au glucose (GTT) .....	46
4.4/- Test de double choix.....	46

4.5/- Collection des échantillons.....	46
4.6/- Analyse biochimique.....	46
4.7/- Analyses des acides gras .....	46
4.8/- Détection d'ARNm par PCR quantitative en temps réel .....	47
4.9/- Analyses statistiques.....	48
<b>Résultats</b>	
5.1/- Les fruits ZL n'ont pas un effet sur le poids corporel, la prise alimentaire et l'apport énergétique chez les souris obèses.....	49
5.2/- Les fruits ZL améliorent le GTT, le glucose plasmatique, l'insulinémie, évaluation par modèle homéostatique de la résistance à l'insuline, l'indice HOMA-IR ( <i>En anglais</i> , Homeostasis Model Assessment-estimated Insulin Resistance) chez des souris obèses .....	50
5.3/- Les fruits ZL améliorent les concentrations plasmatiques de TG et de TC chez les souris obèses.....	52
5.4/- Les fruits ZL améliorent la préférence modifiée par le régime hypergras chez les souris obèses .....	52
5.5/- Les fruits ZL améliorent la composition en AG hépatiques altérées par le régime hypergras chez les souris obèses.....	53
5.6/- Les fruits ZL modulent l'expression des ARNm hépatiques et PWAT codant pour les cytokines pro-inflammatoires chez les souris obèses.....	54
5.7/- Les fruits ZL modulent l'expression des gènes hépatiques codant pour des enzymes liés au métabolisme des lipides et de glucose chez les souris obèses.....	56
<b>Discussion.....</b>	<b>58</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>64</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>66</b>

## Liste des figures

Figure 1. Estimation de la masse adipeuse abdominale et gynoïde par DEXA à partir du scanner corporel total.....	7
Figure 2. Changement phénotypique des cellules immunitaire au cours d'obésité.....	17
Figure 3. Les différentes contributions à la stéatose au cours de l'obésité.....	35
Figure 4. La physiopathologie de NAFLDs.....	37
Figure 5. Progression de la NAFLDs.....	38
Figure 6. Effets des fruit ZL sur le poids corporel, la prise alimentaire et l'apport énergétique chez les souris obèses.....	50
Figure 7.Effets des fruits ZL sur la GTT, la glycémie, l'insulinémie et la valeur HOMA-IR chez les souris obèses.....	51
Figure 8. Effets des fruits ZL sur les concentrations plasmatiques de TG et de TC chez les souris obèses.....	52
Figure 9. Effets des fruits ZL sur le test de double choix chez les souris obèses.....	53
Figure 10. Effets des fruits ZL sur l'expression des gènes hépatiques codant pour les cytokines pro-inflammatoires chez les souris obèses.....	55
Figure 11. Effets des fruits ZL sur l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires au niveau de PWAT chez les souris obèses.....	56
Figure 12. Effets des fruits ZL sur l'expression des ARNm hépatiques codant différents gènes de métabolisme chez des souris obèses.....	57

## Liste des tableaux

Tableau 1. Les différentes amorces utilisées dans la PCR.....	47
Tableau 2. La composition en AG des régimes STD, HFD et HFD+ZL.....	49
Tableau 3. Effets des trois régimes sur la composition hépatique en AG.....	54

## Liste des abréviations

ACC : Acétyl-CoA carboxylase

ACC-1: Acétyl-CoA carboxylase-1

ACC-2 : Acétyl-CoA carboxylase-2

AG : Les acides gras

AGI : Acides gras insaturés

AGL : Acides gras libre

AGMI : Acides gras mono-insaturé

AGNE : Acides gras non estérifiés

AGPI : Acides gras poly-insaturés

AGS : Acides gras saturés

BAT : Tissu adipeux brun

CPT-1 : carnitine palmitoyl transférase-1

CPT-1 : Carnitine palmitoyltransférase-1

DAMP : Structures moléculaires associées aux dommages

DNL : Lipogenèse de novo

ERO: Espèces réactives oxygénées

FAS : Acide gras synthase

FOXO1: Forkhead box-containing protein O subfamily-1

G-6-Pase : Glucose-6-phosphatase

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-estimated Insulin Resistance

ICAM-1 : Molécule d'adhésion intracellulaire-1

IMC : Indice de masse corporelle

IR : La résistance à l'insuline

MCP-1 : Protéine chimioattractante des macrophages-1

MEC : Matrice extracellulaire

NAFLDs: Non alcoholic fatty liver diseases

NASH: non alcoholic steatohepatitis

OC : Huile de colza

PAMP : Structures moléculaires associées aux agents pathogènes

PPAR- $\alpha$  : Peroxisome proliferator-activated receptor alpha

PPAR- $\gamma$  : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

PRR : Récepteurs de reconnaissance de formes

PWAT : Tissu adipeux blanc péritonéal

RXR : Récepteur X du rétinoïde

SAB : Tissu adipeux blanc sous-cutané

SM : Syndrome métabolique

TA : Tissu adipeux

TAB : Tissu adipeux blanc

TC : Cholestérol total

TG : Triglycérides

VAB : Tissu adipeux blanc viscéral

VLDL : Lipoprotéines de très basse densité

XG : Gomme d' xanthane

ZL : *Zizyphus lotus* L.

# Introduction

L'incidence de l'obésité est de plus en plus en augmentation chez toutes les tranches d'âge dans les pays industrialisés et en voie de développement (Bhurosy et Jeewon 2014, Zandoná et al. 2017). Globalement, la prévalence de l'obésité a triplé depuis 1975, avec 671 millions d'adultes et 124 millions de jeunes (5-19 ans) ont été estimés être touchés en 2016 (Collaboration 2016). Globalement, la prévalence de l'obésité a augmenté de 28% chez les adultes et de 47% enfants entre 1980 et 2013 (Ng et al. 2014). En Algérie, la prévalence de l'obésité a atteint 24,9% (12,7% pour les hommes et 66,4% pour les femmes) en 2017 (Fafa et al. 2017).

L'obésité est estimée par l'indice de masse corporelle (IMC), lorsqu'il est supérieur ou égal à  $30 \text{ kg/m}^2$  (Poutier et al. 2017). L'IMC représente le poids de la personne (en kilogrammes) divisé par le carré de sa taille (en mètres) (Oliveros et al. 2014). L'obésité affecte le fonctionnement de différents systèmes d'organes, raccourcissant la durée de vie, ainsi des études épidémiologiques ont identifié un IMC élevé comme facteur de risque pour un ensemble croissant de maladies chroniques, notamment les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, la maladie de foie, l'insuffisance rénale chronique et différents types de cancer (Berrington de Gonzalez et al. 2010, Collaboration 2011). Entre 1980 et 2014, l'IMC moyen a augmenté chez les hommes et les femmes des pays anglophones à revenu élevé, chez les femmes en Afrique du nord et australe et au Moyen-Orient à revenu élevé (Collaboration 2016). En Europe, les prévalences sont différentes et variées à travers le continent allant de 18-19% de la population, à des niveaux élevés de 28-30% (Blundell et al. 2017). En Amérique latine centrale, dans les Caraïbes, les pays anglophones à revenu élevé, en Mélanésie, Polynésie et Micronésie, en Asie du Sud-Est, l'Amérique latine andine, les prévalences de l'obésité selon l'IMC ont fortement augmenté chez les femmes entre 1980 et 2014 (Collaboration 2016).

L'obésité constitue un facteur de risque pour beaucoup d'autres pathologies qui souvent peuvent ruiner le mode de vie du patient et même aggraver son pronostic. Ces troubles sont le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, et certaines formes de cancer (Tsai et al. 2011). L'obésité est également fortement associée au syndrome métabolique (SM), qui comprend des complications telles que l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline (IR), la dyslipidémie, et la maladie de foie (Panchal et al. 2014). L'obésité constitue un problème mondial et présente une épidémie inquiétante dans les pays développés

aussi bien que les pays en cours de développement (Swinburn et al. 2011). Il est estimé qu'en 2025, 268 millions d'enfants âgés de 5 à 17 ans seraient en surpoids, dont 91 millions d'obèses dans le cas où il n'y aura aucune intervention à l'heure actuelle pour combattre l'obésité (Lobstein et Jackson 2016). Ainsi, Il est estimé que le nombre probable d'enfants atteints de comorbidités liée à l'obésité en 2025 serait: l'intolérance au glucose (12 millions), le diabète de type 2 (4 millions), l'hypertension (27 millions) et la maladie de foie (38 millions)(Lobstein et Jackson 2016).

L'obésité est une maladie chronique et multifactorielle, est causée par des facteurs génétiques, environnementaux et/ou une interaction entre facteurs génétiques et environnementaux (Poutier et al. 2017, Siriwardhana et al. 2013). Les enfants de pères obèses sont plus à risque de développer des maladies métaboliques plus tard dans la vie, indépendamment du poids de leur mère (Lake et al. 1997), L'adoption de mauvaises habitudes alimentaires (Cohan 2003), la sédentarité (Oppert 2004), le tabagisme (Jusot et al. 2008), et le stress (Dallman 2010) sont parmi les facteurs pouvant favoriser le développement de l'obésité. Il est bien connu que les personnes obèses ont tendance à être sédentaires et à manger moins de fruits et légumes (Tjepkema 2006). L'émergence de l'obésité peut être favorisée par plusieurs facteurs liés au style de vie moderne qui implique moins d'activité physique qui est dû à l'expansion de développements technologiques dans les usines et d'ingénierie qui ont détourné la majorité de la population vers la sédentarité d'une part et la consommation des aliments raffinés riches en hydrates de carbone et les graisses, augmentant ainsi leur densité énergétique et diminuant leur indice de satiété d'autre part (Prentice et Jebb 2004, Astrup et Brand-Miller 2012).

La prévalence de l'obésité et leurs altérations métaboliques associés sont considérées à l'heure actuelle comme une menace pour la santé publique (Landsberg et al. 2013). Ainsi, il existe un grand besoin de thérapies efficaces pour combattre l'obésité. Des programmes d'exercices et plusieurs régimes alimentaires sont disponibles pour la perte de poids et la prévention de la reprise de poids, cependant, les résultats sont souvent lents et décevants (Apovian et al. 2013). De plus, des interventions médicales telles que les médicaments sont souvent prescrits mais qui ont des complications et des effets indésirables (Hassan et El-Gharib 2015). Par conséquent, il existe un énorme défi pour la communauté scientifique de rechercher

des traitements efficaces, disponibles, et peu coûteux pour les individus et les gouvernements.

Au cours des deux dernières décennies, les substances chimiques dérivées des plantes ont suscité l'intérêt des milieux publics et scientifiques pour leur rôle dans le maintien de la santé et la prévention des maladies. Les polyphénols dérivés de nombreux composants de l'alimentation humaine figurent parmi les principaux composés phytochimiques, et certaines de leurs propriétés préventives et thérapeutiques potentielles ont fait l'objet de nombreuses études (Meydani et Hasan 2010). Plusieurs études épidémiologiques suggèrent qu'un apport élevé d'aliments à base de plantes riches en composés polyphénoliques est associée à une diminution de l'inflammation et un risque plus faible de maladies chroniques (Tangney et Rasmussen 2013, Willcox et al. 2004).

Le but de ce projet était d'étudier si les composés polyphénoliques des plantes riches en polyphénols modulent les marqueurs de l'obésité et ces altérations *in vivo*, et d'explorer les mécanismes d'action sous-jacents. Dans cette optique, nous avons choisi d'étudier l'effet de fruit d'une plante méditerranéenne très répandue en Algérie qui est *Zizyphus lotus* L. (ZL). Cette espèce a fait l'objet de plusieurs études dans lesquelles étaient montrées sa richesse en composés actifs et ses activités biologiques bénéfiques dans l'organisme.

Pour cela, l'objectif central de ce projet est d'évaluer l'efficacité des fruits ZL dans la prévention de l'obésité et ces altérations dans un modèle animal de souris, et d'explorer les voies par lesquelles les composés actifs de ZL sont capables d'atténuer voir prévenir la sévérité de l'obésité.

Par conséquent, nous avons soumis les hypothèses suivante pour ce travail : (1) La consommation de ZL peut prévenir la prise de poids ; (2) La consommation de ZL peut prévenir le diabète et la maladie de foie.

Ce travail de thèse entre dans une collaboration scientifique entre :

- Le laboratoire des Produits Naturels, (Laprona) Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et de la Terre et de l'Univers, Université Abou Bekr Belkaïd, Tlemcen.

- Le laboratoire « Lipides et Signalisation Cellulaire », Physiologie de la Nutrition & Toxicologie (NUTox), UMR 1231 INSERM/Université de Bourgogne-FrancheComté (UBFC)/Agro-Sup, Dijon, France sous la direction du Professeur Naim akhtar Khan.

Nous avons choisi d'étudier l'effet anti-obésité des fruits ZL in vivo, et pour ce faire :

1/- Nous avons utilisé un régime alimentaire riche en matières grasses (30% d'énergie provenant de l'huile de palme) supplémenté en fruit ZL, et nous l'avons donné à des souris. Cette étude a duré 16 semaines. Pendant tout ce temps, nous avons pesé les animaux chaque 3 jours et l'alimentation consommée chaque 24 heures.

-Après sacrifice :

1/- Nous avons évalué l'effet de ZL sur la glycémie et l'insulinémie.

2/- Nous avons évalué l'effet de ZL sur la triglycéridémie et la cholestérolémie.

3/- Nous avons évalué l'effet des extraits de ZL sur les acides gras (AG) hépatiques.

2- Nous avons évalué l'effet des extraits de ZL sur l'expression des gènes de l'inflammation et de métabolisme.

Synthèse  
bibliographique

## **2.1/- Pathogenèse de l'obésité :**

### **2.1.1/- Le tissu adipeux :**

L'étude de tissu adipeux (TA), est essentielle à la compréhension des anomalies métaboliques associées au développement de l'obésité (Vázquez-Vela et al. 2008).

#### **2.1.1.1/- Généralités :**

L'organisation mondiale de la santé définit l'obésité comme une accumulation de lipides anormale ou excessive qui présente un risque pour la santé (Organization 2003). Le pool de TA chez les mammifères est composé d'au moins deux types de graisse fonctionnellement différents: blanc (TAB) et brun (BAT) (Cypess et al. 2009). Le BAT est important pour la dépense énergétique basale et inductible sous forme de thermogénèse et est présent chez les rongeurs tout le long de la vie, tandis que chez les humains, le BAT se trouve principalement chez les nourrissons et les jeunes enfants, et il a été considéré comme essentiellement inexistant et sans pertinence physiologique chez les adultes (Cypess et al. 2009, Cannon et Nedergaard 2004).

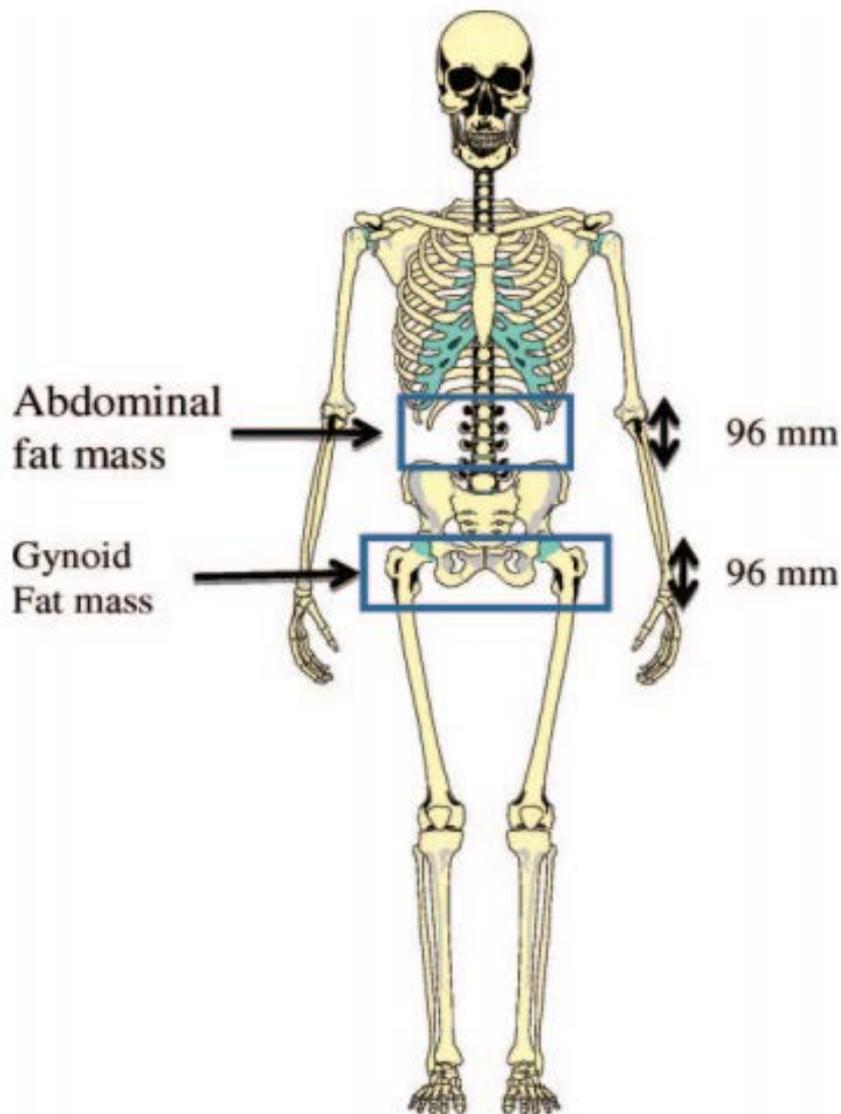
Lorsque la consommation alimentaire est accrue et/ou les dépenses énergétiques sont réduites, l'énergie excédentaire est efficacement déposée dans le TAB sous forme de triglycérides (TG), cependant, lorsque l'apport alimentaire est faible et/ou les besoins en énergie augmentent, les réserves lipidiques sont libérées (Sethi et Vidal-Puig 2007). Sur le plan anatomique, le TAB comprend deux dépôts principaux, le TAB sous-cutané (SAB) et le TAB viscéral (VAB) autour des organes internes. Le VAB est concentré dans la cavité abdominale, est ensuite subdivisé en dépôts mésentériques, omentaux, périrénaux et péritonéaux (Gesta et al. 2007, Konrad 2012). Le SAB est situé dans plusieurs sites sous la peau et, chez l'homme, des amas de SAB existent dans les régions du corps supérieures (abdomen profond et superficiel) et inférieures (glutéofémorales) (Kwok et al. 2016). Cliniquement, il a été démontré que le SAB confère certains effets bénéfiques sur le métabolisme (Tran et al. 2008). Le BAT est une forme spécialisée qui participe à la thermogénèse sans frisson par l'oxydation des lipides (Richard et Picard 2011). La couleur brune distincte de BAT est attribuée à sa densité mitochondriale élevée, essentielle pour la génération de chaleur et l'oxydation des lipides (Choe et al. 2016). Entre TAB et BAT se trouve

le tissu adipeux « Brite, *en anglais* » (brun et blanc) ou Beige, qui est une sous-population de TAB qui a adopté les caractéristiques de la BAT, notamment une expression accrue de l'UCP-1, la densité mitochondriale et la vascularisation au cours d'un processus appelé la thermogénèse adaptative, ou « brunissement », lors de la stimulation par les basses températures (Harms et Seale 2013). Des dépôts de TA métaboliquement actifs présentant des caractéristiques analogues au TA beige ont été trouvés chez des humains adultes en bonne santé dans les régions cervicale, supraclaviculaire, axillaire et paravertébrale (Nedergaard et al. 2007).

Le TA est le plus grand organe du corps, même les hommes et les femmes adultes maigres ont au moins 7 à 10 livre de graisse, et chez les personnes très obèses, les graisses peuvent représenter 100 livre ou plus de poids corporel (Tran et Kahn 2010). Des études portant sur la composition corporelle ont utilisé un certain nombre de méthodes différentes pour quantifier l'adiposité régionale, comme la méthode de Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) (Figure 1) (Wiklund et al. 2008).

Il y a de plus en plus des preuves que les différences régionales dans la distribution des graisses corporelles sont des prédicteurs fiables de la prédisposition aux complications métaboliques chez les obèses (Karpe et Pinnick 2015). Il existe deux types dominants de distribution des graisses chez les obèses: la forme féminine, nommée l'obésité gynoïde, et la forme masculine, ou obésité androïde (Palmer et Clegg 2015), bien que les deux formes se produisent chez les hommes et les femmes, l'obésité androïde est beaucoup plus fréquente chez les hommes et l'obésité gynoïde est beaucoup plus fréquente chez les femmes ; Les personnes atteintes de l'obésité androïde ont généralement un abdomen élargi tandis que la forme gynoïde, la graisse est déposée préférentiellement dans les hanches, les fesses et les cuisses (Vanltallie 1998). Un profil d'obésité androïde, où les dépôts adipeux autour de l'abdomen prédominent, augmente considérablement le risque de maladie cardiaque et de l'IR (Yusuf et al. 2005). En particulier, le compartiment VAB (Fox et al. 2007). Premièrement, en raison de sa vascularisation, il peut moduler les organes périphériques par la libération des acides gras libre (AGL) et d'adipokines dans la veine porte, et deuxièmement, parce que ce dépôt est plus sujet à l'infiltration des macrophages et à l'inflammation (Romacho et al. 2014). De plus, une transplantation intra-abdominale de SAB chez des souris obèses a prévenu l'intolérance au glucose et l'inflammation systémique (Hocking et al. 2015).

Le TAB est un tissu conjonctif lâche spécialisé qui est abondamment chargé d'adipocytes, qui sont des cellules différenciées spécialisées dans le stockage des graisses (Wang et al. 2008). Les adipocytes contiennent de grandes gouttelettes lipidiques simples qui semblent constituer la majorité du volume cellulaire, alors que le cytoplasme et le noyau se trouvent à la périphérie de la cellule (Moreno-Navarrete et Fernández-Real 2017).



**Figure 1. Estimation de la masse adipeuse abdominale et gynoïde par DEXA à partir du scanner corporel total (Wiklund et al. 2008).**

### 1.1.2/- Fonctions physiologiques de TAB :

La vision classique de la fonction de TAB est qu'il fournit une réserve de carburant à long terme qui peut être mobilisée pendant la privation de nourriture avec la libération des AG pour l'oxydation dans d'autres organes (Trayhurn et Beattie 2001). D'autre part, il agit comme une source d'énergie et libère des lipides sous forme d'acides gras non estérifiés (AGNE) lorsqu'il s'agit d'une demande de l'énergie (Kwok et al. 2016). Cependant, TAB est maintenant connu pour être un producteur biologiquement actif de substances et est par conséquent reconnu comme un organe endocrinien, indiquant ainsi un rôle dans la régulation du métabolisme énergétique (Fonseca-Alaniz et al. 2006).

Les fonctions de TAB peuvent être classées en trois. Tout d'abord, il est lié au métabolisme des lipides, y compris le stockage des TG et la libération des AG ; Deuxièmement, il catabolise les TG pour libérer du glycérol et des AG qui participent au métabolisme de glucose dans le foie et d'autres tissus ; Enfin, les adipocytes sécrètent les adipokines, qui comprennent des hormones, des cytokines et d'autres protéines ayant des fonctions biologiques spécifiques (Vázquez-Vela et al. 2008). La fonction principale de TAB est de maintenir une homéostasie énergétique (Kwok et al. 2016). En période de bilan énergétique positif, le TAB stock l'excès de lipides sous forme de TG afin d'éviter le dépôt des lipides ectopiques et les complications métaboliques indésirables observés chez les individus lipodystrophiques (Fiorenza et al. 2011) et les souris modèles (Savage 2009).

Des preuves démontrent que le TAB sécrète plus de 50 hormones et molécules de signalisation, appelées collectivement adipokines, qui exercent leurs rôles biologiques de manière autocrine, paracrine ou systémique et influent sur plusieurs processus physiologiques de l'énergie, le métabolisme de glucose et l'immunité (Waki et Tontonoz 2007). Le TAB régule l'appétit et l'équilibre énergétique, et est également impliqué dans la régulation de la fonction neuroendocrinienne et immunitaire, stéroïde sexuel et glucocorticoïde (Ahima et Flier 2000).

Les adipocytes jouent un rôle primordial dans le contrôle de l'homéostasie énergétique. Ces cellules sont non seulement le premier choix pour le stockage et l'utilisation de l'énergie, mais elles détectent également les besoins énergétiques et sécrètent des hormones et des lipides qui se coordonnent pour réguler d'autres tissus

(Reilly et Saltiel 2017). Les adipocytes stockent l'énergie sous forme de TG pendant l'abondance des calories et facilitent leur récupération pendant les périodes de pénurie alimentaire et de déficit calorique, telles que le jeûne, la famine et l'exercice intense (Lafontan et Viguerie 2006).

Le TAB n'est ni uniforme ni inflexible car il subit un remodelage constant, adaptant la taille et le nombre des adipocytes aux changements de la disponibilité des nutriments et du milieu hormonal (Wronska et Kmiec 2012). Un réseau dense de capillaires dans le TAB fournit une distribution adéquate de substrats et d'oxygène et assure des voies suffisantes pour la libération des hormones, de cytokines et d'une multitude d'autres agents biologiques agissant de manière endocrine (Sbarbati et al. 2010). Le TAB se développe en augmentant le volume des adipocytes pré-existants (hypertrophie adipeuse), en générant de nouveaux petits adipocytes (hyperplasie), ou par les deux (Arner et al. 2010). L'hypertrophie se produit avant l'hyperplasie pour répondre à la nécessité d'une capacité de stockage de graisse supplémentaire dans la progression de l'obésité (Faust et al. 1978). L'hypertrophie et l'hyperplasie des adipocytes sont régulées par des facteurs environnementaux et génétiques (Spiegelman et Flier 2001).

Outre les adipocytes, le TAB contient une matrice de tissu conjonctif, un tissu nerveux, des cellules stromovasculaires et des cellules immunitaires, ces composants fonctionnent comme une unité intégrée, faisant du TAB un véritable organe endocrinien (Frayn et al. 2003).

En plus de ses rôles dans le stockage de l'énergie, le TAB est de plus en plus reconnu comme un organe immunitaire important (Stolarczyk 2017). Le TAB sécrète plusieurs cytokines et une gamme variée d'adipokines impliquées dans l'inflammation comme le TNF- $\alpha$ , l'IL 1 $\beta$  et l'IL-6 (Trayhurn et Wood 2004). Ces facteurs et d'autres (par exemple, l'entrée neurale sympathique a également été montré pour réguler la prolifération des adipocytes), travaillent en synergie pour maintenir les niveaux d'adiposité, en effet, des études récentes suggèrent que le TNF- $\alpha$  dans le TAB humain sert de régulateur important de la taille et du nombre des adipocytes chez les sujets sains (Arner et al. 2010). L'adipokinome (qui, avec les lipides libérés, tels que les AG et les prostaglandines, constitue le sécrétome des adipocytes) comprend les protéines impliquées dans le métabolisme lipidique, la sensibilité à l'insuline, le système du

complément alternatif, l'hémostase vasculaire, la régulation de la pression artérielle et l'angiogenèse et la régulation de l'équilibre énergétique (Trayhurn et Wood 2004).

Les cytokines libérées du dépôt adipeux peuvent également influencer le métabolisme local et systémique, mais légèrement différent des autres adipokines. D'abord, les cytokines peuvent être sécrétées directement à partir du TAB, mais sont également libérées par d'autres populations cellulaires dont les cellules vasculaires stromales tels que les pré-adipocytes, les fibroblastes et les cellules immunitaires (macrophages, cellules dendritiques et cellules T) (Booth et al. 2016). Deuxièmement, les cytokines sont impliquées dans la signalisation cellulaire, mais principalement jouent un rôle dans la régulation immunitaire et sont généralement des facteurs de croissance pour les populations des cellules non immunitaires (Booth et al. 2016). Le dysfonctionnement de TAB joue un rôle central dans le développement de l'IR, du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires (Romacho et al. 2014). L'expression des différents adipokines est altérée dans de nombreuses conditions cliniques telles que l'obésité et le diabète, ce qui indique leur rôle central dans le contrôle métabolique de ces maladies (Proença et al. 2014).

### **1.1.3/- TAB, obésité et inflammation :**

L'obésité est maintenant acceptée comme une maladie inflammatoire chronique de bas grade liée à des troubles métaboliques, y compris le diabète de type 2 et l'IR (Stolarczyk 2017). Il existe actuellement une pandémie mondiale d'obésité qui menace la santé de la population en la prédisposant au diabète, aux maladies cardiovasculaires et au cancer (Heymsfield et Wadden 2017). De plus en plus, des publications suggèrent que le système immunitaire est un régulateur essentiel de la physiologie adipeuse normale et de la réponse aux aliments gras (Ferrante 2013). Cette observation a conduit au développement de nouvelles thérapies dirigées vers l'immunothérapie pour le traitement de l'obésité et ses séquelles inflammatoires associées (Hill et al. 2018). Une expérimentation poussée sur des modèles animaux montre que l'expansion du TA induit une réponse immunitaire complexe et large impliquant à la fois le système immunitaire inné et adaptatif, jouant un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme de glucose et de l'inflammation (McLaughlin et al. 2017).

Une inflammation ou une méta-inflammation associée à une maladie métabolique est présente dans de nombreux tissus impliqués dans la régulation des éléments nutritifs (Reilly et Saltiel 2017, Hotamisligil 2017). Depuis le début des années 1970, le TA est reconnu comme un lien entre l'inflammation et le métabolisme et la découverte que le TNF- $\alpha$  est fortement induit dans le TA des souris obèses et des humains (Hotamisligil et al. 1995, Hotamisligil et al. 1993), avec les adipocytes étant une source prédominante de cette cytokine, ont été le premier lien évident entre l'obésité, le diabète et l'inflammation chronique (Hotamisligil et al. 1994). Ces données ont été à l'origine d'un grand nombre d'études qui ont révélé l'existence de complexes voies de signalisation inflammatoires et intégrés dans le TA qui contribuent à la modification de l'homéostasie métabolique (Vandanmagsar et al. 2011, Solinas et al. 2007, Xu et al. 2013). Il est intéressant de noter que l'inflammation s'est avérée nécessaire pour une expansion et remodelage appropriés du TA dans trois modèles de souris différents sous un régime hypergras dans les premières étapes, exerçant un impact positif sur le métabolisme (Asterholm et al. 2014). Cependant, un état chronique d'IR dans l'obésité a été trouvé médié par les réactions pro-inflammatoires induites par les macrophages (Friedman 2016). Le déclenchement de l'inflammation du TA pourrait être initié à partir de différents signaux intrinsèques, notamment des substances dérivées de l'intestin, la mort et l'hypoxie des adipocytes, la mécanotransduction résultant du remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) ainsi que la dérégulation des adipokines (Reilly et Saltiel 2017).

Les cellules immunitaires résidant dans le TA sécrètent activement de nombreuses cytokines pro et anti-inflammatoires (Chawla et al. 2011, Huh et al. 2014). Les cytokines anti-inflammatoires aident à maintenir la sensibilité à l'insuline dans le TA des sujets maigres, tandis que l'accumulation de cytokines pro-inflammatoires dans l'obésité conduit à l'IR (Chawla et al. 2011, Huh et al. 2014). Chez les souris C57BL/6, une réponse inflammatoire était spécifiquement induite dans le TA mais pas dans les autres tissus métaboliques par un bref régime (1 semaine) riche en graisses (Lee et al. 2011). Cependant, au cours d'un régime hypergras à long terme, les réponses pro-inflammatoires ont également été considérablement induites dans d'autres tissus métaboliques, notamment le foie et les muscles (Lee et al. 2011). Ces résultats suggèrent que les réponses inflammatoires dues à un apport énergétique excessif sont principalement initiées dans le TA et

qu'une inflammation chronique de TA induit par la suite une inflammation dans d'autres organes métaboliques, tels que le foie, les muscles et le pancréas (Choe et al. 2016). Par conséquent, il est probable que l'inflammation soit un facteur causal de la résistance généralisée à l'insuline systémique dans le cadre de l'obésité (Choe et al. 2016).

L'inflammation est une série de réactions cellulaires et humorales visant à défendre le corps contre diverses agressions, y compris l'infection et les lésions tissulaires, et à rétablir l'intégrité fonctionnelle et morphologique des tissus affectés (Mraz et Haluzik 2014). Au cours des deux dernières décennies, la recherche d'un mécanisme reliant la pathogenèse de l'obésité à l'IR et au diabète a révélé une relation étroite entre l'excès de nutriments et l'activation du système immunitaire inné dans la plupart des organes liés à l'homéostasie énergétique (Saltiel et Olefsky 2017). En réponse aux altérations de l'état énergétique, le TAB est remodelé rapidement et dynamiquement par des changements dans le nombre et/ou la taille des adipocytes, simultanément, diverses cellules vasculaires stromales dans le TAB subissent des changements numériques et/ou fonctionnels, contribuant au maintien de la fonction de TAB en tant que réservoir d'énergie et organe endocrinien (Choe et al. 2016).

Les AG sont toxiques pour les cellules et, au début d'un apport alimentaire excessif, le stockage efficace des TG dans le TAB protège les autres tissus des dépôts inappropriés des lipides et est essentiel au maintien de la sensibilité à l'insuline (Guilherme et al. 2008). Le TA des sujets obèses subit différents processus de remodelage cellulaire et structurel pour adapter l'apport calorique excessif, notamment (Pellegrinelli et al. 2016): (a) l'expansion du TA par la régulation de l'hyperplasie adipocytaire (augmentation du nombre de cellules) et de l'hypertrophie (augmentation de la taille des cellules)(Wang et al. 2013), (b) infiltration des cellules immunitaires dans le TA (Ferrante 2013, Weisberg et al. 2003) et (c) remodelage de la MEC afin de permettre une expansion tissulaire adéquate (Sun et al. 2013). Il est généralement admis que l'obésité persistante ainsi que l'inflammation chronique et non résolue sont associées à un déséquilibre de ces mécanismes homéostatiques adaptatifs, entraînant un dysfonctionnement du TA (Pellegrinelli et al. 2016, Virtue et Vidal-Puig 2010) caractérisée par une altération de la sécrétion des adipokines avec une augmentation de l'expression des adipokines pro-inflammatoires (Ouchi et al.

2011), un stockage excessif des lipides et l'adipogenèse, ainsi qu'une angiogenèse altérée, une hypoxie et une fibrose locales (Cao 2013,Crewe et al. 2017).

Dans le contexte de l'obésité, les adipocytes matures subissent une prolifération et deviennent hypertrophiques grâce à l'accumulation des TG pour augmenter le nombre et la taille du pool adipocytaire dans le TAB (Brestoff etArtis 2015). Comme la consommation d'énergie continue de dépasser son utilisation, le TAB se développe par hypertrophie et hyperplasie mais finalement, la capacité des adipocytes à stocker les lipides est perturbée et les lipides se déposent dans d'autres tissus tels que le foie, ce qui contribue à l'IR systémique (Levine et al. 1998,Christianson et al. 2008). L'IR est une condition dans laquelle des quantités normales d'insuline sont insuffisantes pour produire une réponse insulinique normale au niveau adipocytaire, et hépatique (Rains etJain 2011). L'insuline est une hormone pléiotropique qui a diverses fonctions, y compris la stimulation du transport des nutriments dans les cellules, la régulation de l'expression des gènes, la modification de l'activité enzymatique et la régulation de l'homéostasie énergétique (De Luca etOlefsky 2008). L'IR a les caractéristiques suivantes: hyperinsulinémie et hyperglycémie à jeun, augmentation de l'hémoglobine glyquée, hyperglycémie postprandiale, hyperlipidémie, intolérance au glucose, intolérance à l'insuline, diminution du taux de perfusion de glucose, augmentation de la production hépatique de glucose, perte de sécrétion d'insuline , l'hypo-adiponectinémie et l'augmentation des marqueurs inflammatoires dans le plasma (Ye 2013).

Au cours des dernières décennies, de nombreuses études ont suggéré que l'hypertrophie adipocytaire induit un dysfonctionnement du TAB dans l'obésité, tandis que la mort cellulaire des adipocytes hypertrophiques est considérée comme la cause de l'infiltration des macrophages dans le TAB (Strissel et al. 2007,Skurk et al. 2007). Les adipocytes hypertrophiques présentent une expression et une sécrétion accrues de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 (Jernås et al. 2006). Au niveau métabolique, les adipocytes hypertrophiques peuvent présenter une capacité réduite à stocker et à retenir les AG, entraînant des taux élevés d'AG circulants (Lelliott etVidal-Puig 2004). La lipolyse est élevée au niveau des adipocytes hypertrophiques dû à l'incapacité de l'insuline à l'inhiber augmentant les fuites des AGL (Verboven et al. 2018). De grandes quantités d'AGL libérés par le TAB de l'obèse sont absorbées par d'autres tissus, tels que le foie et les muscles, ce qui peut

entraîner une accumulation de lipides ectopiques et une lipotoxicité, ceux qui provoquent un IR systémique (Rutkowski et al. 2015, Verboven et al. 2018).

Les adipocytes hypertrophiques ont été considérés pour longtemps comme la source des molécules pro-inflammatoires, mais des études chez la souris ont suggéré que les macrophages dérivés de la moelle osseuse sont les principales sources (Weisberg et al. 2003). L'infiltration de TAB par les macrophages représente une caractéristique importante au cours de l'obésité (van Marken Lichtenbelt et al. 2009). L'infiltration macrophagique dans le TAB ont fourni un lien entre l'inflammation, l'obésité et ces comorbidités (Xu et al. 2003). Ces macrophages sont la source prédominante de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  dans le TA murin et humain (Fain 2006). Ces molécules inflammatoires peuvent avoir des effets locaux sur la physiologie de TAB en plus de leurs effets potentiels sur d'autres organes, s'ils sont sécrétés (Lehrke et Lazar 2004, Canello et al. 2004). Dans le TA, ces cytokines ont la capacité de moduler la lipolyse et la différenciation des adipocytes, Ainsi, ces cytokines ont la capacité de limiter le stockage des graisses dans le TA et de redistribuer cette graisse à d'autres tissus provoquant la formation des graisses ectopiques (Grant et Dixit 2015). TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-6, ont tous été impliqués dans la perturbation de la signalisation de l'insuline (McArdle et al. 2013). TNF- $\alpha$  et IL-6 inhibent l'expression de l'adiponectine humaine dans le TA qui a des effets protecteurs au niveau hépatique (Angulo 2006). Dans l'obésité, l'augmentation de la libération des cytokines pro-inflammatoires TNF $\alpha$  et IL-6 activent les voies pro-oncogènes (Marra et Bertolani 2009). Les macrophages s'infiltrent dans le TAB chez les souris et les humains obèses (Weisberg et al. 2003, Xu et al. 2003). Les macrophages peuvent être classés en deux sous-types distincts: le phénotype «macrophages classiquement activés», appelé M1, qui sécrète des cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  et les «macrophages alternativement activés» «phénotype, appelé M2, qui produit des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 (Chawla et al. 2011). En plus de l'infiltration des macrophages dans le TA, l'obésité provoque un changement phénotypique du phénotype M2 à M1, en corrélation avec L'IR chez la souris et chez l'homme (Lumeng et al. 2007, Wentworth et al. 2010). Les macrophages chez les souris et les humains normaux représentent environ 5% des cellules de TAB, et ils constituent jusqu'à 50% de l'ensemble des cellules de TAB au cours de l'obésité (Weisberg et al. 2003). Le changement phénotypique de ces macrophages est

influencé par la composition des lipides alimentaires; les AG alimentaires et leurs médiateurs lipidiques dérivés peuvent influencer la signalisation cellulaire entre les adipocytes et les macrophages dans le TAB et jouer un rôle important dans la génération du profil des adipokines (Masoodi et al. 2015).

Dans pratiquement tous les tissus, les macrophages participent activement au maintien de l'homéostasie tissulaire en éliminant les débris cellulaires, en participant à la surveillance immunitaire des tissus et en résolvant l'inflammation (Medzhitov et Janeway Jr 2000). Dans le TAB de l'obèse, les macrophages entourant les adipocytes morts, forment également de multiples gouttelettes lipidiques intracellulaires et activent les programmes transcriptionnels impliqués dans la lipolyse lysosomale (Xu et al. 2013). La présence de macrophages remplis de lipides dans le TAB chez les humains et les souris indique que les macrophages tentent de tamponner et de traiter des quantités excessives de lipides provenant des adipocytes de la même manière que le TAB des sujets maigre (Shapiro et al. 2013, Lumeng et al. 2007). En plus des macrophages, de nombreux autres types de cellules immunitaires peuplent le TAB et affectent sa fonction (Brestoff et Artis 2015). En effet, les cellules dendritiques (Grant et Dixit 2015), les mastocytes, les neutrophiles, les cellules B et les lymphocytes T (Mathis 2013) se sont révélés résider dans le TAB pendant l'obésité et contribuer au développement de l'inflammation et à l'IR. En particulier, les neutrophiles et les cellules T CD8<sup>+</sup> ont récemment attiré beaucoup d'attention en raison de l'afflux précoce observé dans le TAB pendant la consommation d'un régime hypergras et de leur contribution potentielle à l'attraction des macrophages ou à leur phénotype (Talukdar et al. 2012, Rausch et al. 2008). D'un autre côté, les cellules T CD4<sup>+</sup> régulatrices sont réduites en nombre avant l'accumulation des macrophages dans le TAB de l'obèse (Feuerer et al. 2009).

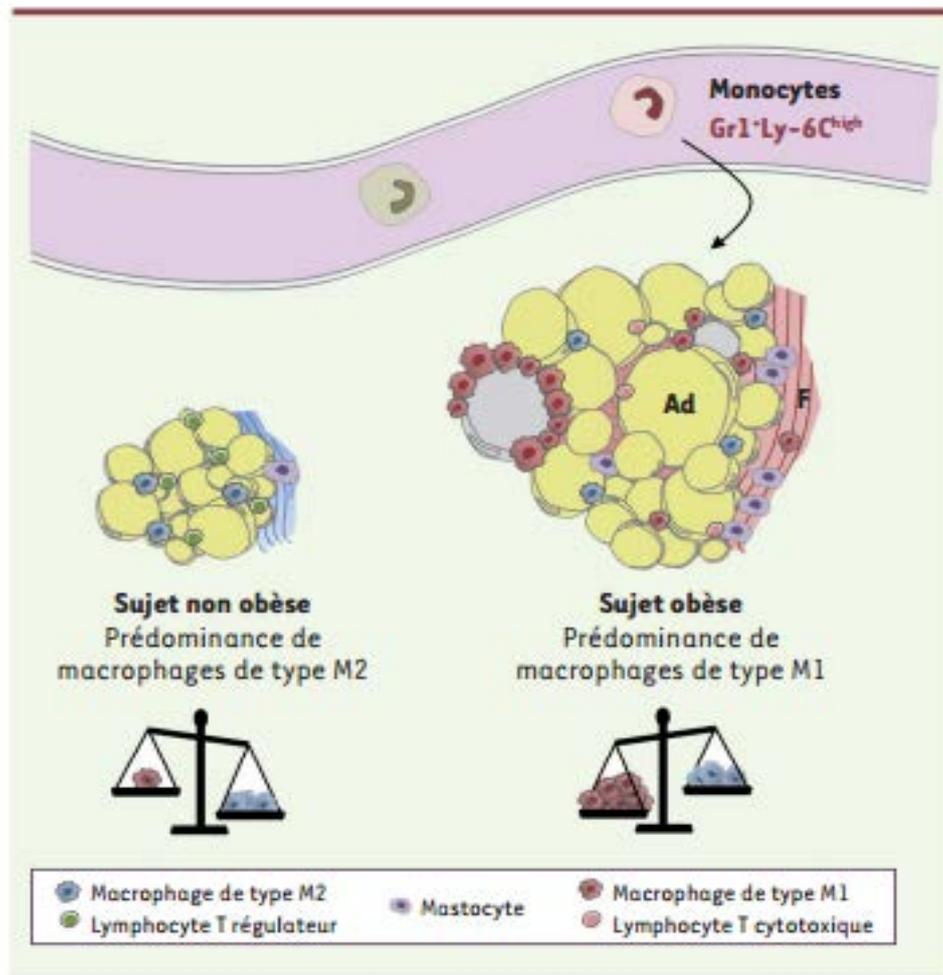
L'hypoxie est un autre phénomène suggéré d'avoir un rôle dans la pathogenèse de l'inflammation au niveau du TAB au cours de l'obésité. Au fur et à mesure que les adipocytes accumulent les TG et deviennent hypertrophiques, la vascularisation de TAB se raréfie, entraînant une hypoxie et un stress oxydatif (Pasarica et al. 2009). De plus, l'augmentation de la consommation d'oxygène par les adipocytes subissant une hypertrophie entraîne une hypoxie locale relative qui déclenche l'activation d'une cascade de signalisation d'hypoxie par l'hypoxie (Lee et al. 2014). Les niveaux d'oxygène sont significativement réduits dans le TAB chez les

rongeurs obèses et sont également plus faibles dans le TAB de l'homme (Trayhurn 2013, Kabon et al. 2004). La masse du TAB se développe sans une augmentation concomitante du débit sanguin, ce qui peut entraîner une hypoperfusion relative avec une diminution de l'oxygénation tissulaire (Kabon et al. 2004). Ces changements sont associés à une mort accrue des cellules adipocytaires et à une production élevée de médiateurs inflammatoires dérivés des adipocytes (Attie et Scherer 2009, Ouchi et al. 2011). Face à l'hypoxie, les cellules déclenchent des voies de signalisation pour s'adapter aux nouveaux changements, cependant, l'hypoxie provoque l'accumulation des protéines dans le RE, entraînant un stress dans cet organite, divers stimulus intracellulaires et extracellulaires, y compris la privation de glucose ou de nutriments, l'hypoxie, l'infection virale, et une synthèse accrue de protéines sécrétoires peuvent déclencher le stress de RE (Hosogai et al. 2007).

Le rôle pathogène du TA semble être déterminé par sa localisation anatomique spécifique. En effet, bien que le SAB et VAB soient associés au profil de risque métabolique, le VAB est plus fortement corrélé au SM que son homologue sous-cutané (Koster et al. 2010). En outre, il est associé à une accumulation de lipides ectopiques dans le foie et le muscle squelettique, qui participe à la résistance locale à l'insuline et contribue aux complications métaboliques associées (Tchernof et Després 2013). Les SAB et VAB diffèrent par leurs caractéristiques phénotypiques, physiologiques et fonctionnelles (Tchernof et Després 2013). Des différences spécifiques dans le profil inflammatoire ont également été rapportées, avec plus de macrophages (Cancello et al. 2005, O'rouke et al. 2011, Esser et al. 2013), lymphocytes T (O'rouke et al. 2011, Esser et al. 2013), et des molécules inflammatoires dans le VAB contre le SAB des individus obèses (Cancello et al. 2005, Esser et al. 2013). De plus, un nombre inférieur de lymphocytes T régulateurs anti-inflammatoires a récemment été trouvé dans le VAB des individus obèses atteints de SM (Esser et al. 2013).

Les AG saturés (AGS), tels que l'acide palmitique ou stéarique, activent la cascade de signalisation de récepteurs, qui jouent un rôle essentiel dans l'immunité innée, conduisant à l'IR (Lee et al. 2003, Song et al. 2006). De plus, les macrophages humains dérivés de monocytes circulants maintenus dans des conditions hypoxiques montrent une réponse inflammatoire accrue lorsqu'ils sont exposés au palmitate (AGS) (Snodgrass et al. 2016). Le remplacement des AGS par les acide gras mono-

insaturé (AGMI) dans le régime hypergras réduit l'amorçage du pro-IL-1 $\beta$  de TAB et atténue l'IR (Finucane et al. 2015). Dans les macrophages et les neutrophiles, les AG poly-insaturés (AGPI) (n-3) sont convertis en lipoxines par la cyclooxygénase-2 acétylée, et ces médiateur ont des activités anti-inflammatoires puissantes (Serhan 2014, Serhan et al. 2000).



**Figure 2. Changement phénotypique des cellules immunitaire au cours d'obésité (Dalmas et al. 2011).**

## **1.2/- Le foie et obésité :**

### **1.2.1/- Métabolisme hépatique :**

#### **1.2.1.1/- Généralités :**

En tant que principal organe de détoxification du corps, le foie joue un rôle central dans l'homéostasie métabolique et constitue un site majeur de synthèse, de métabolisme, de stockage et de redistribution des glucides, des protéines et des lipides (Bechmann et al. 2012).

Les hépatocytes constituent 92% du volume hépatique et 65% du nombre de cellules hépatiques, la fraction cellulaire non parenchymateuse restante contient 10% de cellules stellaires, 20% de cellules de Kupffer et 70% de cellules endothéliales (Smedsrød et al. 1990). Les cellules de Kupffer sont des macrophages tissulaires spécialisés et sont la première population de macrophages rencontrée par les agents pathogènes du tractus gastro-intestinal entrant dans le foie par la veine porte (Kupffer 1876, Fox et al. 1987).

Le foie joue un rôle central dans l'homéostasie énergétique globale du corps grâce à sa capacité à métaboliser le glucose et les AG (Reddy et Sambasiva Rao 2006). Lorsque l'apport énergétique est abondant, les mammifères brûlent préférentiellement les glucides pour générer de l'ATP et le surplus de glucose, après reconstitution des réserves de glycogène, est converti en AG (la lipogenèse de novo, DNL) pour la synthèse et le stockage des TG dans le TAB (Reddy et Hashimoto 2001).

L'une des fonctions importantes du foie et, dans une moindre mesure, du cortex rénal est de fournir du glucose dans les conditions de famine (Van Schaftingen et Gerin 2002).

Les processus métaboliques complexes effectués par le foie nécessitent une quantité considérable d'énergie; le taux métabolique du tissu hépatique (~ 0,28 kcal / g de tissu par jour) est similaire à celui du cerveau et est près de 20 fois supérieur au taux métabolique du muscle squelettique au repos et 50 fois supérieur au taux métabolique du TA (Klein et Jeejeebhoy 2002).

Les AG représentent la forme d'énergie la plus couramment stockées et circulantes, et les TG sont la forme non toxique des AG ; Les AG/TG peuvent

provenir de quatre sources: la lipogenèse, les réserves de TG cytoplasmiques, AG dérivés des TG des restes des lipoprotéines directement absorbés par le foie et AGNE plasmatiques libéré par le TAB (Nguyen et al. 2008). Le métabolisme des lipides dans le foie a 3 aspects différents: (1) la synthèse de novo et l'absorption active des AGL ; (2) le traitement via la  $\beta$ -oxydation et/ou la synthèse de novo des TG, et (3) l'exportation des AGL sous forme de TG et de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) (Canbay et al. 2007).

La teneur en TG des hépatocytes est régulée par l'activité des molécules cellulaires facilitant l'absorption des AG hépatiques, la synthèse des AG, l'estérification et l'oxydation des AG hépatiques et l'exportation de TG; De plus, les AG régularisent le métabolisme global des lipides en liant les récepteurs nucléaires qui modulent la transcription des gènes (Nguyen et al. 2008).

Lorsque la disponibilité en glucose et les niveaux d'insuline sont faibles, il y a une diminution des réserves de glycogène hépatique et une réduction de la production des AG; Dans ces conditions, les TG stockés dans le TA sont hydrolysés en AGL et mobilisés dans le plasma pour atteindre le foie (Reddy et Sambasiva Rao 2006). Dans le foie, ils subissent une oxydation, convertis en corps cétoniques pour être utilisés comme carburant par les tissus extra-hépatiques (Hashimoto et al. 2000).

Il est largement connu que le foie est un organe central dans la lipogenèse, la gluconéogenèse, cependant, au cours des dernières décennies, plusieurs conditions pathologiques ont prouvé l'implication des fonctions métaboliques dans le dysfonctionnement hépatiques (Bechmann et al. 2012).

Les lipides sont liés à de nombreux processus pathologiques, tels que l'obésité, le diabète, les maladies cardiaques et l'inflammation (Lee et al. 2003).

Une régulation stricte des taux des lipides est essentielle pour l'homéostasie cellulaire et organique, non seulement en termes d'utilisation et de stockage de l'énergie, mais aussi pour prévenir leur toxicité (Karagianni et Talianidis 2015).

Un foie sain n'accumule pas de lipides, mais joue un rôle central dans l'anabolisme des AG et l'exportation vers les organes périphériques, y compris le TAB, pour le stockage de l'énergie (Postic et Girard 2008). Lors d'une restriction

alimentaire, le catabolisme des AG hépatiques est également essentiel pour l'utilisation des AGL libérés du TAB (Montagner et al. 2016).

À l'état de jeûne, le foie fournit du glucose pour maintenir la glycémie et alimente les cellules consommatrices de glucose, comme les neurones, les globules rouges et les cellules médullaires rénales (Rizza 2010). Post-prandialement, le foie contribue à une tolérance au glucose normale (Moore et al. 1991). Le foie contribue à l'élimination des charges de glucose en augmentant le taux de synthèse du glycogène et en supprimant la production de glucose hépatique; résultant par un passage net de la production hépatique de glucose à une absorption hépatique de glucose (Moore et al. 2012).

### **1.2.1.2/- Métabolisme lipidique :**

#### **1.2.1.2.1/- Absorption et transport des AG :**

Le métabolisme lipidique commence par l'absorption intestinale des lipides qui se trouvent dans l'alimentation (Bechmann et al. 2012). Puisque les lipides, tels que le cholestérol et les TG, sont insolubles dans l'eau, ces lipides doivent être transportés en association avec des protéines dans la circulation, de grandes quantités d'AG provenant des repas doivent être transportées sous forme de TG pour éviter la toxicité (Feingold et Grunfeld 2018). Afin de traverser la lumière intestinale au plasma, les lipides sont émulsifiés et hydrolysés dans la lumière (Bechmann et al. 2012). Les lipides hydrolysés sont ensuite absorbés par les entérocytes, où les lipides sont resynthétisés et sont soit secrétés avec des particules de lipoprotéines (chylomicrons naissants); et lipoprotéines de haute densité, soit stockés sous forme de gouttelettes lipidiques cytoplasmiques (Hussain 2014). Les chylomicrons naissants sont sécrétés dans le système lymphatique (Timlin et Parks 2005), et passe la circulation par la voie thoracique; ces lipoprotéines sont hydrolysées dans la circulation et les produits sont pris par les tissus périphériques (muscle et TA) et le reste des chylomicrons est retirés de la circulation par le foie (Dallinga-Thie et al. 2010).

#### **1.2.1.2.2/- Synthèse des AG (la DNL) :**

Les abeilles fabriquent de la cire (lipide) à partir du miel (glucides). Le porc s'engraisse sur un régime de grain. En effet, tous les organismes, des bactéries aux mammifères, ont les enzymes de la DNL; La fonction physiologique de la DNL a

donc semblé évidente aux biochimistes: la voie de DNL relie les hydrates de carbone et les lipides, les deux formes les plus importantes d'énergie chimique pour la plupart des organismes (Hellerstein 2001).

Dès 2500 av. J.-C., les anciens Egyptiens forçaient délibérément les hydrates de carbone aux oiseaux pour les engraisser et produire du foie gras. La signification biologique de la DNL chez les mammifères reste controversée à ce jour (Schwarz et al. 2017). En 1860, le chimiste allemand Justus von Liebig fut le premier à postuler la conversion du sucre en lipides. Dans les années 1950, il a été démontré que la DNL est une voie cytosolique complètement distincte de la  $\beta$ -oxydation des AG (Hudgins et al. 2011). À l'époque, en raison de limitations techniques dans la capacité de quantifier la DNL, la DNL semblait se produire rarement chez les humains et être une voie physiologiquement sans importance (Schwarz et al. 2017).

La DNL est la voie métabolique qui synthétise les AG à partir des hydrates de carbone en excès; ces AG peuvent ensuite être incorporés dans des TG pour le stockage de l'énergie (Ameer et al. 2014). La DNL est une voie biosynthétique fondamentale dans le foie, contribuant aux lipides qui sont stockés et sécrétés par les hépatocytes (Jensen-Urstad et Semenkovich 2012). La DNL est la synthèse de chaînes d'AG à partir de sous-unités d'acétyl-CoA produites pendant la glycolyse (Smith et Tsai 2007) et celles-ci peuvent subir une condensation subséquente avec une squelette glycérol (Coleman et Lee 2004). Chez les sujets sains, la contribution de la DNL dans le foie à la teneur en TG à jeun est très faible (moins de 5% pour le VLDL-TG) (Timlin et Parks 2005). Dans les conditions normales, la DNL se produit principalement dans le foie et le TA et est considérée comme une contribution mineure au maintien de l'homéostasie des TG sériques (Björntorp et Sjöström 1978). Alors que la plus grande partie de la teneur en TG sérique est obtenue à partir de sources alimentaires (Björntorp et Sjöström 1978). Néanmoins; Chez les sujets sains, la DNL est élevé après les repas (23% pour VLDL-TG) (Timlin et Parks 2005). Post-prandialement, les concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline augmentent et sont nécessaires pour l'activation complète de la DNL (Ferre et Foufelle 2010).

Même en absence d'une sur-alimentation, la DNL change en réponse à des modifications de la composition en macronutriments du régime alimentaire, notamment en réponse à une augmentation de la proportion de glucides dans

l'alimentation (Schwarz et al. 1995, Hudgins et al. 1996). De plus, certaines données préliminaires suggèrent que non seulement la quantité mais aussi le type des glucides dans le régime affecte le taux de la DNL, le fructose, en particulier, a été identifié comme un monosaccharide avec un effet particulièrement puissant sur la DNL (Schwarz et al. 1993, Schwarz et al. 1994). La DNL a été multipliée par 5 chez les sujets maigres prenant un régime pauvre en lipides et riche en glucides (70% de glucides, 10% de graisses) comparé à un régime occidental typique contenant 45% de glucides et 40% de lipides (Hudgins et al. 1998). Des inhibiteurs de la DNL [tels que le (-) hydroxycitrate, un inhibiteur de l'ATP citrate (pro-S)-lyase] ont retenu l'attention comme agents thérapeutiques potentiels pour l'obésité et l'hyperlipidémie (Hellerstein 2001).

La DNL dans le foie s'est révélée être élevée dans l'obésité chez les rongeurs et l'homme, où elle est supposée favoriser la lipotoxicité, l'IR, la maladie de foie et la dyslipidémie athérogène (Postic et Girard 2008). La DNL est une voie hautement régulée, dépendante de plusieurs étapes, dans laquelle les enzymes clés impliquées sont élevée dans la maladie de foie (Dorn et al. 2010, Mitsuyoshi et al. 2009). Chez les mammifères, la synthèse des AG est catalysée par l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et l'acide gras synthase (FAS, *en l'anglais* fatty acid synthase) - une enzyme régulée de manière complexe par divers récepteurs nucléaires (Les récepteurs nucléaires PPAR (*en anglais* Peroxisome proliferator-activated receptor alpha et gamma, PPAR- $\alpha$  et PPAR- $\gamma$ ) et le récepteur X des récepteurs de l'acide biliaire/farnésol) (Knight et al. 2005, Schadinger et al. 2005, Shen et al. 2011). Le processus commence par l'acétyl-CoA, dérivé de sources non lipidiques, en tant que amorce pour la synthèse des AG; la première étape engagée dans cette voie est la formation de malonyl-CoA à partir d'acétyl-CoA (Paglialunga et Dehn 2016). Cette réaction est catalysée par ACC (Brownsey et al. 2006). Le malonyl-CoA est un substrat nécessaire à la synthèse des AG et il régule également directement l'oxydation des AG en tant qu'inhibiteur allostérique de la carnitine palmitoyl transférase-1 (CPT-1) (McGarry et Foster 1977, McGarry et Foster 1980). L'élévation de la DNL est de plus en plus reconnue comme un contributeur important aux concentrations hépatiques de TG dans la maladie de foie (Donnelly et al. 2005, Diraison et al. 2003a) et dans d'autres états d'IR (Schwarz et al. 2003, Marques-Lopes et al. 2001). Avec ses contributions quantitatives aux TG hépatiques (Donnelly et al. 2005), la voie de la DNL a des

implications qualitatives dans lesquelles les principaux produits des AG de la DNL sont saturés (Aarsland et Wolfe 1998), ce qui peut avoir des conséquences négatives sur les fonctions cellulaires telles que la signalisation de l'insuline (Field et al. 1990). Le processus peut être divisé en trois étapes successives: la synthèse des AG, l'élongation/ désaturation des AG et l'assemblage en TG (Softic et al. 2016).

La dérégulation de la DNL et d'autres aspects du métabolisme des lipides sont des caractéristiques communes de l'obésité et des maladies métaboliques associées à l'obésité, telles que l'IR et le diabète (Yilmaz et al. 2016). Dans le foie, l'obésité entraîne une augmentation de l'activité de la DNL et de l'estérification des AG, ce qui peut contribuer à la détérioration métabolique locale et systémique, comme la maladie de foie et l'augmentation des TG en circulation (Postic et Girard 2008).

La DNL hépatique est quantitativement plus efficace que la DNL dans le TA (Lodhi et al. 2011). La DNL dans le TA est moins sensible que la DNL hépatique à la sur-alimentation aiguë ou prolongée en glucides (Diraison et al. 2003b). Les taux de glucose plasmatique directement associés à l'apport en glucose peuvent stimuler la DNL par divers mécanismes (Kersten 2001). Tout d'abord, le métabolisme de glucose par la voie glycolytique fournit une source de carbone pour la synthèse des AG (Lodhi et al. 2011, Strable et Ntambi 2010). Deuxièmement, le glucose induit l'expression des enzymes impliquées dans la voie lipogénique (Kersten 2001). Il est démontré que les AGPI diminuent la DNL en supprimant l'expression des gènes dans le foie de la souris y compris celle de FAS et d'autres protéines (Jump et al. 1994).

Comme les AG et leurs métabolites sont la principale cause de la lipotoxicité et favorisent la formation des espèces réactives oxygénées (ERO), les AG sont stockées pour une utilisation future en tant que TG, relativement inertes et constituées de trois AG estérifiés avec un squelette de glycérol (Bechmann et al. 2012). Les TG sont ensuite soit stockés dans des gouttelettes lipidiques dans l'hépatocyte, soit transformés en VLDL (Neuschwander-Tetri 2010). Dans le foie, l'obésité entraîne une augmentation de l'activité de la DNL et de l'estérification des AG, ce qui peut contribuer à l'augmentation des TG en circulation (Postic et Girard 2008). La quantification de l'expression des gènes codant pour FAS et l'acétyl-CoA carboxylase-1 (ACC-1) montre une élévation dans ces enzymes régulateurs cruciaux de la DNL chez les patients avec la maladie de foie (Higuchi et al. 2008).

### 1.2.1.2.3/- La $\beta$ -oxydation :

Le bilan des TG hépatiques à l'état d'équilibre est contrôlé par la consommation des AG par la  $\beta$ -oxydation mitochondriale (EATON et al. 1996). Dans les états à jeun, lorsque la disponibilité de glucose et les niveaux d'insuline sont faibles, il y a une déplétion des réserves de glycogène hépatique et une réduction de la production des AG; Dans ces conditions, les TG stockés dans le TA sont hydrolysés en AGL et mobilisés dans le plasma pour atteindre le foie (Reddy et Sambasiva Rao 2006). Dans le foie, ils subissent une oxydation, convertis en corps cétoniques pour être utilisés comme carburant par les tissus extra-hépatiques (Hashimoto et al. 2000, Reddy et Hashimoto 2001). L'oxydation des AG se produit dans trois organelles cellulaires, une oxydation mitochondriale, peroxydomale et une oxydation produite dans le RE (Sambasiva Rao et Reddy 2004) (Reddy et Hashimoto 2001). L'oxydation mitochondriale est principalement impliquée dans l'oxydation des AG à chaîne courte (C8), à chaîne moyenne (C8 à C12) et à chaîne longue (C12 à C20), et ce processus fournit de l'énergie aux processus cellulaires (Reddy et Hashimoto 2001). La  $\beta$ -oxydation mitochondriale raccourcit progressivement l'acyl-CoA gras par deux unités de carbone à chaque cycle (libéré sous forme d'acétyl-CoA), par une série de réactions de déshydrogénation, d'hydratation et de clivage impliquant des enzymes membranaires et solubles, régulées par le facteur de transcription PPAR- $\alpha$  (Desvergne et Wahli 1999). L'acétyl-CoA dérivé de la  $\beta$ -oxydation peut soit entrer dans le cycle de l'acide tricarboxylique pour l'oxydation complète et la production d'énergie pour le foie, ou peut être condensé pour former des corps cétoniques (acétoacétate et bêta-hydroxybutyrate) qui sont exportés pour alimenter d'autres tissus (McGarry et Foster 1980). Les AG avec 20 atomes de carbone ou plus sont raccourcis par une oxydation peroxydomale avant d'être complètement oxydés dans les mitochondries (Reddy et Hashimoto 2001). La mobilisation des AG est stimulée par le glucagon et d'autres hormones et inhibée par l'insuline (Reddy et Sambasiva Rao 2006). Certaines enzymes clés des trois systèmes d'oxydation des AG dans le foie sont régulées par PPAR- $\alpha$  (Sambasiva Rao et Reddy 2004, Reddy et Hashimoto 2001).

Les AG sont activées par l'acyl-CoA-synthétase en acyl-CoA dans le cytosol, ce processus est indispensable pour permettre aux AG de traverser les membranes, Les AG à chaîne courte et moyenne traversent la membrane mitochondriale sans activation, les AG à longue chaîne activés sont transférés à travers la membrane par

l'intermédiaire de la carnitine palmitoyltransférase-1 (CPT-1)(Bechmann et al. 2012). La stimulation de la  $\beta$ -oxydation des AG à longue chaîne protège le foie contre les effets nocifs de l'accumulation des lipides, comme l'IR (Cheung et Sanyal 2008). Les déficiences génétiques ou induites expérimentalement au niveau des enzymes impliquées dans la  $\beta$ -oxydation mitochondriale conduisent à la maladie de foie(Zhang et al. 2007,Ibdah et al. 2005).

#### **1.2.1.2.4/-FAS :**

La première étape dans la DNL est catalysée par la FAS, une protéine cytosolique qui synthétise principalement le palmitate, un AG saturé à 16 carbone (Lodhi et al. 2011). Chez les mammifères, FAS est considéré comme un complexe FAS de type I, avec plusieurs domaines dans un seul grand peptide (Maier et al. 2008).

De nombreux organismes inférieurs ont un FAS de type II avec différentes fonctions effectuées par de multiples protéines séparées, bien qu'il existe un FAS de type II mitochondriale chez les mammifères (Witkowski et al. 2007). Après amorçage avec l'acétyl-CoA, la FAS utilise le malonyl-CoA comme donneur de carbone et NADPH en tant que cofacteur (Lodhi et al. 2011). La FAS actif existe comme homodimère de deux sous-unités de 260 kD, chacune avec plusieurs domaines fonctionnels, ces domaines contiennent six activités enzymatiques requises pour l'initiation de la synthèse et l'élongation de l'AG par deux incréments de carbone, la chaîne d'AG croissante est attachée à un domaine de protéine porteuse acyle et un domaine final contenant une thio-estérase qui libère l'AG (Lodhi et al. 2011). L'expression du gène de FAS est régulée par l'insuline et beaucoup d'autres nutriments et hormones (Goodridge 1986,Semenkovich 1997).

Des modifications dans l'expression de FAS et son activité enzymatique ont maintenant été impliqués dans l'IR et l'obésité chez l'homme (Roberts et al. 2009,Schleinitz et al. 2010). Ces résultats pourraient être liés à l'observation que l'IR hépatique est sélective, avec des niveaux élevés d'insuline n'arrivant pas à supprimer la gluconéogenèse et continuant à stimuler la DNL (Li et al. 2010). Une forme circulante de FAS était signalée comme un bio-marqueur du stress métabolique et de la sensibilité à l'insuline, qui change avec la perte de poids et reflète la sensibilité à l'insuline chez l'homme (Fernandez-Real et al. 2010).

**1.2.1.2.5/-ACC-1 :**

L'ACC catalyse la carboxylation de l'acétyl-CoA pour former le malonyl-CoA, qui est une molécule clé dans le contrôle du métabolisme des AG intracellulaires (Harada et al. 2007). ACC-1 est généralement exprimé dans tous les tissus, il s'exprime plus dans les tissus lipogéniques: foie, TA et glande mammaire en lactation, néanmoins, l'acétyl-CoA carboxylase-2 (ACC-2) est fortement exprimé dans le cœur et le muscle et dans une moindre mesure dans le foie (Abu-Elheiga et al. 1997). Les séquences d'acides aminés d'ACC-1 et ACC-2 sont identiques à environ 80%; les 218 premiers acides aminés d'ACC-2 et ses 20 acides aminés N-terminal hautement hydrophobes expliquent leurs différences de poids moléculaire et leur localisation cellulaire distincte (Abu-Elheiga et al. 1995, Abu-Elheiga et al. 2005). Le malonyl-CoA générée par ACC-1 est utilisée par FAS pour la synthèse des AG dans le cytosol tandis que, le malonyl-CoA générée par ACC-2 fonctionne comme inhibiteur de l'activité de CPT-1, le malonyl-CoA générée par ACC-1 et ACC-2 à l'intérieur de la cellule ne se mélangent pas et sont fortement ségrégués (Wakil et Abu-Elheiga 2009).

Chez les animaux, l'expression du gène ACC-1 et son activité sont induites significativement par une alimentation riche en glucides ou suite à une hyperinsulinémie chez les animaux ce qui entraîne une augmentation de la teneur en lipides hépatiques (Kim 1997). Des études scientifiques suggèrent qu'une diminution de l'ACC-1 hépatique réduise le flux à travers la voie DNL dans les tissus lipogéniques et réduise ainsi la maladie de foie (Munday et Hemingway 1999). Il est donc plausible que les inhibiteurs de l'ACC-1 aient un potentiel thérapeutique pour le traitement de l'obésité, de l'hyperlipidémie et de la maladie de foie (Harada et al. 2007).

**1.2.1.2.6/- PPAR- $\alpha$  :**

PPAR- $\alpha$  (NR1C1) est un récepteur nucléaire activé par un ligand hautement exprimé dans le foie, identifié initialement comme la cible moléculaire des xénobiotiques induisant la prolifération des peroxysomes chez les rongeurs (Issemann et Green 1990). En plus de PPAR- $\alpha$ , la sous-famille PPAR contient deux autres isotopes codés par les gènes PPAR- $\beta/\delta$  (NR1C2) et PPAR- $\gamma$  (NR1C3), chacun présentant des profils de distribution et des fonctions tissulaires spécifiques à l'isoforme (Kliwer et al. 1994). L'expression de PPAR- $\alpha$  est élevée dans les tissus à taux d'oxydation élevé tels que le foie, le cœur, le muscle squelettique, le BAT et les

reins, bien qu'elle soit également exprimée dans de nombreux tissus et cellules, y compris l'intestin, l'endothélium vasculaire, le muscle lisse et les cellules immunitaires telles que les monocytes, les macrophages et les lymphocytes (Lefebvre et al. 2006). PPAR- $\alpha$  est un détecteur nutritionnel qui permet d'adapter les taux de catabolisme des AG, de DNL et de synthèse du corps cétonique, en réponse à l'alimentation et à la famine (Hashimoto et al. 2000).

Les PPARs forment un hétérodimère avec le récepteur X du rétinoïde (RXR) (Musso et al. 2009). L'hétérodimère PPAR: RXR, lorsqu'il est lié à un ligand lipidique, modifie la conformation et se lie à l'ADN au niveau de son site, ce qui entraîne la transcription du gène (Bardot et al. 1993). L'activation entraîne une augmentation de l'absorption et de l'oxydation des AGL par la  $\beta$ -oxydation mitochondriale et peroxysomale (Reddy et Hashimoto 2001).

PPAR- $\alpha$  contrôle l'expression d'une large gamme de gènes hépatiques codant pour les enzymes/protéines impliquées dans l'absorption des AG, le transport intracellulaire, l'activation des AG (formation d'acyl-CoA), l'oxydation des AG, la DNL, la cétogenèse et le métabolisme lipoprotéique/cholestérol (Han et al. 2017). L'activation de PPAR- $\alpha$  (Par « Fibrate » médicament hypolipédémique) augmente le catabolisme des AG suite à l'induction de l'expression des gènes impliqués dans le transport des lipides et la  $\beta$ -oxydation mitochondriale (Wang 2010). Dans les modèles rongeurs, la réduction de la lipoprotéine riche en TG dans le plasma lors de l'activation de PPAR- $\alpha$  est liée à une absorption accrue des AG, à la conversion en dérivés d'acyl-CoA et à un catabolisme via la voie de  $\beta$ -oxydation (Pawlak et al. 2015).

Plusieurs observations expérimentales animales et cellulaires indiquent que l'activation de PPAR- $\alpha$  prévient l'infiltration hépatique de TG dans des conditions d'afflux accru d'AG hépatiques ou diminution d'efflux hépatique d'AG en augmentant le taux de catabolisme des AG (Kersten et al. 1999, Harano et al. 2006). L'activation de PPAR- $\alpha$  a également des effets anti-inflammatoires par inhibition de l'IL-6 (Lefebvre et al. 2006). Grâce à ces propriétés anti-inflammatoires, un traitement par un agoniste du PPAR- $\alpha$  dans une étude, a réduit la stéatohépatite et la fibrose induites par un régime chez la souris (Claudel et al. 2003). Les AGPI oméga-3 présents dans l'huile de poisson et leurs métabolites constituent une autre source de ligands pour PPAR- $\alpha$  (Musso et al. 2009).

Grace à son action sur la  $\beta$ -oxydation, il a été considéré comme une cible viable pour le traitement de la maladie de foie (Tanaka et al. 2005). Le foie constitue l'organe cible majeur pour les ligands du PPAR- $\alpha$  endogènes et xénobiotiques, où PPAR- $\alpha$  régule l'expression d'un grand nombre d'enzymes importantes dans les lipides, le cholestérol et l'homéostasie des acides biliaires (More et al. 2017). Un déficit en PPAR- $\alpha$  chez les souris entraîne une augmentation des taux de cholestérol-LDL, ainsi qu'une augmentation des taux d'apolipoprotéine B (Lindén et al. 2001). L'activation de PPAR- $\alpha$ , en combinaison avec l'agonisme de PPAR $\beta/\delta$ , améliore la stéatose, l'inflammation et la fibrose dans des modèles de stéatohépatite de rongeurs (Staels et al. 2013). Ainsi, les modulateurs sélectifs et puissants de PPAR- $\alpha$  couplés aux agonistes de PPAR constituent des stratégies prometteuses pour le traitement de la maladie de foie (Pawlak et al. 2015).

#### **1.2.1.2.7/- CPT-1 $\alpha$ :**

La CPT-1, la passerelle mitochondriale des AG dans la matrice, est le principal régulateur du flux de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale hépatique (Eaton 2002). Deux isoformes de CPT-1 ont été identifiées: l'isoforme hépatique (L-CPT 1 ou CPT-1 $\alpha$ ), exprimée dans la plupart des tissus, y compris le foie, les reins, les poumons et le cœur, mais pas dans le muscle squelettique et l'isoforme musculaire (M-CPT ou CPT-1 $\beta$ ), qui est exprimée dans le muscle squelettique, le cœur et le TA (Leonhardt et Langhans 2004).

Dans le foie, CPT-1 exerce 80% du contrôle dans les conditions physiologiques (Bartlett et Eaton 2004). L'altération de la  $\beta$ -oxydation dans la mitochondrie suite à une diminution de la CPT-1 hépatique peut être un événement crucial dans la pathogenèse de la stéatose hépatique chez la souris (Cong et al. 2008).

Les AG à longue chaîne, la principale fraction des AG apportés aux tissus cible, ne peuvent pas pénétrer dans les mitochondries par simple diffusion, contrairement aux AG à chaîne moyenne ou courte, après leur activation par une acyl-CoA synthétase sur la membrane mitochondriale externe, les acyl-CoA à longue chaîne sont importés dans la matrice mitochondriale par le système CPT (Bonfont et al. 2004).

Il existe deux formes fonctionnellement séparées de CPT: une CPT-1 " externe " qui catalyse la formation d'acylcarnitine à partir de carnitine et d'acyl-CoA, et une CPT-2 " interne " qui catalyse la formation d'acyl-CoA à partir d'acylcarnitine et de CoA, L'acylcarnitine est transloqué à travers la membrane mitochondriale puis ré-estérifiée avec CoA par la CPT2 (Leonhardt etLanghans 2004,Steffen et al. 1999).

Il a été suggéré que l'oxydation des AG joue un rôle dans le contrôle de l'apport alimentaire, et une faible oxydation post-prandiale des lipides ingérées peut induire une hyperphagie au cours d'un régime hypergras et qu'une stimulation de l'expression génique et l'activité de CPT-1 $\alpha$  constituent une excellente approche (Bonnefont et al. 2004).

### **1.2.1.3/- Métabolisme glucidique :**

#### **1.2.1.3.1/- Glucose-6-phosphatase :**

Contrairement à la plupart des phosphatases agissant sur des composés hydrosolubles, c'est une enzyme liée à la membrane, associée au RE (Van Schaftingen etGerin 2002).

Le foie a une grande capacité de production de glucose à partir de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse, fournissant ainsi une protection contre l'hypoglycémie, la production de glucose libre via ces voies nécessite l'hydrolyse du glucose-6-phosphate, une étape catalysée par le complexe enzymatique glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) (Trinh et al. 1998). La suppression de la production de glucose hépatique implique la suppression de la glycogénolyse et de la gluconéogenèse hépatiques, puisque la glycogénolyse et la gluconéogenèse contribuent à la production de glucose hépatique chez l'homme qui a jeûné depuis moins de 24 h. La production de glucose hépatique est la somme de gluconéogenèse, qui est la formation de glucose à partir de pyruvate ou d'autres composés à trois ou quatre carbones, et la glycogénolyse, qui est la dégradation du glycogène en glucose, les principaux substrats de la gluconéogenèse chez l'homme sont le lactate, le glycérol, l'alanine et la glutamine (Hatting et al. 2018). Dans une étude, seul la gluconéogenèse était identifiée comme la principale source de production de glucose, Chez les patients atteints de diabète de type 2 (Magnusson et al. 1992). Une production importante de glucose hépatique entraîne une augmentation de la

libération de glucose dans le sang, ce qui peut provoquer une hyperglycémie (Hatting et al. 2018). L'expression hépatique du G-6-Pase est augmentée, lorsque le diabète est induit par une pancréatectomie partielle ou l'administration de streptozotocine (Barzilai et Rossetti 1993). Il a également été montré que les anomalies métaboliques associées au diabète telles que l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie stimulent l'expression hépatique du G6P-ase (Massillon et al. 1996). Les patients atteints de la maladie de foie présentent une réduction de l'utilisation du glucose stimulée par l'insuline comparable à celle des diabétiques de type 2 (Roden et Bernroider 2003). L'atteinte de foie par l'IR, caractérisée par une réduction de l'effet inhibiteur d'insuline de la production de glucose hépatique, aggrave l'IR périphérique et contribue à la DNL hépatique (Bugianesi et al. 2005b). L'arrêt in vivo de la production de glucose hépatique par l'insuline implique également l'exclusion d'une sous-famille de protéine nucléaire appelée forkhead box-containing protein O subfamily-1 (FOXO1), un facteur de transcription contrôlant à la fois l'expression de la sous-unité catalytique du G-6-Pase et de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (Malaguarnera et al. 2009). Il a été rapporté que l'augmentation de l'activité de FOXO1 joue un rôle dans la pathogenèse de l'IR hépatiques associées à la maladie de foie (Valenti et al. 2008). FOXO1 est nécessaire à l'activation de la gluconéogenèse en association avec d'autres protéines (Matsumoto et al. 2007, Sekine et al. 2007), qui est également diminuée par la signalisation de l'insuline (Duong et al. 2002). De plus, une diminution de FOXO1 réduit l'IR hépatique dans un modèle murin d'obésité et de foie gras induites par un régime (Samuel et al. 2006).

### **1.2.2/- La maladie de foie :**

La maladie de foie est constituée de deux types de lésions (la stéatose et la stéatohépatite non alcoolique (qui est très souvent citée dans la littérature française sous le terme anglais de NASH représentant l'abréviation pour non alcoholic steatohepatitis) ont été rassemblés récemment dans la littérature anglo-saxonne sous le terme de «non alcoholic fatty liver diseases» (NAFLDs) (Larrey 2003, Brunt 2001, Falck-Ytter et al. 2001). La NAFLDs est une préoccupation émergente en raison de sa prévalence et de son incidence accrues (Younossi et al. 2016a). Elle est fortement associée à trois affections différentes, notamment l'obésité (Vernon et al. 2011), le diabète (Patel et al. 2018) et la dyslipidémie (Ampuero et al. 2016). Les sujets non-obèses peuvent être atteints de cette pathologie (Ampuero et al. 2018).

L'IR et l'obésité ont été identifiés comme facteurs de risque de la NAFLDs (Gaggini et al. 2013). La NAFLDs devient de plus en plus un problème de santé majeur (Safari et Gérard 2019). La NAFLDs est très répandue en Amérique du Sud et au Moyen-Orient, suivie de l'Asie, des États-Unis et de l'Europe (31%, 32%, 27%, 24% et 23%, respectivement), alors qu'il y a moins de patients atteints de NAFLDs en Afrique (14%) (Younossi et al. 2016b).

L'obésité et ses troubles métaboliques associés comme l'IR, le diabète de type 2 et la maladie de foie sont marqués par un état d'inflammation initié par un apport accru d'alimentation (Hotamisligil 2006). En effet, La consommation d'un régime hypergras et les boissons sucrées sont des facteurs de risque majeurs pour le développement de la NAFLDs (Softic et al. 2016). La NAFLDs est un terme clinico-pathologique qui englobe un spectre de manifestations allant d'une simple accumulation de TG dans les hépatocytes (stéatose hépatique) à la stéatose hépatique avec inflammation caractérisée par une accumulation de TG dans les hépatocytes avec une infiltration de cellules inflammatoires et dégénérescence hépatique (stéatohépatite), fibrose et cirrhose (Neuschwander-Tetri et Caldwell 2003, Rezazadeh et al. 2012). La présence de diabète peut également augmenter le risque de maladies de foie (Raff et al. 2015).

La maladie de foie est définie par la présence de  $\geq 5\%$  de stéatose hépatique, en l'absence d'autres étiologies de la maladie hépatique, comme l'hépatite virale chronique, l'utilisation de médicaments qui induisent la stéatose, et d'autres maladies chroniques de foie, comme l'hépatite auto-immune, l'hémochromatose, la maladie de Wilson ou une consommation importante d'alcool (Younossi et al. 2016b). L'accumulation excessive de TG dans les hépatocytes est une caractéristique de la maladie de foie, elle peut ne pas être pathogène, car cette maladie peut être réversible avec une perte de poids et de l'exercice, cependant, la stéatose avec des éléments de mort hépatocellulaire, et d'inflammation est appelée stéatohépatite non alcoolique qui peut évoluer vers la fibrose, la cirrhose et l'insuffisance hépatique (Softic et al. 2016). D'après une méta-analyse de 40 études, il a été estimé que la maladie de foie augmente le risque de mortalité liée au foie de 5 à 10 fois (principalement en fonction du degré de la fibrose hépatique présente) (Musso et al. 2011).

L'une des principales caractéristiques de cette maladie est l'association avec l'une des caractéristiques de SM, par exemple le diabète de type 2, la dyslipidémie ou l'obésité (Vanni et al. 2010). Ses principaux facteurs de risque peuvent être l'obésité abdominale, la dyslipidémie athérogène, l'hypertension, une glycémie élevée, un état prothrombotique et un état pro-inflammatoire (Grundy 2005, Reynolds et He 2005).

Les épidémies d'obésité actuelles ont entraîné une augmentation significative de la prévalence de ses comorbidités (Eckel et al. 2005). Le foie est souvent significativement affecté par l'obésité et, par conséquent, la NAFLDs est considérée comme la manifestation hépatique de SM, montrant une prévalence en hausse indépendamment du statut économique ou de l'âge dans le monde (Charlton 2004). Bien qu'il s'agisse au début d'un processus bénin, la poursuite des stimuli déclencheurs peut entraîner des conditions néfastes telles que la NASH et le carcinome hépatocellulaire (De et al. 2013).

Un apport énergétique excessif associé à la sédentarité est considéré comme le fondement essentiel de l'accumulation de gouttelettes lipidiques (Fan et Cao 2013). Lorsque le métabolisme est confronté à l'obésité, une accumulation excessive de TA provoque une inflammation de bas grade, liée au développement de L'IR (Ahima 2006, Cerf 2006). L'hyperinsulinémie qui en résulte entraîne un taux de lipolyse élevé dans le TA, associé à une oxydation réduite des AG dans les hépatocytes (Koteish 2001). L'équilibre entre l'entrée et la sortie des AG dans le foie est contrôlé par des enzymes intégrées qui interviennent dans la catalyse de l'absorption hépatique, la lipogénèse, l'oxydation et l'exportation des AG (Den Boer et al. 2004). Lorsque la synthèse et/ou l'absorption des AG hépatiques dépassent la capacité oxydative et/ou l'exportation du foie, des gouttelettes lipidiques s'accumulent dans le parenchyme hépatique, configurant la NAFLDs (Angulo 2007). La qualité de l'alimentation a une importance primordiale dans le métabolisme hépatique des AG (Cave et al. 2007). Une consommation excessive de glucides simples tels que le fructose et le saccharose est impliquée dans les taux élevés de la DNL dans le foie (Moore et al. 2014). Conjuguée à un apport élevé en lipides alimentaires générant une lipotoxicité par la production excessive de céramides à partir de palmitate et aggravant l'IR, la DNL élevée due à un apport excessif en glucides dans les aliments fait que l'oxydation hépatique des AG est supérieure à la capacité oxydative des peroxyosomes hépatiques, des mitochondries et des microsomes (Souza-Mello 2015). À son tour, l'équilibre

métabolique des lipides hépatiques est perturbé en raison d'une répartition anormale des lipides dans les hépatocytes (Moore et al. 2014, Mori et al. 2011).

Dans les conditions physiologiques, les sources potentielles d'AG qui contribuent au développement de la stéatose hépatique sont les AGNE provenant de l'hydrolyse des TG stockés dans le TA, les AG alimentaires provenant de l'absorption et du métabolisme des chylomicrons intestinaux et des AG récemment synthétisés par la lipogenèse dans le foie, une fois dans le foie, les AG sont estérifiés en TG, qui peuvent être stockés dans des gouttelettes lipidiques dans les hépatocytes ou sécrétés sous forme de VLDL dans la circulation sanguine (Ferre et Fouché 2010). Les TG hépatiques peuvent également être hydrolysés et les AG libérés vont être oxydés par la  $\beta$ -oxydation mitochondriale (Ferre et Fouché 2010). Au cours de l'obésité, la stéatose hépatique provient principalement de la libération excessive des AGNE du TA résistant à l'insuline dans le foie (Bugianesi et al. 2005a) de l'induction de la lipogenèse hépatique à cause de l'IR (Musso et al. 2009) et de l'inhibition de la  $\beta$ -oxydation des AG par l'hyperinsulinémie (Hamel et al. 2001) et enfin une diminution de la sécrétion des TG sous la forme de VLDL ou des anomalies du métabolisme des adipokines peuvent également contribuer à la stéatose hépatique (Trauner et al. 2010).

L'IR a été identifiée comme un facteur physiopathologique crucial dans le développement et la progression de la maladie de foie (Marchesini et Forlani 2002). la progression de la maladie hépatique à la NASH résulte d'au moins 2 coups (*en anglais* l'hypothèse des 2 hits) : Selon cette hypothèse, l'accumulation hépatique des lipides secondaire à un mode de vie sédentaire, et un régime riche en lipides, à l'obésité et à l'IR agit comme un premier coup, sensibilisant le foie à d'autres coups (Buzzetti et al. 2016). Le second coup active les cascades inflammatoires et la fibrogenèse (Peverill et al. 2014). L'accumulation des lipides hépatiques n'entraîne généralement pas de lésion hépatique, ce qui indique que d'autres agressions secondaires sont importantes (Day et James 1998). Cependant, une autre hypothèse de plus en plus remplace ce concept stipulant que la pathogenèse de la maladie de foie implique de multiples «hits» ou coups (Wree et al. 2014). Ces hits sont caractérisés par l'occurrence d'événements parallèles qui impliquent une interaction complexe et des échanges entre facteurs environnementaux et génétique de l'hôte (Bechmann et al. 2012, Wree et al. 2011). Ces caractéristiques peuvent favoriser la stéatose isolée, l'activation immunitaire innée, l'inflammation, la mort cellulaire et des lésions hépatiques

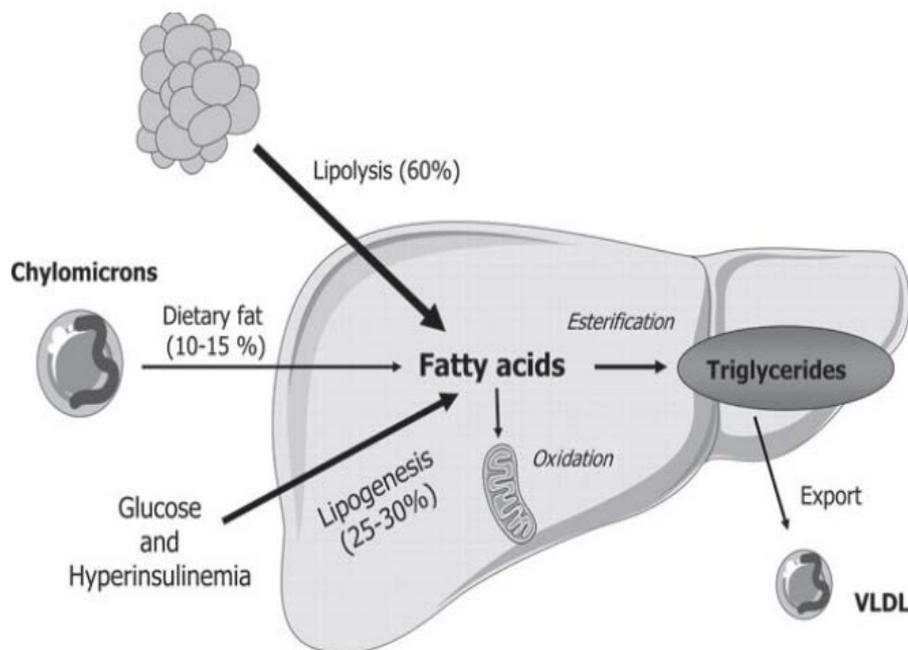
progressives (Tilg et Moschen 2010). Cette hypothèse de coups multiples et parallèles stipule que la manifestation et la progression de la NAFLDs sont provisoirement attribuées à une série de facteurs, et indiquant que la NAFLDs est le résultat d'une inflammation de foie induite par de nombreux déclencheurs dérivés du TA ou du tractus intestinal (Tilg et Moschen 2010). Le premier coup serait l'apparition et le maintien d'une simple stéatose et les impacts supplémentaires d'endotoxines dérivées de l'intestin et de cytokines pro-inflammatoires du TA qui seraient à l'origine du développement de la NASH et de sa progression ultérieure (Day et James 1998). Cette hypothèse souligne l'importance de l'immunité innée aberrante en tant que voie centrale de la progression de la NAFLDs (Miele et al. 2009, Tilg et Moschen 2010), ainsi que des réseaux de signalisation de stress et des adipocytokines et des cytokines pro-inflammatoires en circulation (Miele et al. 2009, Tilg et Moschen 2010)

Bien que les voies moléculaires qui conduisent à la pathogenèse et à la progression de la NAFLDs restent mal comprises, il est admis que l'inflammation est un facteur majeur des lésions hépatiques (Saltzman et al. 2018). À l'heure actuelle, des données expérimentales suggèrent que les interactions du système immunitaire inné avec les différents types de cellules hépatiques résidentes aident à perpétuer et à maintenir les réponses inflammatoires hépatiques indésirables (Starley et al. 2010, Farrell et al. 2012, Bieghs et Trautwein 2014). Les marqueurs sériques de l'inflammation, y compris la protéine C-réactive, les interleukines et d'autres marqueurs généraux de l'immunité sont associés au diagnostic et au pronostic de la NAFLDs (Chiang et al. 2010, Harley et al. 2014), tandis qu'au niveau cellulaire, les données impliquent un déséquilibre entre les cellules T helper 17 et les cellules T régulatrices, qui résulte d'une sur-différenciation des cellules T helper (Hammerich et al. 2010). Une perturbation de l'équilibre entre les cellules Th17 et les cellules Treg est un événement clé dans l'initiation de l'activité pro-inflammatoire (Saltzman et al. 2018).

Le système immunitaire inné répond aux dommages cellulaires ou à l'invasion pathogène par le biais de récepteurs de reconnaissance de formes (PRR), exprimés de manière intracellulaire ou à la surface des cellules hépatiques résidentes (Bieghs et Trautwein 2014). Ces PRR sont programmés pour détecter les structures moléculaires associées aux dommages (DAMP) libérées par les cellules lésées ou les

structures moléculaires associées aux agents pathogènes (PAMP), dérivées de métabolites de bactéries intestinales (Pedra et al. 2009, Takeuchi et Akira 2010). Les cellules de Kupffer, les cellules stellaires et les hépatocytes, entre autres, expriment les TLR et reconnaissent un large éventail de PAMP, qui permettent une activité pro-inflammatoire en activant différentes cellules de foie (Saltzman et al. 2018).

Un équilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires semble jouer un rôle majeur dans les processus systémiques, métaboliques et inflammatoires locaux impliqués dans le développement de la NAFLDS et de l'IR (Stojsavljević et al. 2014). Une fois produit dans le TA, le TNF- $\alpha$  provoque une altération dans le transport périphérique de glucose induit par l'insuline ce qui entraîne IR périphérique (Plomgaard et al. 2005). Il stimule également la lipase hormono-sensible, ce qui entraîne une augmentation des AGL sériques et leur afflux dans le foie (Stojsavljević et al. 2014).

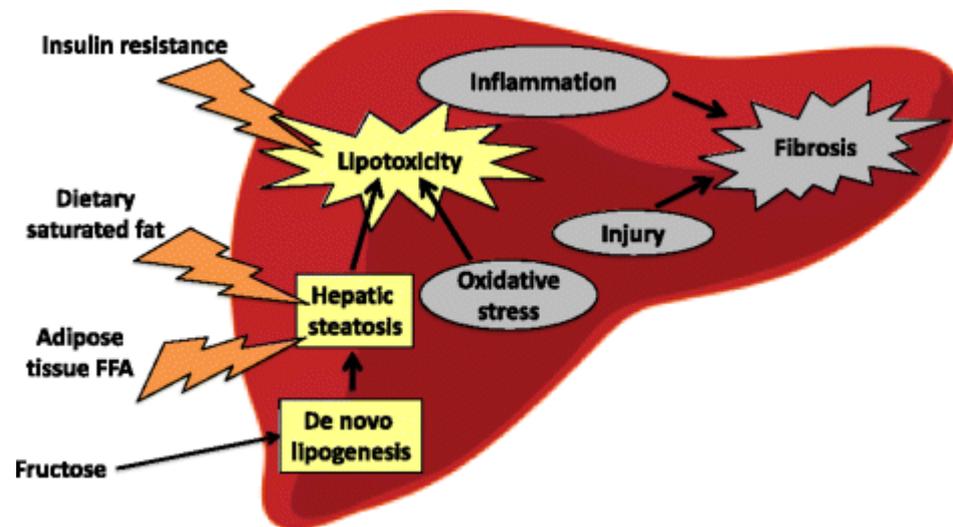


**Figure 3. Les différentes contributions à la stéatose au cours de l'obésité.** La réduction de l'oxydation des AG et de l'exportation des TG semblent n'avoir que des rôles mineurs dans les dépôts hépatiques de TG. En revanche, une disponibilité accrue d'AG plasmatiques provenant du TA par une lipolyse et une DNL à partir du glucose sont les principaux fournisseurs de lipides dans le foie stéatotique (Ferre et Fouchelle 2010).

L'inflammation et les lésions et la mort hépatocytaire sont les caractéristiques de la NASH, la forme progressive de la maladie hépatique, qui est un problème de santé publique (Arrese et al. 2016). L'activation immunitaire innée est un facteur clé dans le déclenchement et l'amplification de l'inflammation hépatique dans la NAFLDs / NASH (Arrese et al. 2016). Des données émergentes ont suggéré que l'inflammation joue un rôle clé dans la progression de la stéatohépatite vers la cirrhose et le cancer (Gao et Tsukamoto 2016).

L'une des avancées majeures permettant d'expliquer le large spectre de NAFLDs observé chez les patients est le processus de lipotoxicité (Trauner et al. 2010, Zambó et al. 2013). Lors de la surcharge des lipides dans le foie, le type des lipides qui s'accumulent et la façon dont les cellules hépatiques gèrent cette charge lipidique peuvent entraîner une adaptation au développement d'une stéatose hépatique isolée ou déclencher la mort cellulaire par divers mécanismes moléculaires distincts (Arrese et al. 2016). Ces derniers entraînent la libération de signaux de stress par les hépatocytes, également appelés signaux de danger, déclenchant l'activation des voies inflammatoires stériles (en l'absence d'infection) qui lorsqu'elles se perpétuent, entraînent des lésions chroniques et une réponse anormale à la cicatrisation avec la fibrose (Arguello et al. 2015, Seki et Schwabe 2015). Un apport accru des AGS augmente la synthèse de céramide (un sphingolipide), qui induit l'IR, l'apoptose et l'inflammation de foie (Holland et al. 2007). Chez les souris obèses, diabétiques, l'hyperinsulinémie modifie les régulateurs transcriptionnels nucléaires de l'homéostasie de cholestérol, entraînant une accumulation hépatique de cholestérol libre; la cytotoxicité résultante intervient dans la transition de la stéatose à la NASH (Van Rooyen et al. 2011). Il a été suggéré que le cholestérol libre est impliqué dans les lésions hépatocytaires et l'activation de l'inflammation hépatique par stimulation de TNF- $\alpha$  (Marí et al. 2006). De plus, le cholestérol, souvent augmente dans le plasma des sujets obèses, et constitue un puissant inducteur de l'inflammation hépatique (Marí et al. 2006) (Wouters et al. 2008). Dans les hépatocytes primaires, cependant, l'acide eicosapentaénoïque est un activateur puissant du PPAR- $\alpha$  (Jump 2008). Les hépatocytes en état de stress ou entrant dans un processus de mort cellulaire pendant la lipotoxicité sont capables de libérer les DAMP, qui peuvent agir sur diverses cellules immunitaires de foie (telle que les cellules de kuppfer) pour initier une réponse curative pour réparer une lésion tissulaire (Seki et Schwabe 2015, Luedde et al.

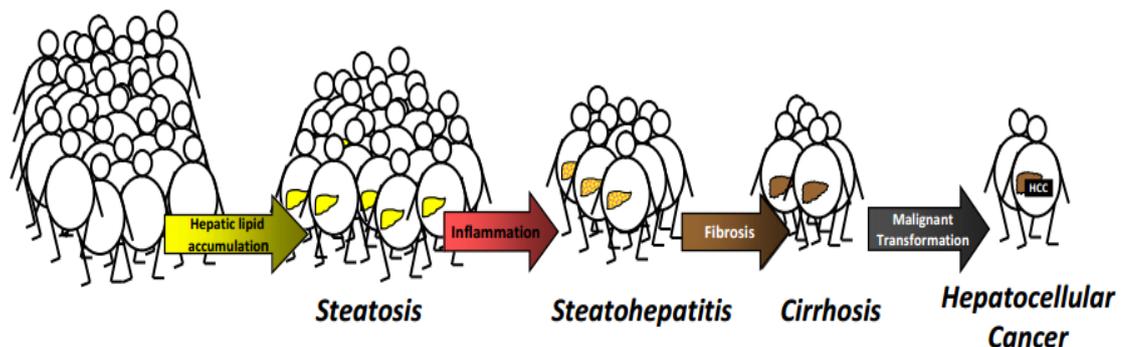
2014). Cependant, la persistance de ces signaux peut induire une réponse exubérante qui peut entraîner une cicatrisation excessive, conduisant à une fibrose avancée et finalement à une cirrhose (Arrese et al. 2016)(Figure.4).



**Figure 4. La physiopathologie de NAFLDs.** Un apport alimentaire excessif en AGS ainsi qu'une lipolyse accrue du TA contribuent à l'accumulation de lipides dans le foie. La surconsommation de fructose conduisant à une DNL élevée contribue également à la stéatose hépatique. L'IR et le stress oxydatif alimentent un environnement lipotoxique dans le foie, ce qui peut entraîner une inflammation de foie et des lésions menant à une fibrose (Paglialunga et Dehn 2016).

L'activation des cellules de kuppfer joue un rôle clé dans la pathogenèse et la progression des NAFLDs, comme le démontre des études montrant que la déplétion de ces cellules atténue l'IR, le développement inflammatoire et même la fibrose (Lanthier 2015). L'expansion des cellules de kuppfer est un phénomène précoce dans la NASH et précède le recrutement d'autres cellules immunitaires (Gadd et al. 2014). Les cellules de kuppfer activés produisent à leur tour des cytokines et des chimiokines inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 (Arrese et al. 2016). L'IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , inhibent la signalisation de l'insuline dans les hépatocytes (Tarantino et Caputi 2011). L'IL-1- $\beta$  pourrait jouer un rôle important dans le développement de la NASH, en induisant la suppression du PPAR- $\alpha$  et en favorisant l'effet indirect de la mort cellulaire induite par le TNF- $\alpha$  (Miura et al. 2010). Dans les modèles murins de

stéatose induite par un régime hypergras, il existe une activité accrue de voie de signalisation inflammatoire dû aux AG qui est associée à une expression hépatique élevée de cytokines inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , IL-6 et IL-1 $\beta$  et l'activation des cellules de Kupffer (Cai et al. 2005). Après une lésion hépatique aiguë, un mécanisme bénéfique de cicatrisation des plaies régénère les cellules parenchymateuses endommagées, y compris les hépatocytes, pour remplacer le tissu nécrotique et les cellules apoptotiques, mais lorsque la cause de la lésion persiste, les composants de la MEC comme les collagènes fibrillaires s'accumulent à des niveaux élevés, entraînant une fibrose avancée ou une cirrhose et un dysfonctionnement hépatocellulaire, ainsi qu'une insuffisance hépatique et une hypertension portale causée par une augmentation de la résistance intrahépatique au flux sanguin (Wynn et Barron 2010). L'IL-1 $\beta$  peut être un facteur impliqué dans la fibrogénèse au niveau du foie (Tiggelman et al. 1995). La combinaison de ces événements pathogènes externes et intracellulaires avec la susceptibilité génétique aboutit à la stéatose ou à une NASH respectivement (Yilmaz 2012).



**Figure 5. Progression de la NAFLDs** (Dietrich et Hellerbrand 2014).

### 1.3/- Différentes types de sécrétion pro-inflammatoire durant l'obésité:

Dans cette section, nous allons citer les différentes sécrétions qui ont des effets marquants sur le métabolisme. Le TAB génère un certain nombre de signaux, qui comprennent des cytokines, des hormones, des facteurs de croissance, des facteurs de complément et des protéines matricielles qui affectent non seulement les cellules voisines, mais aussi les autres tissus périphériques ainsi que le cerveau. Ainsi, les signaux dérivés de TAB pourraient influencer divers processus, y compris l'apport alimentaire, le métabolisme, les dépenses énergétiques, l'immunité et la pression artérielle (Masoodi et al. 2015). Dans cette thèse, le taux d'ARNm de TNF $\alpha$ , IL-6 et

IL-1 $\beta$  a été analysé au niveau de TAB et de foie et une brève description de ces hormones suivra ci-dessous. La présente étude a été entreprise pour déterminer les effets de ces trois cytokines inflammatoires spécifiques chroniquement élevées dans le TA obèse.

### **1.3.1/- TNF- $\alpha$ :**

Le TNF- $\alpha$ , un peptide connu au début pour ses effets cytotoxiques sur les cellules tumorales (Ruan etLodish 2003). Le TNF- $\alpha$  est une cytokine qui peut réguler plusieurs processus biologique tels que la fonction immunitaire, la différenciation cellulaire, la prolifération, l'apoptose et le métabolisme énergétique (Cawthorn etSethi 2008). Le TNF- $\alpha$  est synthétisée sous forme d'une protéine transmembranaire de 26 kDa qui, après action protéolytique, produit une forme soluble biologiquement active de 17 kDa qui exerce ses effets via les récepteurs de TNF- $\alpha$  de type I et II (Kershaw etFlier 2004). L'expression de TNF- $\alpha$  au niveau du TA est augmentée chez les rongeurs et humains obèses et est positivement corrélée avec l'adiposité et l'IR (Ruan etLodish 2003,Fernández-Real etRicart 2003). Des études in vitro ont initialement suggéré que le TNF- $\alpha$  affecte l'homéostasie de glucose dans les adipocytes (Stephens etPekala 1991), favorise la lipolyse dans les adipocytes cultivés (KAWAKAMI et al. 1987). Il a été suggéré que le TNF- $\alpha$  et/ou ses mécanismes d'action pourraient servir de cibles thérapeutiques pour traiter les troubles associés à l'inflammation chronique (Cawthorn etSethi 2008).

### **1.3.2/- IL-6 :**

L'IL-6 est une autre cytokine associée à l'obésité et à l'IR (Fernández-Real etRicart 2003). IL-6 circule sous de plusieurs formes glycosylées allant de 22 à 27 kDa (Kershaw etFlier 2004). En absence d'inflammation, les concentrations circulantes d'IL-6 issues de la production du TA représentent 15 à 30 % (Mohamed-Ali et al. 1997). Le taux d'IL-6 plasmatique est élevé dans le diabète de type 2 et est positivement corrélés avec le poids corporel et la concentration des AGL (Lazar 2005). Plusieurs études ont montré que le taux d'IL-6 circulants est significativement élevé chez les humains et les animaux obèses (Kopp et al. 2003,Bastard et al. 2000). L'IL-6, est une cytokine pro-inflammatoire, sécrétée par divers tissus, y compris les leucocytes activés, les cellules endothéliales et les adipocytes (Pradhan et al. 2001,Fasshauer et al. 2003). IL-6 sécrétée agit synergiquement avec d'autres facteurs

de régulation pour affecter le développement de plusieurs maladies chroniques telles diabète de type 2 (Pradhan et al. 2001). L'IL-6 diminue l'activité des lipoprotéines lipases, ce qui à son tour entraîne une augmentation des taux de lipides circulants (Yudkin et al. 2000).

### **1.3.3/- IL-1 $\beta$ :**

IL-1 $\beta$  est l'une des principales cytokines pro-inflammatoires produites par les monocytes et les macrophages (Martin et Wesche 2002). L'IL-1 $\beta$  exerce sa fonction biologique en se liant au récepteur de type I (Martin et Wesche 2002). Dans une étude de cas/contrôle, il a été montré que les individus avec des taux circulants détectables d'IL-1 $\beta$  et des niveaux élevés d'IL-6 ont un risque accru de développer le diabète de type 2, comparé aux individus avec des concentrations accrues d'IL-6 mais des niveaux indétectables d'IL-1 $\beta$  (Spranger et al. 2003). La concentration d'IL-1 $\beta$  est élevée chez la progéniture non diabétique des individus diabétiques et est corrélée avec le SM (Salmenniemi et al. 2004).

### **2/- Obésité et goût :**

Le sens du goût fonctionne comme un système de détection des nutriments, et toute dérégulation peut contribuer à l'excès d'apport énergétique et à l'obésité (Liu et al. 2016). La fonction du système de goût chez l'homme est de déterminer si l'alimentation est nutritive et sans danger, ainsi que de préparer le tube digestif pour le traitement des aliments consommés (Breslin 2013). La machinerie du goût est localisée dans la cavité buccale, constituée de papilles gustatives logeant des groupes de 50 à 100 cellules réceptrices de goût dans des structures appelées papilles gustatives (Liu et al. 2016). L'excès de la consommation des lipides est une cause majeure d'apport énergétique excessif et contribue ainsi fortement à la prise de poids (Swinburn et al. 2011). Chez les sujets obèses, la chémoréception orale des AG est atténuée (Little et Feinle-Bisset 2011), ce qui pourrait prédisposer ces personnes à consommer des quantités importantes de lipides (Stewart et al. 2011). Dans le passé, le principal moyen de confirmation des troubles du goût chez les animaux était l'utilisation des tests de préférence (Hasegawa et Tomita 1986). Le test de double choix (*en anglais* Two Bottle Preference Test) permet d'évaluer la consommation spontanée d'une solution expérimentale par rapport à une solution témoin et d'en

déduire l'impact d'une substance donnée, par exemple une émulsion lipidique, sur le comportement alimentaire (indifférence, attraction, aversion) (Besnard 2015).

### **3/- *Zizyphus lotus* L.:**

Le genre *Zizyphus* est constitué de petits arbustes épineux ou de petits arbres à propriétés médicinales (Goyal et al. 2012) et couramment utilisés comme plantes comestibles ou médicinales dans les régions chaudes et tropicales (Chouaibi et al. 2012). ZL est utilisé en médecine traditionnelle algérienne en cas de douleurs abdominales, de diarrhée, d'herpès labial, de fièvre, de diabète, de plaies et de brûlures, de furoncles, de tumeurs, et de constipation (Hammiche et Maiza 2006). En Tunisie, les fruits et les feuilles sont utilisés comme émollient, et dans le traitement de la diarrhée et des maladies intestinales (Borgi et Chouchane 2009). Au sud du Maroc, cette espèce est utilisée contre les abcès, la décoction des feuilles est utilisée pour les soins capillaires (Ghedira 2013). Le fruit est la partie comestible de la plante par la population locale (Benammar et al. 2010).

Plusieurs études scientifiques ont montré les avantages nutritionnels de cette plante. ZL contient un mélange de divers nutriments et de nombreuses espèces phytochimiques importantes pour la santé humaine (Abdoul-Azize 2016). Parmi les macronutriments bénéfiques de ZL, on cite les AGMI et les AGPI (Benammar et al. 2010). Elle est considérée comme une source d'AG, de vitamines, de minéraux, de glucides. ZL contient 13 composés avec l'acide oléique comme principal AG (Ghazghazi et al. 2014). La pulpe de fruit est la plus riche en acide linoléique (18: 2n-6) comparée aux feuilles, racines et tige (Benammar et al. 2010). Le fruit de ZL constitue une source importante de protéines, lipides, fibres, cendres, hydrate de carbone (Abdeddaim et al. 2014). Le fruit de ZL est riche en vitamines telle que la thiamine B1, le tocophérol, la vitamine C (Boudraa et al. 2010). Ainsi, la pulpe contient aussi des teneurs appréciables en zinc, potassium, sodium, en phosphore, manganèse, magnésium et en fer (Abdeddaim et al. 2014). Parmi les polyphénols, il existe au niveau des fruits de ZL les flavonoïdes et tannins (Ghazghazi et al. 2014).

### **4/- Les polyphénols :**

Les polyphénols sont des métabolites secondaires, largement distribués dans les plantes en tant que mécanisme de protection contre les stress biotiques et

abiotiques (Beckman 2000,Zhang etTsao 2016). Dans l'alimentation, les polyphénols peuvent contribuer à l'amertume, l'astringence, la couleur et l'odeur (Pandey etRizvi 2009). Les polyphénols alimentaires sont l'un des groupes les plus importants d'antioxydants naturels et d'agents chimiopréventifs présents dans les régimes alimentaires humains, notamment les fruits, les légumes, les céréales, le thé , les épices et les herbes (Scalbert et al. 2005). Les études épidémiologiques, cliniques et nutritionnelles démontrent fortement leurs bienfaits dans l'amélioration de la santé humaine en diminuant le risque et en prévenant l'apparition de maladies dégénératives, notamment les cancers, les maladies cardiovasculaires et les troubles métaboliques (Zhang etTsao 2016). Les polyphénols sont des composés non nutritionnels et sont classés en deux types principaux: les composés phénoliques flavonoïdes et non flavonoïdes (essentiellement les acides phénoliques, les stilbènes et les lignanes) (Russo et al. 2017). Les flavonoïdes peuvent être divisés en six sous-classes: flavonols, flavones, flavanones, flavanols, anthocyanines et isoflavones (Pandey etRizvi 2009). Il a été démontré que les polyphénols de fruits de ZL exercent un effet anti-inflammatoire en inhibant la prolifération des lymphocyte T (Abdoul-Azize et al. 2013).

Hypothèse de  
travail

L'obésité devient de plus en plus un enjeu majeur de santé publique. L'objectif de cette étude est de découvrir un traitement naturel et disponible pour la prise en charge et/ou la prévention de l'obésité et les altérations associées à cette épidémie.

La prévalence de l'obésité en tant que menace mondiale continue d'augmenter en raison d'un manque de médicaments efficaces avec des effets indésirables minimes. Actuellement, les recherches scientifiques anti-obésité du monde des végétaux sont devenues l'un des domaines de recherches les plus répondus; les effets des compositions chimiques naturelles dérivées des aliments et des plantes attirent beaucoup d'attention des chercheurs des industries pharmaceutiques et alimentaires. ZL représente un excellent exemple de par sa disponibilité et les moindres coûts de sa culture. En effet, ZL pousse spontanément et s'adapte à de multiples sols et climats (Mouni et al. 2012). Par ailleurs, plusieurs études ont montré ces potentiels effets thérapeutiques (Borgi et al. 2007, Wahida et al. 2007) et sa valeur nutritionnelle (Abdeddaim et al. 2014). Pour cela, les objectifs de cette thèse sont :

Evaluer si le fruit de ZL a un effet anti-obésité, et déterminer les mécanismes moléculaires de cet effet :

Des souris soumises à un régime hypergras supplémenté en fruit de ZL pendant 16 semaines; Le poids corporel, les paramètres plasmatiques et hépatiques ont été étudiés, ainsi que le dosage de certains paramètres de métabolisme et de l'inflammation.

# Matériel et méthodes

#### 4.1/- Collection de matériel végétal

Les fruits de la plante ZL ont été récoltés entre septembre et octobre 2016, séchés à une température ambiante et stockés dans un endroit sec avant utilisation. ZL appartenait au sud-ouest de l'Algérie (Djelfa willaya, Algérie). La plante a été authentifiée botaniquement par un taxonomiste du département de botanique de l'université de Tlemcen (Algérie). Un spécimen de référence (ZLI-1320) a été déposé pour référence future. Les fruits ZL ont été réduits en poudre et ajoutés au régime hypergras.

#### 4.2/- Animaux et régimes

Les souris mâles C57BL/6J (âgées de huit semaines) utilisées dans cette étude ont été achetées de chez Janvier Elevage (Le Genest-st-isle, France). Les directives générales concernant le soin et l'utilisation des animaux de laboratoire, recommandées par le conseil des Communautés économiques européennes, ont été suivies. Le protocole expérimental a été approuvé par le Comité d'éthique régional de Bourgogne (France). Les souris ont été hébergées dans une chambre dans des conditions contrôlées à une température ( $20^{\circ}\text{C} \pm 2$ ), à une humidité relative ( $60 \pm 5\%$ ) et à un cycle lumière/obscurité de 12h avec de la nourriture et de l'eau à volonté.

Après une semaine d'acclimatation, les souris ont été divisées au hasard en trois groupes ( $n=10$  dans chaque groupe). Le premier groupe a reçu un régime de laboratoire standard normocalorique (STD). Le second groupe a reçu un régime hypergras (30% d'huile de palme, p/v) tout au long de l'étude. Le troisième groupe a reçu un régime hypergras supplémenté en fruit ZL (groupe HFD + ZL) de la manière suivante: un régime hypergras pendant quatre semaines, puis supplémenté en poudre de fruit (10% p/p) pendant six semaines, suivi par un régime hypergras supplémenté en extrait aqueux de fruit ZL (1%, p/v) pendant six semaines supplémentaires. Les souris ont été pesées tous les trois jours et leur prise alimentaire et apport énergétique ont été déterminés quotidiennement. Les expériences ont duré 16 semaines.

L'extrait aqueux des fruits ZL a été préparé comme suit: les fruits ZL ont été séchés puis réduits en poudre. La poudre (1%, p/v) a été bouillie dans de l'eau pendant 20min; la décoction a été refroidie à une température ambiante puis lyophilisée.

L'analyse qualitative des composés phytochimiques d'extrait aqueux de fruits a été déterminée comme décrit précédemment (Kardong et al. 2013).

#### **4.3/- Test de tolérance au glucose (GTT)**

Les souris de chaque groupe ont été soumises au GTT. Les souris ont été mises à jeun pendant 12h, puis gavées avec du glucose (2 g/kg de glucose, solution de glucose à 20%). Le sang a été prélevé à partir de la veine de la queue et le glucose plasmatique a été déterminé à l'aide d'un glucomètre One Touch II ULTRA® (LifeScan, New Jersey, États-Unis) 30, 60, 90 et 120 min après l'injection de glucose.

#### **4.4/- Test de double choix**

Le test de préférence de double choix a été effectué à la 16<sup>ème</sup> semaine, conformément à la procédure publiée précédemment (Dramane et al. 2012). En bref, les souris logées individuellement ont été acclimatées pendant 24 heures à deux biberons d'eau, puis à deux biberons: l'un contenant de l'huile de colza (OC) (1%, v/v) émulsifié dans de la gomme d'xanthane (XM) (0,3 %, p/v) dans l'eau, et le second ne contenait que de l'eau avec l'XM (0,3%, p/v). La consommation a été déterminée en pesant les biberons après 12 heures (nuit).

#### **4.5/- Collection des échantillons**

À la fin de la période expérimentale, les souris ont été sacrifiées et leur foie et leur TAB péritonéal (*en anglais* peritoneal white adipose tissue, PWAT) ont été prélevés et immédiatement congelés dans de l'azote liquide. Le sang a été prélevé par ponction cardiaque dans des tubes héparinés puis centrifugé (5000g) pour recueillir le plasma. Tous les échantillons ont été conservés à -80°C jusqu'à leurs analyses.

#### **4.6/-Analyse biochimique**

Les concentrations plasmatiques des TG totaux et de cholestérol total (TC) ont été évaluées à l'aide de kits de spectrophotométrie UV/visible (Diasys, Holzheim, Allemagne). L'insuline plasmatique a été mesurée à l'aide de kit ELISA (test immunoenzymatique) (EMD Millipore, Massachusetts, États-Unis).

#### **4.7/- Analyses des acides gras**

Les AG des régimes et de foie ont été extraits par la méthode classique de Folch (Folch et al. 1957).

#### 4.8/- Détection d'ARNm par PCR quantitative en temps réel

L'ARNm total de foie et le PWAT ont été extraits par Trizol (Invitrogen, Californie, USA), puis traités avec la DNAase, (Qiagen, Germantown, USA) et rétrotranscrits (1mg) avec le kit de synthèse d'ADNc iScript (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France) conformément aux instructions du fabricant. La PCR quantitative en temps réel a été réalisée avec le système de détection en temps réel iCycleriQ en utilisant le SYBR Green I. Les amorces utilisées (respectivement directes et inverses) étaient les suivantes:

**Tableau1. Les différentes amorces utilisées dans la PCR**

Le gène	Amorce directe	Amorce inverse
$\beta$ -actin	5'-CTGGTCGTACCACAGGCATT-3'	5'-CTCTTTGATGTCACGCACGA-3'
FAS	5'-GGCTCTATGGATTACCCAAGC-3'	5'-CCAGTGTTTCGTTCTCGGA-3'
ACC-1	5'-CGGACCTTTG AGATTTTGTGAGG-3'	5'-GCTTTATTCTGCTGGGTGAACCTC-3'
PPAR- $\alpha$	5'-AGAGCCCCATCTGTCTCTC-3'	5'-ACTGGTAGTCTGCAAAACCAAA-3'
CPT-1 $\alpha$	5'-CCAGGCTACAGTGGGACATT-3'	5'-GAACTTGCCCATGTCTTGT-3'
G-6-Pase	5'-TCTTGTTGGTTGGGATTCTGG-3'	5'-CGGATGTGGCTGAAAGTTTC-3'
IL-6	5'-CCGCTATGAAGTTCCTCTCTGC-3'	5'-ATCCTCTGTGAAGTCTCCTCTCC-3'
IL-1 $\beta$	5'-AGCTTCCGGCAGGTGGTATCG-3'	5'-TGGAAGGTCCACGGGCAAGA-3'
TNF- $\alpha$	5' -CTCTTCTCATTCTGCTTGTGG-3'	5' -AATCGGCTGACGGTGTGG-3'

L'expression relative du gène a été déterminée par la méthode  $\Delta\Delta C_t$ .

**4.9/- Analyses statistiques:**

Les données sont exprimées en moyenne $\pm$ SEM. La signification des différences entre les moyennes a été déterminée par une one-way ANOVA, suivie d'un test LSD. Les différences significatives ont été considérées à  $p < 0,05$ .

# Résultats

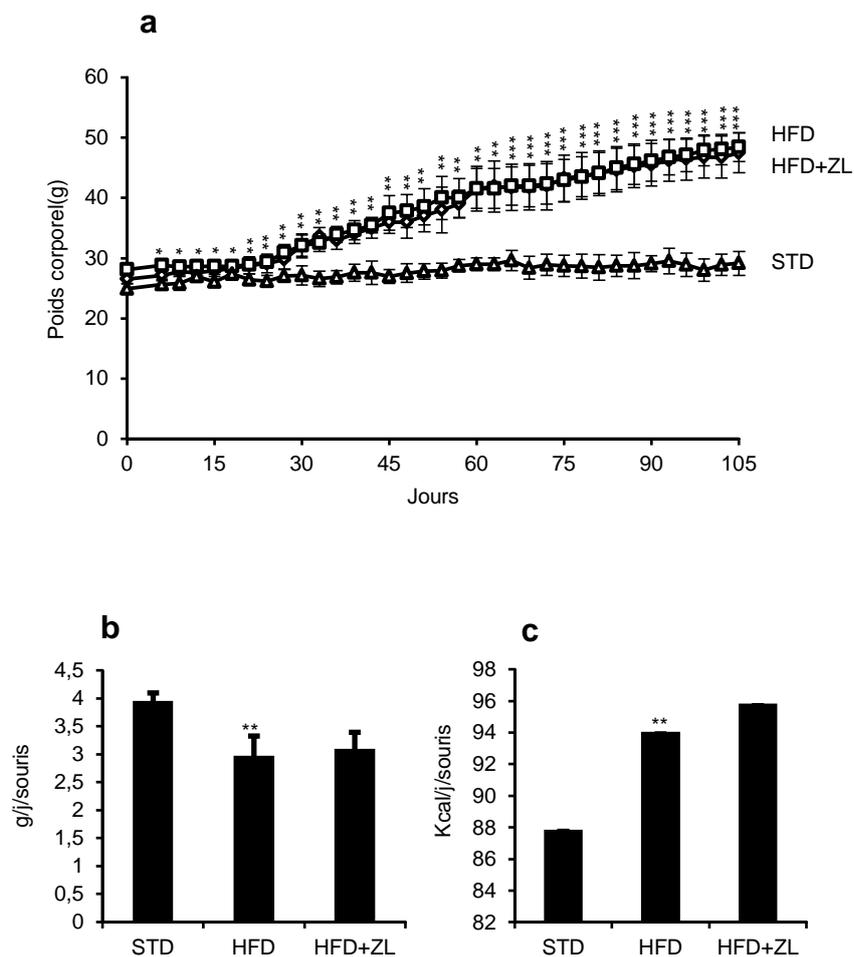
### 5.1/- Les fruits ZL n'ont pas un effet sur le poids corporel, la prise alimentaire et l'apport énergétique chez les souris obèses

Le régime hypergras que nous avons utilisé contenait des AGS et AGI (Tableau 2). Le régime hypergras contenait plus d'AGS que le régime du groupe STD. Il contenait également plus d'AGS que le régime hypergras supplémenté en fruit ZL mais uniquement d'un point de vue qualitatif. Cependant, le régime hypergras supplémenté en fruit ZL contenait plus d'AGPI que le régime hypergras du groupe HFD (tableau 2). Le régime hypergras a considérablement modifié la prise alimentaire et l'apport énergétique. Au moment de sacrifice, le régime hypergras a augmenté considérablement le poids corporel en fonction du temps. Le régime hypergras supplémenté en fruit ZL n'a pas amélioré ces paramètres chez les souris obèses (Figure 6a, b, c). L'analyse phytochimique de l'extrait de ZL a montré la présence de flavonoïdes, de tanins, des saponines et des alcaloïdes.

**Tableau 2. La composition en AG des régimes STD, HFD et HFD+ZL**

AG (%)	STD	HFD	HFD+ZL
<b>AGS</b>			
C14:0	0.08±0.01	0.92±0.03 <sup>***</sup>	1.19±0.01
C16:0	14.26±0.01	40.44±0.04 <sup>***</sup>	42.58±0.01
C18:0	3.14±0.02	3.92±0.03 <sup>*</sup>	4.24±0.01
C20:0	0.42±0.02	0.36±0.03	Nd
C22:0	0.69±0.02	0.14±0.03	Nd
C24:0	0.23±0.02	0.07±0.01	Nd
<b>AGMI</b>			
C16:1	Nd	Nd	Nd
C18:1	26.13±0.04	39.75±0.01 <sup>***</sup>	37.65±0.04 <sup>#</sup>
C20:1	0.25±0.02	0.25±0.01 <sup>NS</sup>	0.09±0.04
(C22:1, n-9)	0.02±0.01	0.02±0.02 <sup>NS</sup>	Nd
<b>AGPI</b>			
(C18:2, n-6)	51.37±0.03	13.41±0.02 <sup>***</sup>	13.35±0.01
(C18:3, 3n-6)	3.43±0.03	0.72±0.01 <sup>***</sup>	0.04±0.03
(C18:3, 3n-3)	Nd	Nd	0.73±0.03
(C20:5, n-3)	Nd	Nd	0.04±0.04
(C22:6, n-3)	Nd	Nd	0.08±0.04

Nd: Non detectable. Chaque valeur représente la moyenne ± SEM (n = 10). \*:  $p < 0.05$ .\*\*\*:  $p < 0.001$ , STD vs HFD . #:  $p < 0.05$ , HFD vs HFD+ZL.



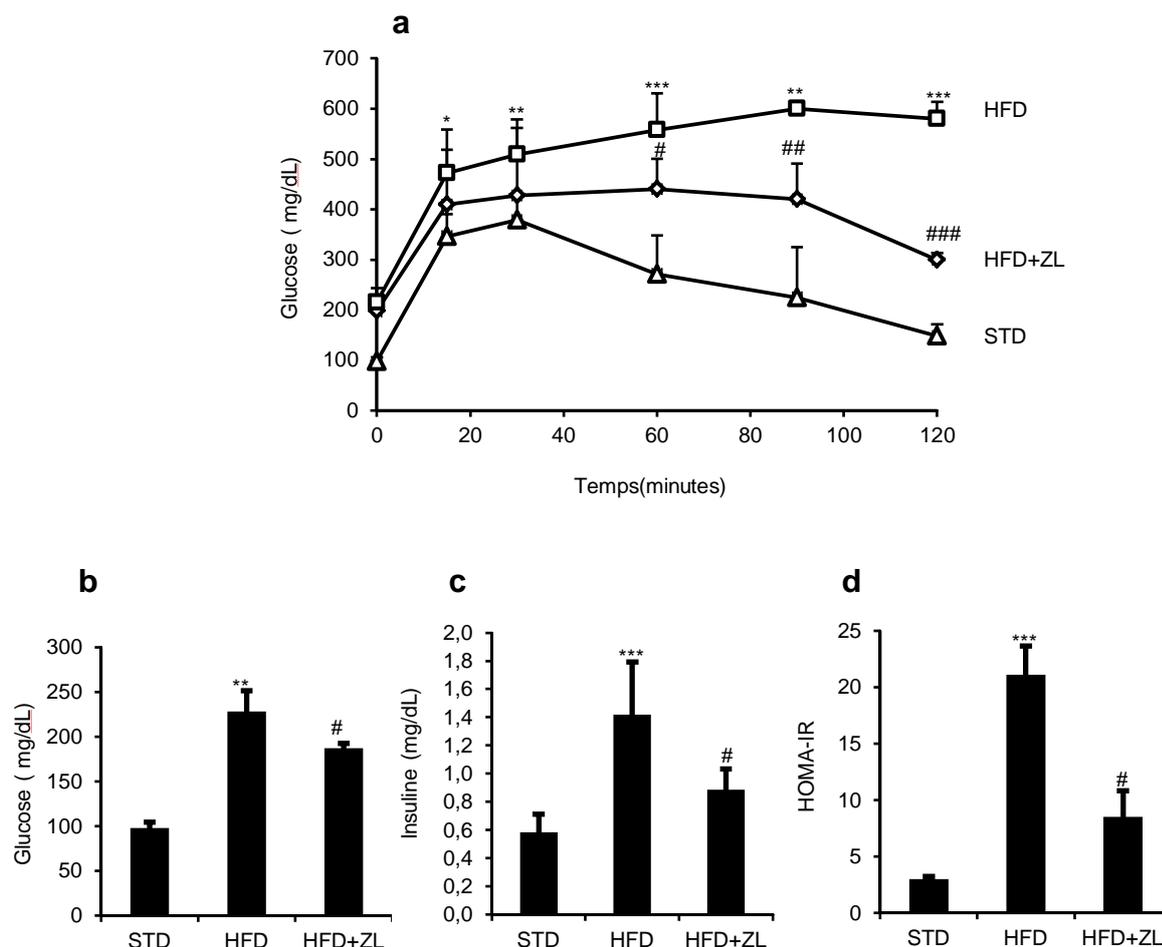
**Figure 6. Effets des fruits ZL sur le poids corporel, la prise alimentaire et l'apport énergétique chez les souris obèses**

Les animaux ont été maintenus sous l'un des régimes, STD, HFD ou HFD+ZL. Les souris ont été pesées tous les trois jours (a), la prise alimentaire (b) et l'apport énergétique (c) ont été déterminés quotidiennement jusqu'à la seizième semaine de l'étude. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM (n = 10). \*, \*\*, \*\*\* montrent les différences significatives entre les groupes STD et HFD ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ; respectivement).

**5.2/- Les fruits ZL améliorent le GTT, la glycémie, l'insulinémie, l'indice HOMA-IR (*En anglais, Homeostasis Model Assessment-estimated Insulin Resistance*) chez les souris obèses**

Le régime hypergras a réduit de manière significative la tolérance au glucose et inversement, le fruit ZL a amélioré ce paramètre (Figure 7a). Après sacrifice, nous avons observé que Le régime hypergras a augmenté les concentrations de glucose plasmatique et d'insuline. Les fruits ZL ont significativement amélioré ces paramètres

dans le groupe HFD+ZL (Figure 7b, c). En conséquence, le régime hypergras a augmenté la valeur HOMA-IR, qui a été normalisée dans le groupe HFD+ZL (figure 7d).

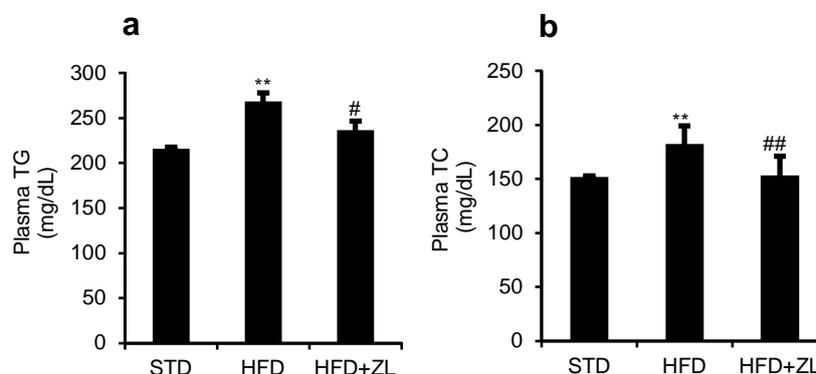


**Figure 7. Effets des fruits ZL sur le GTT, la glycémie, l'insulinémie et la valeur HOMA-IR chez les souris obèses**

Les animaux ont été maintenus sous l'un des régimes, STD, HFD ou HFD+ZL. Avant le sacrifice, (a) le GTT a été réalisé en mesurant la glycémie toutes les 30 minutes jusqu'à 120 minutes après l'administration de glucose; (b) et (c) montrent; respectivement, les concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline. (d) montre la valeur HOMA-IR. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM (n = 10). \*, \*\*, \*\*\* montrent les différences significatives entre les groupes STD et HFD ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ; respectivement) et #, ##, ### montrent les différences significatives entre HFD et HFD+ ZL ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ; respectivement).

### 5.3/- Les fruits ZL améliorent les concentrations plasmatiques de TG et de TC chez les souris obèses

Le régime hypergras a significativement augmenté les concentrations plasmatiques de TG et de TC, et inversement, Les fruits ZL ont diminué significativement ces deux paramètres chez le groupe HFD+ZL (Figure 8a, b).

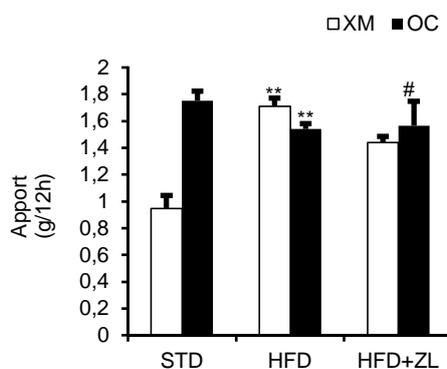


**Figure 8. Effets des fruits ZL sur les concentrations plasmatiques de TG et de TC chez les souris obèses**

Les animaux ont été maintenus sous l'un des régimes, STD, HFD ou HFD+ZL. Après sacrifice, des échantillons de plasma ont été recueillis et utilisés pour évaluer les concentrations de TG (a), TC (b). Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM (n = 10). \*\* montre les différences significatives entre les groupes STD et HFD ( $p < 0,01$ ) et #, ## montre les différences significatives entre les groupes HFD et HFD+ZL ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ; respectivement).

### 5.4/- Les fruits ZL améliorent la préférence modifiée par le régime hypergras chez les souris obèses

Le test de préférence de double choix a montré que le régime hypergras a diminué significativement la préférence pour l'OC qui était restauré par les fruits ZL (Figure 9).



**Figure 9. Effets des fruits ZL sur le test de double choix chez les souris obèses**

Les animaux ont été maintenus sous l'un des régimes, STD, HFD ou HFD+ZL. Avant le sacrifice, un test de comportement a été réalisé sur des souris individuelles. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM (n = 10). \*\* montre les différences significatives entre les groupes STD et HFD ( $p < 0,01$ ) et # montre les différences significatives entre les groupes HFD et HFD+ZL ( $p < 0,05$ ).

### 5.5/- Les fruits ZL améliorent la composition hépatique en AG altérées par le régime hypergras chez les souris obèses

Le régime hypergras a modifié la composition hépatique en AG par rapport au régime témoin (groupe STD). Le régime hypergras a provoqué une augmentation significative de l'acide stéarique (C18:0) et une diminution du niveau des AGMI: palmitoléate (C16:1), oléate (C18:1), acide paullinique (C20:1) et des AGPI, y compris l'acide linoléique (C18:2, n-6), acide  $\alpha$ -linoléique (C18:3, n-3), acide dihomogamma-linolénique (20:3, n-6), acide arachidonique (20:4, n-6), acide eicosapentaénoïque (20:5, n-3), acide clupanodonique (22:5, n-3) et acide docosahexaénoïque (C22: 6, n-3). Les fruits ZL ont diminué de manière significative l'acide stéarique (C18:0) et augmenté de manière significative les AG suivants: (C16: 1), (C18: 2, n-6), (C18: 3, n-3), (20: 3, n-6), (C20: 4, n-6), (20: 5, n-3), (22: 5, n-3) et (C22: 6, n-3) (tableau 3).

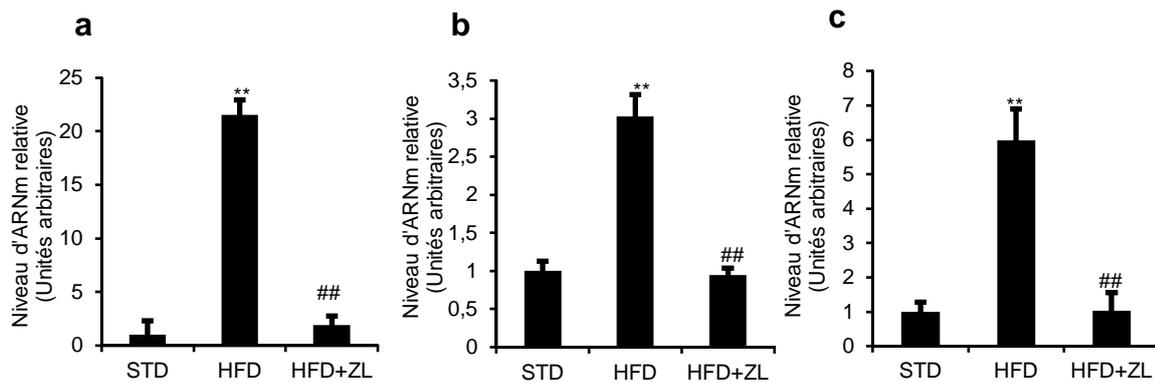
**Tableau 3. Effets des trois régimes sur la composition hépatique en AG**

AG (%)	STD	HFD	HFD+ZL
<b>AGS</b>			
C14:0	0.73±0,18	0.45±0,04 <sup>*</sup>	0.52±0,11
C16:0	27.99±0,78	28.51±1,34	28.97±0,51
C18:0	3.67±0,66	2.24±0,12	1.96±0,30 <sup>#</sup>
<b>AGMI</b>			
C16:1	5.17±0,41	3.94±0,42 <sup>*</sup>	6.07±0,86 <sup>###</sup>
C18:1	31.32±1,20	44.35±1,92 <sup>*</sup>	44.28±3,45
C20:1	0.49±0,17	0.71±0,13 <sup>*</sup>	0.80±0,29
<b>AGPI</b>			
(C18:2, n-6)	18.11±1,70	13.10±0,60 <sup>***</sup>	15.40±1,33 <sup>#</sup>
(C18:3, n-6)	0.67±0,13	0.41±0,13 <sup>**</sup>	0.40±0,08
(C18:3, n-3)	0.46±0,13	0.20±0,03 <sup>**</sup>	0.25±0,06 <sup>##</sup>
(C20:3, n-6)	0.48±0,06	0.50±0,06	0.53±0,08 <sup>##</sup>
(C20 :4, n-6)	4.53±0,49	1.99±0,16 <sup>**</sup>	2.49±1,20 <sup>###</sup>
(C20:5, n-3)	0.25±0,02	0.09±0,03 <sup>*</sup>	0.10±0,05 <sup>#</sup>
(C22:4, n-6)	0.13±0,01	0.22±0,05 <sup>*</sup>	0.20±0,04
(C22:5, n-6)	0.23±0,15	0.12±0,02 <sup>**</sup>	0.12±0,04
(C22:5, n-3)	0.39±0,02	0.34±0,06	0.35±0,06 <sup>#</sup>
(C22:6, n-3)	5.38±0,15	2.41±0,22 <sup>**</sup>	3.47±0,55 <sup>#</sup>

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM (n = 10). \*:  $p < 0.05$ . \*\*:  $p < 0.01$ . \*\*\*:  $p < 0.001$ , STD vs HFD. #:  $p < 0.05$ . ##:  $p < 0.01$ . ###:  $p < 0.001$ , HFD vs HFD+ZL.

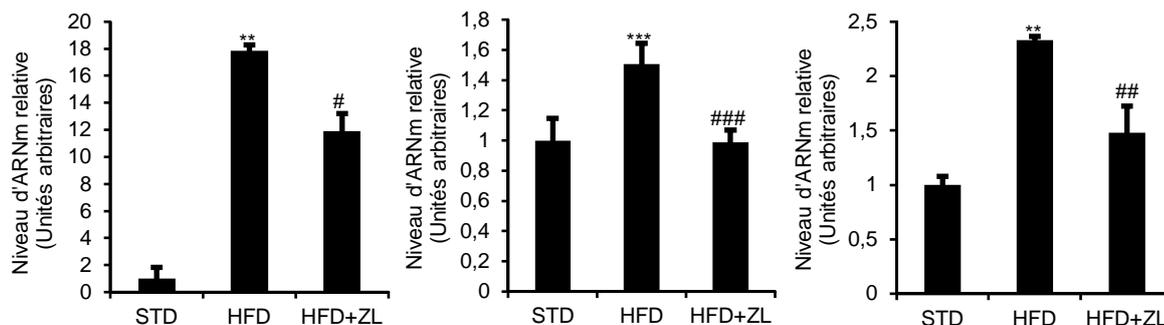
### 5.6/- Les fruits ZL modulent l'expression des ARNm hépatiques et de PWAT codant pour les cytokines pro-inflammatoires chez les souris obèses

Le régime hypergras a significativement augmenté l'expression de l'ARNm de l'IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  dans le foie. Les fruits ZL ont fortement réduit l'expression de l'ARNm de ces gènes dans le groupe HFD+ZL (Figure 10a, b, c). De même, l'expression de l'ARNm de l'IL-6, l'IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  a été augmenté par le régime hypergras dans le PWAT. Les fruits ZL ont fortement réduit l'expression de l'ARNm de ces gènes dans le groupe HFD+ZL (Figure 11a, b, c).



**Figure 10. Effets des fruits ZL sur l'expression des gènes hépatiques codant pour les cytokines pro-inflammatoires chez les souris obèses**

Les animaux ont été maintenus sous l'un des régimes, STD, HFD ou HFD+ZL. Après sacrifice, des échantillons de foie ont été collectés pour évaluer l'expression de l'ARNm de IL-6 (a), IL-1 $\beta$  (b) et TNF- $\alpha$  (c). Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM (n = 10). \*\* montre les différences significatives entre les groupes STD et HFD ( $p < 0,01$ ) et ## montre les différences significatives entre les groupes HFD et HFD + ZL ( $p < 0,01$ ).

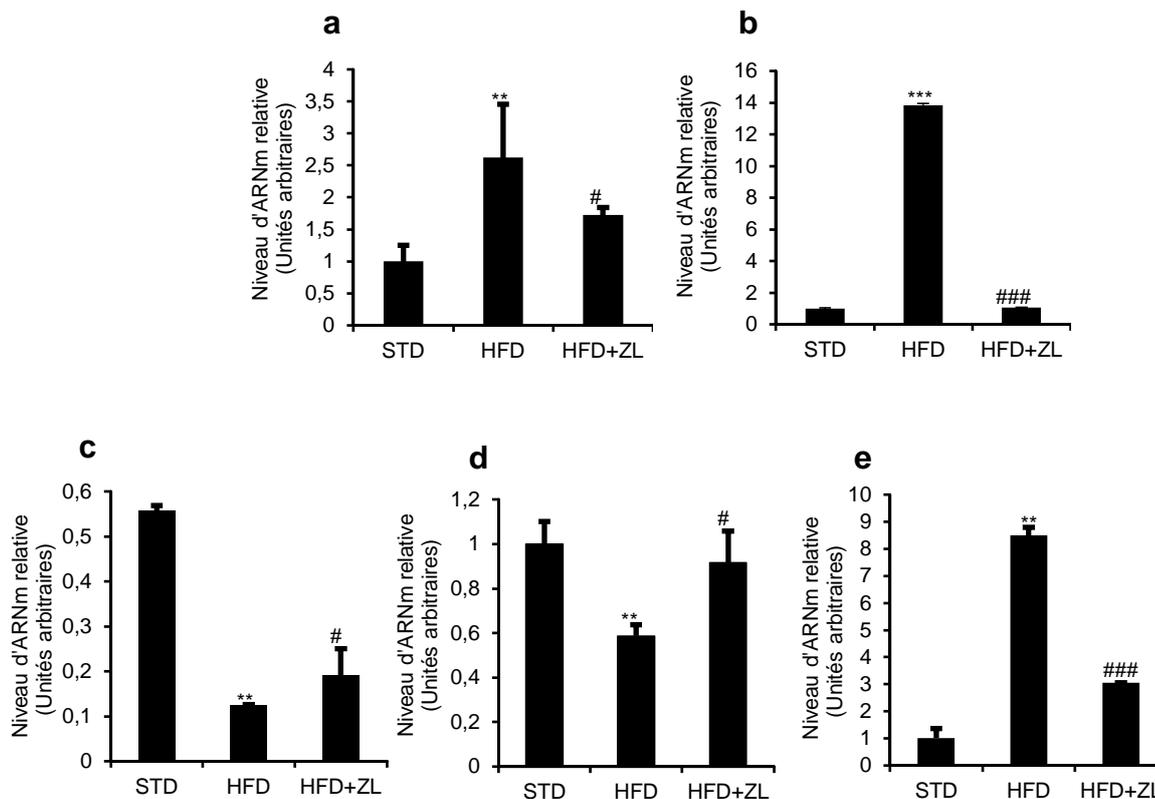


**Figure 11. Effets des fruits ZL sur l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires au niveau de PWAT chez les souris obèses**

Les animaux ont été maintenus sous l'un des régimes, STD, HFD ou HFD+ZL. Après sacrifice, des échantillons de PWAT ont été collectés pour évaluer l'expression d'ARNm de l'IL-6 (a), IL-1 $\beta$  (b) et TNF- $\alpha$  (c). Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM (n = 10). \*\*, \*\*\* montrent les différences significatives entre les groupes STD et HFD; ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ; respectivement) et #, ##, ### montrent les différences significatives entre HFD et le groupe HFD+ZL ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ; respectivement).

### 5.7/- Les fruits ZL modulent l'expression des gènes hépatiques codant pour des enzymes liés au métabolisme des lipides et de glucose chez les souris obèses

Le régime hypergras a significativement augmenté l'expression des ARNm de FAS et ACC-1. Les fruits ZL ont fortement réduit l'expression de l'ARNm de ces gènes dans le groupe HFD+ZL (Figure 12a, b). En plus, le régime hypergras a considérablement réduit l'expression de l'ARNm de PPAR- $\alpha$  et de CPT-1 $\alpha$ , qui ont été augmentés dans le groupe HFD+ZL (Figure 12c, d). En outre, l'expression de l'ARNm de G-6-Pase a été augmentée par le régime hypergras, qui a été diminué par les fruits ZL dans le groupe HFD + ZL (Figure 12e).



**Figure 12. Effets des fruits ZL sur l'expression des gènes hépatiques codant pour différents enzymes de métabolisme chez les souris obèses**

Les animaux ont été maintenus sous l'un des régimes, STD, HFD ou HFD+ZL et, après sacrifice, des échantillons de foie ont été recueillis pour évaluer l'expression de l'ARNm des gènes liés à la DNL, à savoir, FAS (a), ACC-1 (b). Les gènes liés à la  $\beta$ -oxydation, PPAR- $\alpha$  (c), CPT-1 $\alpha$  (d) et le gène lié au métabolisme de glucose, G-6-Pase (e). Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM (n = 10). \*\*, \*\*\* montrent les différences significatives entre les groupes STD et HFD ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ; respectivement) et #, ### montrent les différences significatives entre les groupes HFD et HFD + ZL ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ; respectivement).

# Discussion

Dans la présente étude, nous avons étudié les effets des fruits ZL sur l'obésité et ses altérations métaboliques associées. L'obésité, définie par un excès de TA, a augmenté dans le monde entier dans la plupart des régions du monde (Saetang et Sangkhathat 2018). Cette affection est associée à plusieurs complications chroniques telles que la maladie coronarienne, l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie, la dyslipidémie et L'IR (Boulangé et al. 2016). En accord avec des études précédentes (Hariri et Thibault 2010), des souris nourries avec un régime hypergras fournissant 30% d'énergie, principalement sous forme de graisse (huile de palme) pendant 16 semaines, ont développé une obésité. Ces animaux obèses ont présenté une hyperlipidémie, une hyperglycémie et une inflammation hépatique et au niveau du TA. Nous avons observé que les fruits ZL n'avaient pas prévenu le degré d'obésité induite par le régime hypergras. Ces observations confirment l'étude réalisée sur des enfants obèses, dans laquelle la poudre de fruit de *Zizyphus jujuba* n'a pas empêché la réduction de poids corporel, bien qu'elle a normalisé les altérations des paramètres lipidiques sériques (Sabzghabae et al. 2013). De même, les fruits ZL n'ont pas réussi à réguler positivement la perception du goût des lipides chez les animaux obèses (Gilbertson et al. 1998, Zhang et al. 2011). Ces observations suggèrent que les fruits ZL n'exercent pas leur action sur les premières cibles du comportement alimentaire, comme la préférence pour les lipides, mais pourraient plutôt moduler les événements métaboliques tardifs, associés à l'obésité. Il a été rapporté que le régime hypergras diminue la sensibilité à l'insuline, entraînant ainsi une augmentation de la glycémie, des concentrations de TG et de TC (Al-Gareeb et al. 2017, Czech 2017). Comme prévu, nous avons observé une augmentation des concentrations plasmatiques de TG et de TC chez les souris nourries avec un régime hypergras. De plus, les fruits ZL ont amélioré ces paramètres. Nous avons observé que les fruits ZL ont amélioré la sensibilité à l'insuline, qui était modifiée chez les souris obèses. Nous avons observé que les concentrations de glucose et de l'insuline en circulation chez les souris HFD + ZL étaient inférieures à celles des souris obèses, en plus de l'amélioration de la tolérance au glucose et de la valeur de l'indice HOMA-IR.

L'amélioration de la sensibilité à l'insuline par les fruits ZL peut résulter de son activité anti-inflammatoire. L'obésité et le surpoids s'accompagnent souvent d'un état inflammatoire chronique de bas grade, caractérisé par une augmentation des marqueurs systémiques de l'inflammation (Sikaris 2004). Cette inflammation est

directement impliquée dans l'étiologie des maladies cardiovasculaires, du diabète de type 2 et de certains types de cancer (Emilsson et al. 2008). L'inflammation est un composant central de l'immunité innée et la destruction des micro-organismes est la fonction première de la réponse inflammatoire, processus qui implique la participation des cellules effectrices au contact d'agents pathogènes vivant dans le tissu infecté (Rogero et Calder 2018). Il est également bien établi que l'inflammation est essentielle à la réparation, au remodelage et même au renouvellement des tissus, y compris ceux dont la fonction métabolique est critique (Hotamisligil 2017).

Les voies de signalisation sensibles à l'apport en nutriments et à la présence d'agents pathogènes sont conservées au cours de l'évolution et largement intégrées (Kirwan et al. 2017). L'absorption excessive de nutriments associés à l'obésité peut être détectée par les récepteurs de reconnaissance innés, ce qui entraîne l'activation des voies de signalisation pro-inflammatoires ainsi que des réponses au stress dans de nombreuses parties du corps. Cela provoque une inflammation chronique de faible intensité, définie par (Hotamisligil 2006), l'inflammation métabolique ou de méta-inflammation, différente de la réponse inflammatoire classique. De plus, la genèse de cette inflammation est étroitement liée au mode de vie et principalement à la qualité du régime alimentaire et de l'exercice physique (Egger et Dixon 2009). Cette réponse inflammatoire systémique provient principalement du TA, qui produit une grande variété de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires, appelées adipokines (Calder et al. 2011). Mais, actuellement, il existe d'autres tissus impliqués dans la méta-inflammation, tels que le foie (Cai et al. 2005) et le pancréas (Ehses et al. 2007). Il semble probable que l'inflammation chronique de bas grade qui se développe dans le TA obèse est transférée à ces autres tissus par l'apparition de médiateurs inflammatoires actifs dans le sang (Rogero et Calder 2018).

Le premier organe influencé par une consommation excessive de graisse est le TAB, qui réagit par un dépôt de lipide plus important et une hypertrophie consécutive, une hypertrophie et une hyperplasie des adipocytes (Bleau et al. 2015). En général, le dysfonctionnement du TA est caractérisé par l'incapacité du TA à stocker les excédents des AGL (Coppack et al. 1992), une production diminuée d'adiponectine et une production accrue de cytokines inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , la leptine et l'IL-6 (Skurk et al. 2007). Dans le contexte de l'obésité, le TA est surchargé de triacylglycérol et ne peut stocker efficacement plus de lipides, par conséquent, la

lipolyse augmente, entraînant une augmentation des niveaux d'AGL dans le TA (Wang et al. 2018). L'augmentation des niveaux des AGL peut se lier à certain type de récepteur de macrophages et activer les macrophages déjà présents dans le TA, entraînant l'activation de molécule de signalisation et la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  (Suganami et al. 2005, Suganami et al. 2007). Le TNF- $\alpha$  à son tour active les adipocytes, favorisant d'avantage la lipolyse et augmentant l'expression de nombreux gènes [à savoir, l'IL-6, la protéine chimioattractante des macrophages-1 (MCP-1) et la molécule d'adhésion intracellulaire-1 (ICAM-1)] (Permana et al. 2006, Kanda et al. 2006). MCP-1 et ICAM-1 attirent d'avantage les macrophages dans le TA (Amano et al. 2014). De ce fait, la boucle paracrine locale entre les AGL dérivés du TA et le TNF- $\alpha$  dérivé des macrophages forme un cercle vicieux progressif, conduisant potentiellement à un état pro-inflammatoire des adipocytes et des macrophages (Hajer et al. 2008). Cet état pro-inflammatoire entraîne en outre des perturbations de la sécrétion d'adipokine, c'est-à-dire une diminution de la sécrétion d'adiponectine et une augmentation des biomarqueurs inflammatoires, tels que le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 (Fain 2006, Roth et al. 2011). Par la suite, le phénotype modifié des adipokines entraîne une augmentation de la production de glucose par le foie et une réduction de l'absorption de glucose par le TA et les muscles, accompagnée de l'inactivation du substrat 1 du récepteur de l'insuline et l'atténuation de la cascade de signalisation de l'insuline (Yao et al. 2016). En cas d'IR systémique, cette atténuation ou cette absence d'effets de la signalisation de l'insuline favorise d'avantage le processus lipolytique dans le TA, conduisant au dépôt de lipides ectopiques dans les tissus non adipeux, contribuant à l'IR systémique (Rutkowski et al. 2015). D'autre part, les AGL excédentaires dans le TA peuvent être libérés vers des tissus non adipeux tels que le muscle squelettique et le foie, entraînant un dépôt de lipides ectopiques s'ils ne sont pas utilisés, la disponibilité accrue des AGL induit une augmentation de la concentration en glucose 6-phosphate conduisant finalement à des conditions liées à l'IR telles qu'une absorption et une oxydation réduites de glucose (Wang et al. 2018, Randle et al. 1963). Par conséquent, le dépôt de lipides ectopiques est fortement associé à l'IR et favorise ensuite le développement des maladies métaboliques liées à l'obésité, telles que l'IR et le diabète de type 2 (Barra 2014).

Les fruits ZL ont diminué l'inflammation hépatique et adipeuse. IL-6, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  font partie des médiateurs inflammatoires qui exercent leurs actions en altérant la signalisation de l'insuline pendant l'obésité (Hotamisligil et al. 1993, Wieser et al. 2013). Les fruits ZL ont diminué l'expression génique de l'IL-6, de l'IL-1 $\beta$ , et de TNF- $\alpha$  dans le foie et PWAT. Ces résultats corroborent les observations antérieures qui avaient démontré que ZL exerçait des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs (Abdoul-Azize et al. 2013, Boulanouar et al. 2013).

L'IR est associée à une diminution de la suppression de la production de glucose, à une synthèse élevée de TG et à une réduction de la  $\beta$ -oxydation des AG (Matsumoto et al. 2006). Nous avons étudié le profil d'expression de l'ARNm de la DNL (FAS, ACC-1) et de la dépense énergétique (PPAR- $\alpha$ , CPT-1 $\alpha$ ) et du gène de G-6-Pase. FAS et ACC-1 sont des protéines lipogéniques (Liu et al. 2018). PPAR- $\alpha$  et CPT-1 $\alpha$  sont impliqués dans la  $\beta$ -oxydation des AG (Tian et al. 2018). Nous avons observé que les fruits ZL ont diminué la DNL, comme le reflétait la diminution de l'expression de l'ARNm de FAS et ACC-1, qui était augmentée par le régime hypergras. Les fruits ZL semblaient augmenter l'utilisation des AG comme source d'énergie en augmentant l'expression des ARNm de PPAR- $\alpha$  et de CPT-1 $\alpha$  qui étaient diminuées chez les souris obèses (Rodriguez-Ramiro et al. 2016).

Le G-6-Pase déphosphoryle le glucose-6-phosphate, dernière étape des voies de la glycolyse et de la gluconéogenèse, conduisant à la production de glucose (Borthwick et al. 2001). Nous avons observé que le fruit ZL diminuait de manière significative l'expression de l'ARNm de la G-6-Pase hépatique induite par le régime hypergras, entraînant une inhibition de la production de glucose hépatique. Cela suggère que l'effet hypoglycémiant observé chez le groupe HFD+ZL était dû en partie à l'inhibition de la G-6-Pase. Nous avons également observé que la composition en AG hépatique a été altérée par le régime hypergras conformément à une étude précédente (Valenzuela et al. 2017). Les fruits ZL ont réduit les concentrations hépatiques d'AGS en particulier (C18:0) et ont augmenté celles des AGPI et des AGMI. Il a été démontré que certains AGPI dans le foie sont transportés vers le cerveau afin de conserver sa composition en AG (Igarashi et al. 2007). Nous avons également noté la présence d'AGPI chez le groupe HFD+ZL, qui n'étaient pas contenus dans le régime hypergras du groupe HFD. Le contenu en AGPI des fruits ZL pourrait participer à ses effets bénéfiques. Il a été rapporté que (22:6, n-3) améliore

l'IR provoquée par l'obésité (Xu et al. 2015). L'obésité résulte des interactions de différents facteurs, notamment génétiques, métaboliques, comportementaux et environnementaux. En conséquence, l'augmentation spectaculaire des taux de prévalence de l'obésité suggère que les composantes comportementales et environnementales sont les principaux facteurs responsables de l'obésité, l'accent étant mis sur les habitudes alimentaires et l'exercice (Rogero etCalder 2018). La croissance économique et la modernisation ont ouvert la voie à la commercialisation mondialisée d'aliments et de boissons malsains et au passage d'un mode de vie actif à un mode de vie sédentaire (Chan 2017). Ces aliments contiennent des teneurs élevées en lipides et en glucides, en particulier les sucres, présents dans ces types d'aliments, ce qui contribue au développement de l'obésité (Amuna etZotor 2008,Vandevijvere et al. 2015). Le profil des AG présents dans un régime peut favoriser également l'obésité (Rogero etCalder 2018). De tels changements sont particulièrement cruciaux si l'on prend en compte la participation de ces nutriments à la réponse inflammatoire, qui est liée à la physiopathologie de différentes maladies chroniques non transmissibles, telles que l'obésité, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension et le cancer (Roberts etBarnard 2005,Simopoulos etDiNicolantonio 2016,Galli etCalder 2009).

Il est à noter que l'extrait utilisé par nous contenait des flavonoïdes, des tanins, des saponines et des alcaloïdes. Les effets thérapeutiques potentiels des fruits ZL pourraient être attribués à ces composés bioactifs (Jayarathne et al. 2017). L'inflammation liée à l'obésité peut être prévenue ou même inversée grâce à une réduction de poids qui peut être obtenue par une restriction énergétique et une activité physique accrue (Goran etAlderete 2012). Certaines études ont démontré que l'activité physique réduisait directement l'inflammation, d'autres ont rapporté que les effets anti-inflammatoires de l'activité physique sont indirectement causés par une adiposité réduite, qui réduit à son tour la masse adipeuse et les adipokines inflammatoires dérivées des lipides (Abramson etVaccarino 2002,Pischon et al. 2003). De plus, la consommation d'aliments riches en composés anti-inflammatoires bioactifs, tels que les AG n-3 et les polyphénols, a été suggéré pour réduire l'inflammation (Siriwardhana et al. 2013,Kalupahana et al. 2011). En effet, il a été démontré que les saponines et les flavonoïdes de cette plante exercent des effets anti-inflammatoires chez les rongeurs (Borgi et al. 2008). Les effets bénéfiques de certains régimes alimentaires, tels que les régimes méditerranéens, sont principalement attribués aux

quantités importantes de composants bioactifs aux propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes reconnues (Siriwardhana et al. 2013, Kalupahana et al. 2011). En effet, plusieurs études sur des cellules, des animaux et des humains démontrent que des composés bioactifs alimentaires agissent en tant qu'agents anti-oxydants et anti-inflammatoires pour augmenter la thermogénèse et la dépense énergétique tout en réduisant l'inflammation et le stress oxydatif, renforçant ainsi la perte de poids et/ou la diminution des troubles métaboliques (Siriwardhana et al. 2013, Kalupahana et al. 2012, Kalupahana et Moustaid-Moussa 2012)..

# Conclusion

Au cours des dernières décennies, la prévalence de l'obésité et ses maladies métaboliques associées a considérablement augmenté. L'incidence de l'obésité augmente dans le monde entier à un rythme alarmant et devient un problème de santé publique majeur, avec des coûts sociaux et économiques incalculables. Il existe un besoin urgent de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques pour lutter contre l'obésité et ces maladies métaboliques associées. Dans cette thèse, les mécanismes de l'effet anti-obésité de ZL sur différents aspects ont été discutés.

La prévalence de la surcharge pondérale et de l'obésité et ses troubles métaboliques associés sont considérées comme une menace majeure pour la santé publique. Bien que plusieurs programmes de régime et d'exercices soient disponibles pour la perte de poids et la prévention de la reprise de poids, les progrès sont souvent lents et décevants. Récemment, des composés phytochimiques bioactifs naturels présents dans les aliments ont été découverts pour leurs effets bénéfiques sur la santé sur la prévention des maladies chroniques telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires, les maladies inflammatoires et métaboliques, notamment l'obésité.

Les polyphénols sont une classe de composés phytochimiques naturels, dont certains modulent les voies physiologiques et moléculaires impliquées dans le métabolisme énergétique, l'adiposité et l'obésité. Les effets bénéfiques *in vivo* potentiels de ces polyphénols sur l'adiposité et l'obésité en tant qu'agents complémentaires dans la régulation de la hausse de la dépense énergétique ont émergé ainsi que l'étude de ces composés dans des cultures cellulaires, des modèles animaux d'obésité et dans certaines études cliniques et épidémiologiques. Des études ont mis en évidence la relation entre l'adiposité, l'inflammation et le développement d'autres troubles métaboliques, pour cela les facteurs alimentaires qui influent sur tout ou partie de ceux-ci présentent un intérêt. Les composés phytochimiques alimentaires semblent pouvoir aussi cibler différentes étapes du cycle de vie des adipocytes. Ainsi, de nombreux composés phytochimiques alimentaires se sont révélés d'avoir une forte activité anti-inflammatoire.

L'utilisation de plantes à des fins curatives est antérieure à l'histoire humaine et est à l'origine de la médecine moderne. De nombreux médicaments conventionnels sont d'origine végétale. Cependant les remèdes à base de plantes nécessitent une évaluation approfondie de leurs qualités pharmacologiques et de leurs problèmes de

sécurité en raison de l'utilisation croissante et croissante de substances d'origine naturelle dans le monde entier, qui ne peut s'appuyer uniquement sur la tradition ou les convictions millénariennes supposées; les études explicatives et pragmatiques sont utiles et complémentaires pour l'acquisition de données fiables à la fois pour le soignant et le patient.

Dans cette étude, nous avons étudié les effets des fruits ZL dans un modèle d'obésité. En analysant tous les résultats obtenus, nous avons pu démontrer que ZL présente des effets anti-obésité très importante. Nous avons pu démontrer que le fruit ZL exerce des effets significatives hypoglycémiant, hypolipidémiant, augmente les dépenses énergétiques le tout en régulant l'inflammation et l'insulinémie dans deux organes périphériques importants qui sont le TA et le foie. ZL a favorisé la  $\beta$ -oxydation des AG en augmentant l'expression génétique de PPAR- $\alpha$  et CPT-1 $\alpha$  et de ce fait a atténué la lipotoxicité. Ces différentes activités potentiels est probablement grâce à l'effet anti-inflammatoire que présente cette plante. Pour vérifier l'effet anti-inflammatoire possiblement initié par une alimentation qui n'est pas saine riche en AGS, nous avons évalué le taux des cytokines pro-inflammatoire (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) au niveau du TA et le foie; ces cytokines sont parmi les médiateurs des effets délétères de l'inflammation les plus importants au cours de l'obésité, déclenchés initialement au niveau du TA, ZL a diminué significativement le taux d'expression des ces cytokines. ZL semble avoir des actions pléiotropes à l'échelle cellulaire. L'objectif principal était son utilisation possible en tant qu'agent pour réduire l'inflammation associé à l'obésité. Cependant, les effets in vivo de ZL ont besoin encore de nombreuses recherches et doivent être bien établis pour faire mieux connaître les autres avantages possibles de cette plante telles que sa toxicité et la biodisponibilité des ingrédients actifs de cette plante.

# Références bibliographiques

- Aarsland A ,Wolfe RR (1998)** Hepatic secretion of vldl fatty acids during stimulated lipogenesis in men. *Journal of lipid research* 39: 1280-1286.
- Abdeddaim M, Lombarkia O, Bacha A, Fahloul D, Abdeddaim D, Farhat R, Saadoudi M, Noui Y ,Lekbir A (2014)** Biochemical characterization and nutritional properties of *zizyphus lotus* l. Fruits in aures region, northeastern of algeria. *Food Science and Technology* 15: 75-81.
- Abdoul-Azize S (2016)** Potential benefits of jujube (*zizyphus lotus* l.) bioactive compounds for nutrition and health. *Journal of nutrition and metabolism* 2016.
- Abdoul-Azize S, Bendahmane M, Hichami A, Dramane G, Simonin AM, Benammar C, Sadou H, Akpona S, El Boustani ES ,Khan NA (2013)** Effects of *zizyphus lotus* l.(desf.) polyphenols on jurkat cell signaling and proliferation. *International Immunopharmacology* 15: 364-371.
- Abramson JL ,Vaccarino V (2002)** Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older us adults. *Archives of Internal Medicine* 162: 1286-1292.
- Abu-Elheiga L, Almarza-Ortega DB, Baldini A ,Wakil SJ (1997)** Human acetyl-coa carboxylase 2 molecular cloning, characterization, chromosomal mapping, and evidence for two isoforms. *Journal of Biological Chemistry* 272: 10669-10677.
- Abu-Elheiga L, Jayakumar A, Baldini A, Chirala SS ,Wakil SJ (1995)** Human acetyl-coa carboxylase: Characterization, molecular cloning, and evidence for two isoforms. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 92: 4011-4015.
- Abu-Elheiga L, Matzuk MM, Kordari P, Oh W, Shaikenov T, Gu Z ,Wakil SJ (2005)** Mutant mice lacking acetyl-coa carboxylase 1 are embryonically lethal. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102: 12011-12016.
- Ahima RS (2006)** Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* 14: 242S-249S.
- Ahima RS ,Flier JS (2000)** Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 11: 327-332.
- Al-Gareeb AI, Aljubory KD ,Alkuraishy HM (2017)** Niclosamide as an anti-obesity drug: An experimental study. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 22: 339-344.
- Amano SU, Cohen JL, Vangala P, Tencerova M, Nicoloso SM, Yawe JC, Shen Y, Czech MP ,Aouadi M (2014)** Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. *Cell Metabolism* 19: 162-171.
- Ameer F, Scanduzzi L, Hasnain S, Kalbacher H ,Zaidi N (2014)** De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism* 63: 895-902.
- Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Banales JM, Crespo J, García- Monzón C, Pareja MJ, Vilar-Gómez E, Caballería J ,Escudero- García D (2018)** The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease -related outcomes, beyond the presence of obesity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 48: 1260-1270.
- Ampuero J, Ranchal I, Gallego-Durán R, Pareja MJ, del Campo JA, Pastor - Ramírez H, Rico MC, Picón R, Pastor L ,García-Monzón C (2016)** Oxidized low-density lipoprotein antibodies/high-density lipoprotein cholesterol ratio is linked to advanced non-alcoholic fatty liver disease lean patients. *Journal of gastroenterology and hepatology* 31: 1611-1618.
- Amuna P ,Zotor FB (2008)** Epidemiological and nutrition transition in developing countries: Impact on human health and development: The epidemiological and nutrition transition in developing countries: Evolving trends and their impact in public health and human development. *Proceedings of the Nutrition Society* 67: 82-90.
- Angulo P (2006)** Nafld, obesity, and bariatric surgery. *Gastroenterology* 130: 1848-1852.
- Angulo P (2007)** Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition reviews* 65: S57-S63.
- Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, Kim D, Dunayevich E ,Group CIS (2013)** A randomized, phase 3 trial of naltrexone sr/bupropion sr on weight and obesity -related risk factors (cor- ii). *Obesity* 21: 935 -943.

- Arguello G, Balboa E, Arrese M ,Zanlungo S (2015)** Recent insights on the role of cholesterol in non-alcoholic fatty liver disease. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1852: 1765-1778.
- Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Rydén M, Frisén J, Bernard S ,Arner P (2010)** Adipocyte turnover: Relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes* 59: 105-109.
- Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM ,Feldstein AE (2016)** Innate immunity and inflammation in nafld/nash. *Digestive Diseases and Sciences* 61: 1294-1303.
- Asterholm IW, Tao C, Morley TS, Wang QA, Delgado-Lopez F, Wang ZV ,Scherer PE (2014)** Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. *Cell metabolism* 20: 103-118.
- Astrup A ,Brand-Miller J (2012)** Diet composition and obesity. *Lancet* 379: 1100.
- Attie AD ,Scherer PE (2009)** Adipocyte metabolism and obesity. *Journal of Lipid Research* 50: S395-S399.
- Bardot O, Aldridge TC, Latruffe N ,Green S (1993)** Ppar-rxr heterodimer activates a peroxisome proliferator response element upstream of the bifunctional enzyme gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 192: 37-45.
- Barra NG. 2014. *Investigating the role of interleukin-15 in modulating adipose tissue.*
- Bartlett K ,Eaton S (2004)** Mitochondrial  $\beta$ -oxidation. *European Journal of Biochemistry* 271: 462-469.
- Barzilai N ,Rossetti L (1993)** Role of glucokinase and glucose-6-phosphatase in the acute and chronic regulation of hepatic glucose fluxes by insulin. *Journal of Biological Chemistry* 268: 25019-25025.
- Bastard J-P, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H ,Hainque B (2000)** Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85: 3338-3342.
- Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, Hotamisligil GS, Trauner M ,Canbay A (2012)** The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. *Journal of Hepatology* 56: 952-964.
- Beckman CH (2000)** Phenolic-storing cells: Keys to programmed cell death and periderm formation in wilt disease resistance and in general defence responses in plants? *Physiological and Molecular Plant Pathology* 57: 101-110.
- Benammar C, Hichami A, Yessoufou A, Simonin A-M, Belarbi M, Allali H ,Khan NA (2010)** *Zizyphus lotus* l.(desf.) modulates antioxidant activity and human t-cell proliferation. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 10: 54.
- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H ,Freeman LB (2010)** Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *New England Journal of Medicine* 363: 2211-2219.
- Besnard P (2015)** Lipides et obésité: Aussi une histoire de goût? *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 50: 245-251.
- Bhurosy T ,Jeewon R (2014)** Overweight and obesity epidemic in developing countries: A problem with diet, physical activity, or socioeconomic status? *The Scientific World Journal* 2014.
- Bieghs V ,Trautwein C (2014)** Innate immune signaling and gut-liver interactions in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary surgery and nutrition* 3: 377.
- Björntorp P ,Sjöström L (1978)** Carbohydrate storage in man: Speculations and some quantitative considerations. *Metabolism* 27: 1853-1865.
- Bleau C, Karelis AD, St-Pierre DH ,Lamontagne L (2015)** Crosstalk between intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in systemic low-grade inflammation and the development of obesity and diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 31: 545-561.
- Blundell JE, Baker JL, Boyland E, Blaak E, Charzewska J, De Henauw S, Frühbeck G, Gonzalez-Gross M, Hebebrand J ,Holm L (2017)** Variations in the prevalence of

- obesity among european countries, and a consideration of possible causes. *Obesity Facts* 10: 25-37.
- Bonnefont J-P, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A ,Bastin J (2004)** Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: Biochemical, molecular and medical aspects. *Molecular Aspects of Medicine* 25: 495-520.
- Booth A, Magnuson A, Fouts J ,Foster MT (2016)** Adipose tissue: An endocrine organ playing a role in metabolic regulation. *Hormone molecular biology and clinical investigation* 26: 25-42.
- Borgi W ,Chouchane N (2009)** Anti-spasmodic effects of zizyphus lotus (l.) desf. Extracts on isolated rat duodenum. *Journal of Ethnopharmacology* 126: 571-573.
- Borgi W, Ghedira K ,Chouchane N (2007)** Antiinflammatory and analgesic activities of zizyphus lotus root barks. *Fitoterapia* 78: 16-19.
- Borgi W, Recio MC, Ríos J ,Chouchane N (2008)** Anti-inflammatory and analgesic activities of flavonoid and saponin fractions from *zizyphus lotus* (l.) lam. *South African Journal of Botany* 74: 320-324.
- Borthwick E, Houston P, Coughtrie M ,Burchell A (2001)** The antihyperglycemic effect of estrone sulfate in genetically obese-diabetic (ob/ob) mice is associated with reduced hepatic glucose-6-phosphatase. *Hormone and Metabolic Research* 33: 721-726.
- Boudraa S, Hambaba L, Zidani S ,Boudraa H (2010)** Composition minérale et vitaminique des fruits de cinq espèces sous exploitées en algérie: *Celtis australis* l., *crataegus azarolus* l., *crataegus monogyna* jacq., *elaegnus angustifolia* l. Et *zizyphus lotus* l. *Fruits* 65: 75-84.
- Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK ,Dumas M-E (2016)** Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine* 8: 42.
- Boulanouar B, Abdelaziz G, Aazza S, Gago C ,Miguel MG (2013)** Antioxidant activities of eight algerian plant extracts and two essential oils. *Industrial Crops and Products* 46: 85-96.
- Breslin PA (2013)** An evolutionary perspective on food and human taste. *Current Biology* 23: R409-R418.
- Brestoff JR ,Artis D (2015)** Immune regulation of metabolic homeostasis in health and disease. *Cell* 161: 146-160.
- Brownsey R, Boone A, Elliott J, Kulpa J ,Lee W 2006. Regulation of acetyl-coa carboxylase. Portland Press Limited.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Seminars in liver disease*2001. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ..., 003-016.
- Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, Ponti V, Pagano G, Ferrannini E ,Rizzetto M (2005a)** Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: Sites and mechanisms. *Diabetologia* 48: 634-642.
- Bugianesi E, McCullough AJ ,Marchesini G (2005b)** Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 42: 987-1000.
- Buzzetti E, Pinzani M ,Tsochatzis EA (2016)** The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (nafld). *Metabolism* 65: 1038-1048.
- Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J ,Shoelson SE (2005)** Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of ikk- $\beta$  and nf-kb. *Nature Medicine* 11: 183.
- Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, Esposito K, Jönsson LS, Kolb H ,Lansink M (2011)** Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *British Journal of Nutrition* 106: S1-S78.
- Canbay A, Bechmann L ,Gerken G (2007)** Lipid metabolism in the liver. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 45: 35-41.
- Cancello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D ,Bouillot J-L (2005)** Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 54: 2277-2286.

- Cancello R, Tounian A, Poitou C ,Clement K (2004)** Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diabetes and Metabolism* 30: 215-227.
- Cannon B ,Nedergaard J (2004)** Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiological Reviews* 84: 277-359.
- Cao Y (2013)** Angiogenesis and vascular functions in modulation of obesity, adipose metabolism, and insulin sensitivity. *Cell Metabolism* 18: 478-489.
- Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S ,McClain C (2007)** Nonalcoholic fatty liver disease: Predisposing factors and the role of nutrition. *The Journal of nutritional biochemistry* 18: 184-195.
- Cawthorn WP ,Sethi JK (2008)** Tnf-  $\alpha$  and adipocyte biology. *FEBS Letters* 582: 117 -131.
- Cerf ME (2006)** High fat diet modulation of glucose sensing in the beta-cell. *Medical science monitor* 13: RA12-RA17.
- Chan M (2017)** Obesity and diabetes: The slow-motion disaster. *The Milbank Quarterly* 95: 11.
- Charlton M (2004)** Nonalcoholic fatty liver disease: A review of current understanding and future impact. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2: 1048-1058.
- Chawla A, Nguyen KD ,Goh YS (2011)** Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nature Reviews Immunology* 11: 738.
- Cheung O ,Sanyal AJ. Abnormalities of lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in liver disease* 2008. © Thieme Medical Publishers, 351-359.
- Chiang C-H, Huang C-C, Chan W-L, Chen J-W ,Leu H-B (2010)** The severity of non-alcoholic fatty liver disease correlates with high sensitivity c-reactive protein value and is independently associated with increased cardiovascular risk in healthy population. *Clinical biochemistry* 43: 1399-1404.
- Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI ,Kim JB (2016)** Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Frontiers in endocrinology* 7: 30.
- Chouaibi M, Mahfoudhi N, Rezig L, Donsi F, Ferrari G ,Hamdi S (2012)** A comparative study on physicochemical, rheological and surface tension properties of tunisian jujube (*Zizyphus lotus* L.) seed and vegetable oils. *International journal of food engineering* 8.
- Christianson JL, Nicoloso S, Straubhaar J ,Czech MP (2008)** Stearoyl-coa desaturase 2 is required for peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  expression and adipogenesis in cultured 3t3-l1 cells. *Journal of Biological Chemistry* 283: 2906-2916.
- Claudiel T, Inoue Y, Barbier O, Duran-Sandoval D, Kosykh V, Fruchart J, Fruchart J-C, Gonzalez FJ ,Staels B (2003)** Farnesoid x receptor agonists suppress hepatic apolipoprotein ciii expression. *Gastroenterology* 125: 544-555.
- Cohan JA (2003)** Obesity, public policy, and tort claims against fast-food companies. *Widener LJ* 12: 103.
- Coleman RA ,Lee DP (2004)** Enzymes of triacylglycerol synthesis and their regulation. *Progress in Lipid Research* 43: 134-176.
- Collaboration ERF (2011)** Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: Collaborative analysis of 58 prospective studies. *The Lancet* 377: 1085-1095.
- Collaboration NRF (2016)** Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet* 387: 1377-1396.
- Cong W-N, Tao R-Y, Tian J-Y, Liu G-T ,Ye F (2008)** The establishment of a novel non-alcoholic steatohepatitis model accompanied with obesity and insulin resistance in mice. *Life Sciences* 82: 983-990.
- Coppack S, Evans R, Fisher R, Frayn K, Gibbons G, Humphreys S, Kirk M, Potts J ,Hockaday T (1992)** Adipose tissue metabolism in obesity: Lipase action in vivo before and after a mixed meal. *Metabolism* 41: 264-272.
- Crewe C, An YA ,Scherer PE (2017)** The ominous triad of adipose tissue dysfunction: Inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *The Journal of clinical investigation* 127: 74-82.

- Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng Y-H, Doria A (2009)** Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New England Journal of Medicine* 360: 1509-1517.
- Czech MP (2017)** Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine* 23: 804-814.
- Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL, Visser ME, Hassing HC, Peelman F, Kastelein JJ, Péterfy M, Nieuwdorp M (2010)** The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: New players, new insight. *Atherosclerosis* 211: 1-8.
- Dallman MF (2010)** Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 21: 159-165.
- Dalmas É, Tordjman J, Guerre-Millo M, Clément K (2011)** Le tissu adipeux-un nouveau terrain de jeu pour les cellules immunitaires. *médecine/sciences* 27: 993-999.
- Day CP, James OF 1998. *Steatohepatitis: A tale of two "hits"?* : Elsevier.
- De Luca C, Olefsky JM (2008)** Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters* 582: 97-105.
- De SM, Day C, Svegliati-Baroni G (2013)** From nafld to nash and hcc: Pathogenetic mechanisms and therapeutic insights. *Current pharmaceutical design* 19: 5239-5249.
- Den Boer M, Voshol PJ, Kuipers F, Havekes LM, Romijn JA (2004)** Hepatic steatosis: A mediator of the metabolic syndrome. Lessons from animal models. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 24: 644-649.
- Desvergne B, Wahli W (1999)** Peroxisome proliferator-activated receptors: Nuclear control of metabolism. *Endocrine reviews* 20: 649-688.
- Dietrich P, Hellerbrand C (2014)** Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 28: 637-653.
- Diraison F, Moulin P, Beylot M (2003a)** Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes & metabolism* 29: 478-485.
- Diraison F, Yankah V, Letexier D, Dusserre E, Jones P, Beylot M (2003b)** Differences in the regulation of adipose tissue and liver lipogenesis by carbohydrates in humans. *Journal of Lipid Research* 44: 846-853.
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ (2005)** Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of clinical investigation* 115: 1343-1351.
- Dorn C, Riener M-O, Kirovski G, Saugspier M, Steib K, Weiss TS, Gäbele E, Kristiansen G, Hartmann A, Hellerbrand C (2010)** Expression of fatty acid synthase in nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of clinical and experimental pathology* 3: 505.
- Dramane G, Abdoul-Azize S, Hichami A, Vögtle T, Akpona S, Chouabe C, Sadou H, Nieswandt B, Besnard P, Khan NA (2012)** Stim1 regulates calcium signaling in taste bud cells and preference for fat in mice. *Journal of Clinical Investigation* 122: 2267-2282.
- Duong DT, Waltner-Law ME, Sears R, Sealy L, Granner DK (2002)** Insulin inhibits hepatocellular glucose production by utilizing liver-enriched transcriptional inhibitory protein to disrupt the association of creb-binding protein and rna polymerase ii with the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene promoter. *Journal of Biological Chemistry* 277: 32234-32242.
- Eaton S (2002)** Control of mitochondrial  $\beta$ -oxidation flux. *Progress in Lipid Research* 41: 197-239.
- EATON S, BARTLETT KB, POURFARZAM M (1996)** Mammalian mitochondrial  $\beta$ -oxidation. *Biochemical Journal* 320: 345-357.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ (2005)** The metabolic syndrome. *The lancet* 365: 1415-1428.
- Egger G, Dixon J (2009)** Obesity and chronic disease: Always offender or often just accomplice? *British Journal of Nutrition* 102: 1238-1242.

- Ehnes JA, Perren A, Eppler E, Ribaux P, Pospisilik JA, Maor-Cahn R, Gueripel X, Ellingsgaard H, Schneider MK ,Biollaz G (2007)** Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes* 56: 2356-2370.
- Emilsson V, Thorleifsson G, Zhang B, Leonardson AS, Zink F, Zhu J, Carlson S, Helgason A, Walters GB ,Gunnarsdottir S (2008)** Genetics of gene expression and its effect on disease. *Nature* 452: 423.
- Esser N, L’homme L, De Roover A, Kohnen L, Scheen AJ, Moutschen M, Piette J, Legrand-Poels S ,Paquot N (2013)** Obesity phenotype is related to nlrp3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia* 56: 2487-2497.
- Fafa N, Meskine D, Fedala S ,Kedad L. Prevalence of obesity in algeria. 19th European Congress of Endocrinology2017. BioScientifica.
- Fain JN (2006)** Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitamins and Hormones* 74: 443-477.
- Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G ,McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars in liver disease*2001. Copyright© 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ..., 017-026.
- Fan JG ,Cao HX (2013)** Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology* 28: 81-87.
- Farrell GC, Van Rooyen D, Gan L ,Chitturi S (2012)** Nash is an inflammatory disorder: Pathogenic, prognostic and therapeutic implications. *Gut and liver* 6: 149.
- Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J ,Paschke R (2003)** Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3t3-l1 adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications* 301: 1045-1050.
- Faust IM, Johnson PR, Stern JS ,Hirsch J (1978)** Diet-induced adipocyte number increase in adult rats: A new model of obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 235: E279.
- Feingold KR ,Grunfeld C 2018. Introduction to lipids and lipoproteins. *Endotext [internet]*. MDText. com, Inc.
- Fernandez-Real JM, Menendez JA, Moreno-Navarrete JM, Blüher M, Vazquez-Martin A, Vázquez MJ, Ortega F, Diéguez C, Frühbeck G ,Ricart W (2010)** Extracellular fatty acid synthase: A possible surrogate biomarker of insulin resistance. *Diabetes* 59: 1506-1511.
- Fernández-Real JM ,Ricart W (2003)** Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocrine Reviews* 24: 278-301.
- Ferrante AW (2013)** Macrophages, fat, and the emergence of immunometabolism. *The Journal of clinical investigation* 123: 4992-4993.
- Ferre P ,Foufelle F (2010)** Hepatic steatosis: A role for de novo lipogenesis and the transcription factor srebp-1c. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12: 83 -92.
- Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, Naaz A, Wong J, Nayer A, Lee J, Goldfine AB, Benoist C ,Shoelson S (2009)** Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory t cells that affect metabolic parameters. *Nature Medicine* 15: 930.
- Field CJ, Ryan EA, Thomson A ,Clandinin MT (1990)** Diet fat composition alters membrane phospholipid composition, insulin binding, and glucose metabolism in adipocytes from control and diabetic animals. *Journal of Biological Chemistry* 265: 11143-11150.
- Finucane OM, Lyons CL, Murphy AM, Reynolds CM, Klingler R, Healy NP, Cooke AA, Coll RC, McAllan L ,Nilaweera KN (2015)** Monounsaturated fatty acid–enriched high-fat diets impede adipose nlrp3 inflammasome–mediated il-1 $\beta$  secretion and insulin resistance despite obesity. *Diabetes* 64: 2116-2128.
- Fiorenza CG, Chou SH ,Mantzoros CS (2011)** Lipodystrophy: Pathophysiology and advances in treatment. *Nature Reviews Endocrinology* 7: 137.

- Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC ,Lima FB (2006)** The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 50: 216-229.
- Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB ,Cupples LA (2007)** Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments. *Circulation* 116: 39-48.
- Fox ES, Thomas P ,Broitman SA (1987)** Comparative studies of endotoxin uptake by isolated rat kupffer and peritoneal cells. *Infection and Immunity* 55: 2962-2966.
- Frayn K, Karpe F, Fielding B, Macdonald I ,Coppack S (2003)** Integrative physiology of human adipose tissue. *International Journal of Obesity* 27: 875.
- Friedman J (2016)** The long road to leptin. *The Journal of clinical investigation* 126: 4727-4734.
- Gadd VL, Skoien R, Powell EE, Fagan KJ, Winterford C, Horsfall L, Irvine K ,Clouston AD (2014)** The portal inflammatory infiltrate and ductular reaction in human nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 59: 1393-1405.
- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo R, Bugianesi E ,Gastaldelli A (2013)** Non-alcoholic fatty liver disease (naflD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 5: 1544-1560.
- Galli C ,Calder PC (2009)** Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: A critical review. *Annals of Nutrition and Metabolism* 55: 123.
- Gao B ,Tsukamoto H (2016)** Inflammation in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease: Friend or foe? *Gastroenterology* 150: 1704-1709.
- Gesta S, Tseng Y-H ,Kahn CR (2007)** Developmental origin of fat: Tracking obesity to its source. *Cell* 131: 242-256.
- Ghazghazi H, Aouadhi C, Riahi L, Maaroufi A ,Hasnaoui B (2014)** Fatty acids composition of tunisian ziziphus lotus l.(desf.) fruits and variation in biological activities between leaf and fruit extracts. *Natural Product Research* 28: 1106-1110.
- Ghedira K (2013)** Zizyphus lotus (l.) desf.(rhamnaceae): Jujubier sauvage. *Phytothérapie* 11: 149-153.
- Gilbertson TA, Liu L, York DA ,Bray GA (1998)** Dietary fat preferences are inversely correlated with peripheral gustatory fatty acid sensitivity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 855: 165-168.
- Goodridge AG. Regulation of the gene for fatty acid synthase. *Federation Proceedings* 1986. 2399-2405.
- Goran MI ,Alderete TL 2012. Targeting adipose tissue inflammation to treat the underlying basis of the metabolic complications of obesity. *Obesity treatment and prevention: New directions*. Karger Publishers.
- Goyal M, Nagori BP ,Sasmal D (2012)** Review on ethnomedicinal uses, pharmacological activity and phytochemical constituents of ziziphus mauritiana (z. Jujuba lam., non mill). *Spatula DD* 2: 107-116.
- Grant RW ,Dixit VD (2015)** Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity* 23: 512-518.
- Grundy SM 2005. Metabolic syndrome scientific statement by the american heart association and the national heart, lung, and blood institute. *Am Heart Assoc*.
- Guilherme A, Virbasius JV, Puri V ,Czech MP (2008)** Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature reviews Molecular cell biology* 9: 367.
- Hajer GR, van Haeften TW ,Visseren FL (2008)** Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European Heart Journal* 29: 2959-2971.
- Hamel FG, Bennett RG, Upward JL ,Duckworth WC (2001)** Insulin inhibits peroxisomal fatty acid oxidation in isolated rat hepatocytes. *Endocrinology* 142: 2702-2706.
- Hammerich L, Heymann F ,Tacke F (2010)** Role of il-17 and th17 cells in liver diseases. *Clinical and Developmental Immunology* 2011.
- Hammiche V ,Maiza K (2006)** Traditional medicine in central sahara: Pharmacopoeia of tassili n'ajjer. *Journal of Ethnopharmacology* 105: 358-367.

- Han L, Shen W-J, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S (2017)** Ppar $\alpha$ : Regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part i: Ppar- $\alpha$ . *Future cardiology* 13: 259-278.
- Harada N, Oda Z, Hara Y, Fujinami K, Okawa M, Ohbuchi K, Yonemoto M, Ikeda Y, Ohwaki K, Aragane K (2007)** Hepatic de novo lipogenesis is present in liver-specific acc1-deficient mice. *Molecular and Cellular Biology* 27: 1881-1888.
- Harano Y, Yasui K, Toyama T, Nakajima T, Mitsuyoshi H, Mimani M, Hirasawa T, Itoh Y, Okanoue T (2006)** Fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  agonist, reduces hepatic steatosis and lipid peroxidation in fatty liver shionogi mice with hereditary fatty liver. *Liver International* 26: 613-620.
- Hariri N, Thibault L (2010)** High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition research reviews* 23: 270-299.
- Harley IT, Stankiewicz TE, Giles DA, Softic S, Flick LM, Cappelletti M, Sheridan R, Xanthakos SA, Steinbrecher KA, Sartor RB (2014)** Il-17 signaling accelerates the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology* 59: 1830-1839.
- Harms M, Seale P (2013)** Brown and beige fat: Development, function and therapeutic potential. *Nature Medicine* 19: 1252.
- Hasegawa H, Tomita H (1986)** Assessment of taste disorders in rats by simultaneous study of the two-bottle preference test and abnormal ingestive behavior. *Auris, Nasus, Larynx* 13: S33-S41.
- Hashimoto T, Cook WS, Qi C, Yeldandi AV, Reddy JK, Rao MS (2000)** Defect in peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ -inducible fatty acid oxidation determines the severity of hepatic steatosis in response to fasting. *Journal of Biological Chemistry* 275: 28918-28928.
- Hassan HA, El-Gharib NE (2015)** Obesity and clinical riskiness relationship: Therapeutic management by dietary antioxidant supplementation—a review. *Applied Biochemistry and Biotechnology* 176: 647-669.
- Hatting M, Tavares CD, Sharabi K, Rines AK, Puigserver P (2018)** Insulin regulation of gluconeogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1411: 21-35.
- Hellerstein MK 2001. No common energy currency: De novo lipogenesis as the road less traveled. Oxford University Press.
- Heymsfield SB, Wadden TA (2017)** Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *New England Journal of Medicine* 376: 254-266.
- Higuchi N, Kato M, Shundo Y, Tajiri H, Tanaka M, Yamashita N, Kohjima M, Kotoh K, Nakamuta M, Takayanagi R (2008)** Liver x receptor in cooperation with srebp-1c is a major lipid synthesis regulator in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Research* 38: 1122-1129.
- Hill DA, Lim H-W, Kim YH, Ho WY, Foong YH, Nelson VL, Nguyen HC, Chegireddy K, Kim J, Habberthuer A (2018)** Distinct macrophage populations direct inflammatory versus physiological changes in adipose tissue. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115: E5096-E5105.
- Hocking SL, Stewart RL, Brandon AE, Suryana E, Stuart E, Baldwin EM, Kolumam GA, Modrusan Z, Junutula JR, Gunton JE (2015)** Subcutaneous fat transplantation alleviates diet-induced glucose intolerance and inflammation in mice. *Diabetologia* 58: 1587-1600.
- Holland WL, Knotts TA, Chavez JA, Wang L-P, Hoehn KL, Summers SA (2007)** Lipid mediators of insulin resistance. *Nutrition Reviews* 65: S39-S46.
- Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, Furukawa S, Tochino Y, Komuro R, Matsuda M (2007)** Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 56: 901-911.
- Hotamisligil GS (2006)** Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444: 860.
- Hotamisligil GS (2017)** Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 542: 177.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM (1995)** Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* 95: 2409-2415.

- Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN ,Spiegelman BM (1994)** Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91: 4854-4858.
- Hotamisligil GS, Shargill NS ,Spiegelman BM (1993)** Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : Direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259: 87-91.
- Hudgins LC, Hellerstein M, Seidman C, Neese R, Diakun J ,Hirsch J (1996)** Human fatty acid synthesis is stimulated by a eucaloric low fat, high carbohydrate diet. *The Journal of clinical investigation* 97: 2081-2091.
- Hudgins LC, Parker TS, Levine DM ,Hellerstein MK (2011)** A dual sugar challenge test for lipogenic sensitivity to dietary fructose. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96: 861-868.
- Hudgins LC, Seidman CE, Diakun J ,Hirsch J (1998)** Human fatty acid synthesis is reduced after the substitution of dietary starch for sugar. *The American journal of clinical nutrition* 67: 631-639.
- Huh JY, Park YJ, Ham M ,Kim JB (2014)** Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Molecules and cells* 37: 365.
- Hussain MM (2014)** Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Current Opinion in Lipidology* 25: 200.
- Ibdah JA, Perlegas P, Zhao Y, Angdisen J, Borgerink H, Shadoan MK, Wagner JD, Matern D, Rinaldo P ,Cline JM (2005)** Mice heterozygous for a defect in mitochondrial trifunctional protein develop hepatic steatosis and insulin resistance. *Gastroenterology* 128: 1381-1390.
- Igarashi M, DeMar JC, Ma K, Chang L, Bell JM ,Rapoport SI (2007)** Upregulated liver conversion of  $\alpha$ -linolenic acid to docosahexaenoic acid in rats on a 15 week n-3 pufa-deficient diet. *Journal of Lipid Research* 48: 152-164.
- Issemann I ,Green S (1990)** Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature* 347: 645.
- Jayarathne S, Kobozev I, Park OH, Oldewage-Theron W, Shen CL ,Moustaid-Moussa N (2017)** Anti-inflammatory and anti-obesity properties of food bioactive components: Effects on adipose tissue. *Preventive nutrition and food science* 22: 251-262.
- Jensen-Urstad AP ,Semenkovich CF (2012)** Fatty acid synthase and liver triglyceride metabolism: Housekeeper or messenger? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1821: 747-753.
- Jernås M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson P-A, Gabrielsson BG, Levin M, Sjögren A, Rudemo M ,Lystig TC (2006)** Separation of human adipocytes by size: Hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *The FASEB Journal* 20: 1540-1542.
- Jump DB (2008)** N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Current opinion in lipidology* 19: 242.
- Jump DB, Clarke SD, Thelen A ,Liimatta M (1994)** Coordinate regulation of glycolytic and lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. *Journal of Lipid Research* 35: 1076-1084.
- Jusot F, Khlaf M, Rochereau T ,Serme C (2008)** Job loss from poor health, smoking and obesity: A national prospective survey in france. *Journal of Epidemiology and Community Health* 62: 332-337.
- Kabon B, Nagele A, Reddy D, Eagon C, Fleshman JW, Sessler DI ,Kurz A (2004)** Obesity decreases perioperative tissue oxygenation. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 100: 274-280.
- Kalupahana NS, Claycombe KJ ,Moustaid-Moussa N (2011)** (n-3) fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: Mechanistic insights. *Advances in nutrition* 2: 304-316.

- Kalupahana NS ,Moustaid-Moussa N (2012)** The adipose tissue renin-angiotensin system and metabolic disorders: A review of molecular mechanisms. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 47: 379-390.
- Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N ,Claycombe KJ (2012)** Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Molecular Aspects of Medicine* 33: 26-34.
- Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K-i, Kitazawa R, Kitazawa S, Miyachi H, Maeda S ,Egashira K (2006)** Mcp-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *The Journal of clinical investigation* 116: 1494-1505.
- Karagianni P ,Talianidis I (2015)** Transcription factor networks regulating hepatic fatty acid metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1851: 2-8.
- Kardong D, Upadhyaya S ,Saikia L (2013)** Screening of phytochemicals, antioxidant and antibacterial activity of crude extract of *pteridium aquilinum* kuh. *journal of pharmacy research* 6: 179-182.
- Karpe F ,Pinnick KE (2015)** Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes. *Nature Reviews Endocrinology* 11: 90.
- KAWAKAMI M, MURASE T, OGAWA H, ISHIBASHI S, MORI N, TAKAKU F ,SHIBATA S (1987)** Human recombinant tnf suppresses lipoprotein lipase activity and stimulates lipolysis in 3t3-l1 cells. *The Journal of Biochemistry* 101: 331-338.
- Kershaw EE ,Flier JS (2004)** Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89: 2548-2556.
- Kersten S (2001)** Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Reports* 2: 282-286.
- Kersten S, Seydoux J, Peters JM, Gonzalez FJ, Desvergne B ,Wahli W (1999)** Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  mediates the adaptive response to fasting. *The Journal of clinical investigation* 103: 1489-1498.
- Kim K-H (1997)** Regulation of mammalian acetyl-coenzyme a carboxylase. *Annual Review of Nutrition* 17: 77-99.
- Kirwan AM, Lenighan YM, O'Reilly ME, McGillicuddy FC ,Roche HM (2017)** Nutritional modulation of metabolic inflammation. *Biochemical Society Transactions* 45: 979-985.
- Klein S ,Jeejeebhoy KN (2002)** The malnourished patient: Nutritional assessment and management. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 7th ed Philadelphia: WB Saunders Co: 265-285.*
- Kliwer S, Forman B, Blumberg B, Ong E, Borgmeyer U, Mangelsdorf D, Umesono K ,Evans R (1994)** Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91: 7355-7359.
- Knight BL, Hebbachi A, Hauton D, Brown A-M, Wiggins D, Patel DD ,Gibbons GF (2005)** A role for ppar $\alpha$  in the control of srebp activity and lipid synthesis in the liver. *Biochemical Journal* 389: 413-421.
- Konrad D (2012)** Visceral fat and metabolic inflammation: The portal theory revisited. *Obesity Reviews* 13: 30-39.
- Kopp H-P, Kopp C, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, Roka R ,Schernthaner G (2003)** Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23: 1042-1047.
- Koster A, Stenholm S, Alley DE, Kim LJ, Simonsick EM, Kanaya AM, Visser M, Houston DK, Nicklas BJ ,Tylavsky FA (2010)** Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity* 18: 2354-2361.
- Koteish A (2001)** Diehl am. Animal models of steatosis *Semin Liver Dis* 21: 89-104.
- Kupffer Cv (1876)** Ueber sternzellen der leber. Briefliche mitteilung an prof. Waldeyer. *Arch Mikr Anat* 12: 535-358.

- Kwok KH, Lam KS ,Xu A (2016)** Heterogeneity of white adipose tissue: Molecular basis and clinical implications. *Experimental and Molecular Medicine* 48: e215.
- Lafontan M ,Viguerie N (2006)** Role of adipokines in the control of energy metabolism: Focus on adiponectin. *Current Opinion in Pharmacology* 6: 580-585.
- Lake JK, Power C ,Cole TJ (1997)** Child to adult body mass index in the 1958 british birth cohort: Associations with parental obesity. *Archives of Disease in Childhood* 77: 376-380.
- Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D ,Sowers J (2013)** Obesity-related hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: A position paper of the obesity society and the american society of hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* 15: 14-33.
- Lanthier N (2015)** Targeting kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Why and how? *World journal of hepatology* 7: 2184.
- Larrey D (2003)** Stéato-hépatite non alcoolique: Histoire naturelle et diagnostic. *Gastroentérologie clinique et biologique* 27: 793-795.
- Lazar MA (2005)** How obesity causes diabetes: Not a tall tale. *Science* 307: 373-375.
- Lee JY, Ye J, Gao Z, Youn HS, Lee WH, Zhao L, Sizemore N ,Hwang DH (2003)** Reciprocal modulation of toll-like receptor-4 signaling pathways involving myd88 and phosphatidylinositol 3-kinase/akt by saturated and polyunsaturated fatty acids. *Journal of Biological Chemistry* 278: 37041-37051.
- Lee YS, Kim J-w, Osborne O, Sasik R, Schenk S, Chen A, Chung H, Murphy A, Watkins SM ,Quehenberger O (2014)** Increased adipocyte o<sub>2</sub> consumption triggers hif-1 $\alpha$ , causing inflammation and insulin resistance in obesity. *Cell* 157: 1339-1352.
- Lee YS, Li P, Huh JY, Hwang IJ, Lu M, Kim JI, Ham M, Talukdar S, Chen A ,Lu WJ (2011)** Inflammation is necessary for long-term but not short-term high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes* 60: 2474-2483.
- Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart J-C ,Staels B (2006)** Sorting out the roles of ppara in energy metabolism and vascular homeostasis. *The Journal of clinical investigation* 116: 571-580.
- Lehrke M ,Lazar MA (2004)** Inflamed about obesity. *Nature Medicine* 10: 126.
- Lelliott C ,Vidal-Puig A (2004)** Lipotoxicity, an imbalance between lipogenesis de novo and fatty acid oxidation. *International Journal of Obesity* 28: S22.
- Leonhardt M ,Langhans W (2004)** Fatty acid oxidation and control of food intake. *Physiology & Behavior* 83: 645-651.
- Levine JA, Jensen MD, Eberhardt NL ,O'brien T (1998)** Adipocyte macrophage colony-stimulating factor is a mediator of adipose tissue growth. *The Journal of clinical investigation* 101: 1557-1564.
- Li S, Brown MS ,Goldstein JL (2010)** Bifurcation of insulin signaling pathway in rat liver: Mtorc1 required for stimulation of lipogenesis, but not inhibition of gluconeogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107: 3441-3446.
- Lindén D, Alsterholm M, Wennbo H ,Oscarsson J (2001)** Ppara deficiency increases secretion and serum levels of apolipoprotein b-containing lipoproteins. *Journal of Lipid Research* 42: 1831-1840.
- Little TJ ,Feinle-Bisset C (2011)** Effects of dietary fat on appetite and energy intake in health and obesity—oral and gastrointestinal sensory contributions. *Physiology & Behavior* 104: 613-620.
- Liu D, Archer N, Duesing K, Hannan G ,Keast R (2016)** Mechanism of fat taste perception: Association with diet and obesity. *Progress in Lipid Research* 63: 41-49.
- Liu Y, Jiang L, Sun C, Ireland N, Shah YM, Liu Y ,Rui L (2018)** Insulin/snail1 axis ameliorates fatty liver disease by epigenetically suppressing lipogenesis. *Nature Communications* 9: 2751.
- Lobstein T ,Jackson R (2016)** Planning for the worst: Estimates of obesity and comorbidities in school-age children in 2025. *Pediatric obesity* 11: 321-325.
- Lodhi IJ, Wei X ,Semenkovich CF (2011)** Lipoexpediency: De novo lipogenesis as a metabolic signal transmitter. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 22: 1-8.

- Luedde T, Kaplowitz N ,Schwabe RF (2014)** Cell death and cell death responses in liver disease: Mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology* 147: 765-783. e764.
- Lumeng CN, Bodzin JL ,Saltiel AR (2007)** Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of clinical investigation* 117: 175-184.
- Magnusson I, Rothman D, Katz L, Shulman R ,Shulman G (1992)** Increased rate of gluconeogenesis in type ii diabetes mellitus. A <sup>13</sup>c nuclear magnetic resonance study. *The Journal of clinical investigation* 90: 1323-1327.
- Maier T, Leibundgut M ,Ban N (2008)** The crystal structure of a mammalian fatty acid synthase. *Science* 321: 1315-1322.
- Malaguarnera M, Di Rosa M, Nicoletti F ,Malaguarnera L (2009)** Molecular mechanisms involved in nafld progression. *Journal of molecular medicine* 87: 679.
- Marchesini G ,Forlani G (2002)** Nash: From liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. *Hepatology* 35: 497-499.
- Marí M, Caballero F, Colell A, Morales A, Caballeria J, Fernandez A, Enrich C, Fernandez-Checa JC ,García-Ruiz C (2006)** Mitochondrial free cholesterol loading sensitizes to tnf-and fas-mediated steatohepatitis. *Cell Metabolism* 4: 185-198.
- Marques-Lopes I, Ansorena D, Astiasaran I, Forga L ,Martínez JA (2001)** Postprandial de novo lipogenesis and metabolic changes induced by a high-carbohydrate, low-fat meal in lean and overweight men. *The American Journal of Clinical Nutrition* 73: 253-261.
- Marra F ,Bertolani C (2009)** Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 50: 957-969.
- Martin MU ,Wesche H (2002)** Summary and comparison of the signaling mechanisms of the toll/interleukin-1 receptor family. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1592: 265-280.
- Masoodi M, Kuda O, Rossmeisl M, Flachs P ,Kopecky J (2015)** Lipid signaling in adipose tissue: Connecting inflammation & metabolism. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1851: 503-518.
- Massillon D, Barzilai N, Chen W, Hu M ,Rossetti L (1996)** Glucose regulates in vivo glucose-6-phosphatase gene expression in the liver of diabetic rats. *Journal of Biological Chemistry* 271: 9871-9874.
- Mathis D (2013)** Immunological goings-on in visceral adipose tissue. *Cell Metabolism* 17: 851-859.
- Matsumoto M, Han S, Kitamura T ,Accili D (2006)** Dual role of transcription factor foxo1 in controlling hepatic insulin sensitivity and lipid metabolism. *Journal of Clinical Investigation* 116: 2464-2472.
- Matsumoto M, Poci A, Rossetti L, DePinho RA ,Accili D (2007)** Impaired regulation of hepatic glucose production in mice lacking the forkhead transcription factor foxo1 in liver. *Cell metabolism* 6: 208-216.
- McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM ,Roche HM (2013)** Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: Insights into the emerging role of nutritional strategies. *Frontiers in endocrinology* 4: 52.
- McGarry J ,Foster D (1980)** Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annual review of biochemistry* 49: 395-420.
- McGarry JD ,Foster DW (1977)** Hormonal control of ketogenesis: Biochemical considerations. *Archives of internal medicine* 137: 495-501.
- McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L ,Engleman E (2017)** Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *The Journal of clinical investigation* 127: 5-13.
- Medzhitov R ,Janeway Jr C (2000)** Innate immunity. *New England Journal of Medicine* 343: 338-344.
- Meydani M ,Hasan ST (2010)** Dietary polyphenols and obesity. *Nutrients* 2: 737-751.
- Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, Masciana R, Forgione A, Gabrieli ML ,Perotti G (2009)** Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 49: 1877-1887.

- Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, Endo M, Tsuji K, Minami M, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T (2009)** Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Research* 39: 366-373.
- Miura K, Kodama Y, Inokuchi S, Schnabl B, Aoyama T, Ohnishi H, Olefsky JM, Brenner DA, Seki E (2010)** Toll-like receptor 9 promotes steatohepatitis by induction of interleukin-1 $\beta$  in mice. *Gastroenterology* 139: 323-334. e327.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz D, Miles J, Yudkin J, Klein S, Coppock S (1997)** Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82: 4196-4200.
- Montagner A, Polizzi A, Fouché E, Ducheix S, Lippi Y, Lasserre F, Barquissau V, Régnier M, Lukowicz C, Benhamed F (2016)** Liver ppara is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against nafld. *Gut* 65: 1202-1214.
- Moore J, Gunn P, Fielding B (2014)** The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 6: 5679-5703.
- Moore M, Cherrington A, Cline G, Pagliassotti M, Jones E, Neal D, Badet C, Shulman G (1991)** Sources of carbon for hepatic glycogen synthesis in the conscious dog. *The Journal of clinical investigation* 88: 578-587.
- Moore MC, Coate KC, Winnick JJ, An Z, Cherrington AD (2012)** Regulation of hepatic glucose uptake and storage in vivo. *Advances in nutrition* 3: 286-294.
- More VR, Campos CR, Evans RA, Oliver KD, Chan GN, Miller DS, Cannon RE (2017)** Ppar- $\alpha$ , a lipid-sensing transcription factor, regulates blood-brain barrier efflux transporter expression. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 37: 1199-1212.
- Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM 2017. Adipocyte differentiation. *Adipose tissue biology*. Springer.
- Mori T, Kondo H, Hase T, Murase T (2011)** Dietary phospholipids ameliorate fructose-induced hepatic lipid and metabolic abnormalities in rats. *The Journal of nutrition* 141: 2003-2009.
- Mouni S, Leila H, Mohamed A (2012)** Study of the glucidic fraction of celtis australis l, crataegus azarolus l, crataegus monogyna jacq., elaeagnus angustifolia l. And zizyphus lotus l. Fruits. World Academy of Science, Engineering and Technology, International Journal of Biological, Biomolecular, Agricultural, Food and Biotechnological Engineering 6: 1003-1006.
- Mraz M, Haluzik M (2014)** The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *Journal of Endocrinology* 222: R113-R127.
- Munday MR, Hemingway CJ (1999)** The regulation of acetyl-coa carboxylase--a potential target for the action of hypolipidemic agents. *Advances in Enzyme Regulation* 39: 205-234.
- Musso G, Gambino R, Cassader M (2009)** Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (nafld). *Progress in Lipid Research* 48: 1-26.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G (2011)** Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (nafld) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine* 43: 617-649.
- Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B (2007)** Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 293: E444-E452.
- Neuschwander-Tetri BA (2010)** Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 52: 774-788.
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH (2003)** Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an aasld single topic conference. *Hepatology* 37: 1202-1219.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF (2014)** Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *The lancet* 384: 766-781.

- Nguyen P, Leray V, Diez M, Serisier S, Bloc'h JL, Siliart B, Dumon H (2008)** Liver lipid metabolism. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 92: 272-283.
- O'rourke R, White A, Metcalf M, Olivas A, Mitra P, Larison W, Cheang E, Varlamov O, Corless C, Roberts C (2011)** Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. *Diabetologia* 54: 1480-1490.
- Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F (2014)** The concept of normal weight obesity. *Progress in Cardiovascular Diseases* 56: 426-433.
- Oppert J (2004)** Activité physique, sédentarité et gain de poids. *Sciences des aliments* 24: 115-120.
- Organization WH 2003. Who/fao release independent expert report on diet and chronic disease. *Who/fao release independent expert report on diet and chronic disease*.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K (2011)** Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews immunology* 11: 85.
- Pagialunga S, Dehn CA (2016)** Clinical assessment of hepatic de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids in health and disease* 15: 159.
- Palmer BF, Clegg DJ (2015)** The sexual dimorphism of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* 402: 113-119.
- Panchal SK, Bhaswant M, Brown L (2014)** Obesity and metabolic syndrome. In *Vivo Models for Drug Discovery*: 333-348.
- Pandey KB, Rizvi SI (2009)** Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2: 270-278.
- Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, Albarado DC, Hymel DT, Roan LE, Rood JC, Burk DH, Smith SR (2009)** Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: Evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes* 58: 718-725.
- Patel Y, Gifford E, Glass L, McNeil R, Turner M, Han B, Provenzale D, Choi S, Moylan C, Hunt C (2018)** Risk factors for biopsy-proven advanced non-alcoholic fatty liver disease in the veterans health administration. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 47: 268-278.
- Pawlak M, Lefebvre P, Staels B (2015)** Molecular mechanism of ppar $\alpha$  action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 62: 720-733.
- Pedra JH, Cassel SL, Sutterwala FS (2009)** Sensing pathogens and danger signals by the inflammasome. *Current opinion in immunology* 21: 10-16.
- Pellegrinelli V, Carobbio S, Vidal-Puig A (2016)** Adipose tissue plasticity: How fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia* 59: 1075-1088.
- Permana PA, Menge C, Reaven PD (2006)** Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 341: 507-514.
- Peverill W, Powell L, Skoien R (2014)** Evolving concepts in the pathogenesis of nash: Beyond steatosis and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences* 15: 8591-8638.
- Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm EB (2003)** Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obesity Research* 11: 1055-1064.
- Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK (2005)** Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes* 54: 2939-2945.
- Postic C, Girard J (2008)** Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: Lessons from genetically engineered mice. *The Journal of clinical investigation* 118: 829-838.
- Poutier A, Ung C, Delhumeau S, Hamidi Y, Salle A (2017)** L'obésité, une problématique de santé publique. *Actualités Pharmaceutiques* 56: 20-24.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM (2001)** C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286: 327-334.

- Prentice A ,Jebb S (2004)** Energy intake/physical activity interactions in the homeostasis of body weight regulation. *Nutrition Reviews* 62: S98-S104.
- Proença AR, Sertié RAL, Oliveira A, Campaa A, Caminhotto R, Chimin P ,Lima FB (2014)** New concepts in white adipose tissue physiology. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 47: 192-205.
- Raff EJ, Kakati D, Bloomer JR, Shoreibah M, Rasheed K ,Singal AK (2015)** Diabetes mellitus predicts occurrence of cirrhosis and hepatocellular cancer in alcoholic liver and non-alcoholic fatty liver diseases. *Journal of clinical and translational hepatology* 3: 9.
- Rains JL ,Jain SK (2011)** Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine* 50: 567-575.
- Randle P, Garland P, Hales C ,Newsholme E (1963)** The glucose fatty-acid cycle its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet* 281: 785-789.
- Rausch M, Weisberg S, Vardhana P ,Tortoriello D (2008)** Obesity in c57bl/6j mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic t-cell infiltration. *International Journal of Obesity* 32: 451.
- Reddy JK ,Hashimoto T (2001)** Peroxisomal  $\beta$ -oxidation and peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ : An adaptive metabolic system. *Annual Review of Nutrition* 21: 193-230.
- Reddy JK ,Sambasiva Rao M (2006)** Lipid metabolism and liver inflammation. Ii. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 290: G852-G858.
- Reilly SM ,Saltiel AR (2017)** Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nature Reviews Endocrinology* 13: 633.
- Reynolds K ,He J (2005)** Epidemiology of the metabolic syndrome. *The American journal of the medical sciences* 330: 273-279.
- Rezazadeh A, Yazdanparast R ,Molaei M (2012)** Amelioration of diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in rats by mn-salen complexes via reduction of oxidative stress. *Journal of Biomedical Science* 19: 26.
- Richard D ,Picard F (2011)** Brown fat biology and thermogenesis. *Frontiers in Bioscience* 16: 1233-1260.
- Rizza RA (2010)** Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: Implications for therapy. *Diabetes* 59: 2697-2707.
- Roberts CK ,Barnard RJ (2005)** Effects of exercise and diet on chronic disease. *Journal of Applied Physiology* 98: 3-30.
- Roberts R, Hodson L, Dennis A, Neville M, Humphreys S, Harnden K, Micklem K ,Frayn K (2009)** Markers of de novo lipogenesis in adipose tissue: Associations with small adipocytes and insulin sensitivity in humans. *Diabetologia* 52: 882.
- Roden M ,Bernroider E (2003)** Hepatic glucose metabolism in humans—its role in health and disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 17: 365-383.
- Rodriguez-Ramiro I, Vauzour D ,Minihane A (2016)** Polyphenols and non-alcoholic fatty liver disease: Impact and mechanisms. *Proceedings of the Nutrition Society* 75: 47-60.
- Rogero M ,Calder P (2018)** Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients* 10: 432.
- Romacho T, Elsen M, Röhrborn D ,Eckel J (2014)** Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiologica* 210: 733-753.
- Roth CL, Kratz M, Ralston MM ,Reinehr T (2011)** Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children. *Metabolism* 60: 445-452.
- Ruan H ,Lodish HF (2003)** Insulin resistance in adipose tissue: Direct and indirect effects of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Cytokine & Growth Factor Reviews* 14: 447-455.

- Russo GL, Vastolo V, Ciccarelli M, Albano L, Macchia PE, Ungaro P (2017)** Dietary polyphenols and chromatin remodeling. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57: 2589-2599.
- Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE (2015)** The cell biology of fat expansion. *Journal of Cell Biology* 208: 501-512.
- Sabzghabae AM, Khayam I, Kelishadi R, Ghannadi A, Soltani R, Badri S, Shirani S (2013)** Effect of *zizyphus jujuba* fruits on dyslipidemia in obese adolescents: A triple-masked randomized controlled clinical trial. *Medical Archives* 67: 156-159.
- Saetang J, Sangkhathat S (2018)** Role of innate lymphoid cells in obesity and metabolic disease. *Molecular medicine reports* 17: 1403-1412.
- Safari Z, Gérard P (2019)** The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (naflD). *Cellular and Molecular Life Sciences* 76: 1541-1558.
- Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamäki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, Vanninen E, Laakso M (2004)** Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. *Circulation* 110: 3842-3848.
- Saltiel AR, Olefsky JM (2017)** Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of clinical investigation* 127: 1-4.
- Saltzman ET, Palacios T, Thomsen M, Vitetta L (2018)** Intestinal microbiome shifts, dysbiosis, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in microbiology* 9: 61.
- Sambasiva Rao M, Reddy JK (2004)** Ppara in the pathogenesis of fatty liver disease. *Hepatology* 40: 783-786.
- Samuel VT, Choi CS, Phillips TG, Romanelli AJ, Geisler JG, Bhanot S, McKay R, Monia B, Shutter JR, Lindberg RA (2006)** Targeting foxo1 in mice using antisense oligonucleotide improves hepatic and peripheral insulin action. *Diabetes* 55: 2042-2050.
- Savage DB (2009)** Mouse models of inherited lipodystrophy. *Disease Models and Mechanisms* 2: 554-562.
- Sbarbati A, Accorsi D, Benati D, Marchetti L, Orsini G, Rigotti G, Panettiere P (2010)** Subcutaneous adipose tissue classification. *European journal of histochemistry: EJH* 54.
- Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M (2005)** Polyphenols: Antioxidants and beyond. *The American journal of clinical nutrition* 81: 215S-217S.
- Schadinger SE, Bucher NL, Schreiber BM, Farmer SR (2005)** Ppar $\gamma$ 2 regulates lipogenesis and lipid accumulation in steatotic hepatocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 288: E1195-E1205.
- Schleinitz D, Klötting N, Körner A, Berndt J, Reichenbächer M, Tönjes A, Ruschke K, Böttcher Y, Dietrich K, Enigk B (2010)** Effect of genetic variation in the human fatty acid synthase gene (fasn) on obesity and fat depot-specific mRNA expression. *Obesity* 18: 1218-1225.
- Schwarz J-M, Clearfield M, Mulligan K (2017)** Conversion of sugar to fat: Is hepatic de novo lipogenesis leading to metabolic syndrome and associated chronic diseases. *J Am Osteopath Assoc* 117: 520-527.
- Schwarz J-M, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K (2003)** Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *The American journal of clinical nutrition* 77: 43-50.
- Schwarz J-M, Neese RA, Turner S, Dare D, Hellerstein MK (1995)** Short-term alterations in carbohydrate energy intake in humans. Striking effects on hepatic glucose production, de novo lipogenesis, lipolysis, and whole-body fuel selection. *The Journal of clinical investigation* 96: 2735-2743.
- Schwarz J, Neese R, Basinger A, Hellerstein M. Effect of oral fructose on lipolysis-fat oxidation, fractional and absolute de novo lipogenesis (dnl) using mass isotopomer

- distribution analysis (mida). *FASEB Journal* 1993. FEDERATION AMER SOC EXP BIOL 9650 ROCKVILLE PIKE, BETHESDA, MD 20814-3998, A867-A867.
- Schwarz J, Neese R, Turner S, Nguyen C, Hellerstein M. Effect of fructose ingestion on glucose-production (gp) and de-novo lipogenesis (dnl) in normal and hyperinsulinemic obese humans. *Diabetes* 1994. AMER DIABETES ASSOC 1660 DUKE ST, ALEXANDRIA, VA 22314, A52-A52.
- Seki E, Schwabe RF (2015)** Hepatic inflammation and fibrosis: Functional links and key pathways. *Hepatology* 61: 1066-1079.
- Sekine K, Chen YR, Kojima N, Ogata K, Fukamizu A, Miyajima A (2007)** Foxo1 links insulin signaling to c/ebp $\alpha$  and regulates gluconeogenesis during liver development. *The EMBO journal* 26: 3607-3615.
- Semenkovich CF (1997)** Regulation of fatty acid synthase (fas). *Progress in Lipid Research* 36: 43-53.
- Serhan CN (2014)** Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 510: 92.
- Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K (2000)** Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2–nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *Journal of Experimental Medicine* 192: 1197-1204.
- Sethi JK, Vidal-Puig AJ (2007)** Thematic review series: Adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *Journal of Lipid Research* 48: 1253-1262.
- Shapiro H, Pecht T, Shaco-Levy R, Harman-Boehm I, Kirshtein B, Kuperman Y, Chen A, Blüher M, Shai I, Rudich A (2013)** Adipose tissue foam cells are present in human obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98: 1173-1181.
- Shen L-L, Liu H, Gan L, Lu L, Zhang Q, Li L, He F, Jiang Y (2011)** Effects of farnesoid x receptor on the expression of the fatty acid synthetase and hepatic lipase. *Molecular biology reports* 38: 553-559.
- Sikaris KA (2004)** The clinical biochemistry of obesity. *The Clinical Biochemist Reviews* 25: 165.
- Simopoulos AP, DiNicolantonio JJ 2016. The importance of a balanced  $\omega$ -6 to  $\omega$ -3 ratio in the prevention and management of obesity. *Archives of Disease in childhood*.
- Siriwardhana N, Kalupahana NS, Cekanova M, LeMieux M, Greer B, Moustaid-Moussa N (2013)** Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds. *The Journal of nutritional biochemistry* 24: 613-623.
- Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H (2007)** Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92: 1023-1033.
- Smedsrød B, Pertoft H, Gustafson S, Laurent T (1990)** Scavenger functions of the liver endothelial cell. *Biochemical Journal* 266: 313.
- Smith S, Tsai S-C (2007)** The type i fatty acid and polyketide synthases: A tale of two megasynthases. *Natural Product Reports* 24: 1041-1072.
- Snodgrass RG, Boß M, Zezina E, Weigert A, Dehne N, Fleming I, Brüne B, Namgaladze D (2016)** Hypoxia potentiates palmitate-induced pro-inflammatory activation of primary human macrophages. *Journal of Biological Chemistry* 291: 413-424.
- Softic S, Cohen DE, Kahn CR (2016)** Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences* 61: 1282-1293.
- Solinas G, Vilcu C, Neels JG, Bandyopadhyay GK, Luo J-L, Naugler W, Grivennikov S, Wynshaw-Boris A, Scadeng M, Olefsky JM (2007)** Jnk1 in hematopoietically derived cells contributes to diet-induced inflammation and insulin resistance without affecting obesity. *Cell metabolism* 6: 386-397.
- Song MJ, Kim KH, Yoon JM, Kim JB (2006)** Activation of toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 346: 739-745.
- Souza-Mello V (2015)** Peroxisome proliferator-activated receptors as targets to treat non-alcoholic fatty liver disease. *World journal of hepatology* 7: 1012.

- Spiegelman BM ,Flier JS (2001)** Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 104: 531-543.
- Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H ,Pfeiffer AF (2003)** Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: Results of the prospective population-based european prospective investigation into cancer and nutrition (epic)-potsdam study. *Diabetes* 52: 812-817.
- Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, Baron M, Lucas A, Tailleux A ,Hum DW (2013)** Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha/\delta$  agonist, gft505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 58: 1941-1952.
- Starley BQ, Calcagno CJ ,Harrison SA (2010)** Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: A weighty connection. *Hepatology* 51: 1820-1832.
- Steffen ML, Harrison WR ,Elder FF (1999)** Expression of the rat liver carnitine palmitoyltransferase i (cpt- $\alpha$ ) gene is regulated by spl and nuclear factor  $\gamma$ : Chromosomal localization and promoter characterization. *Biochemical Journal* 340: 425-432.
- Stephens JM ,Pekala P (1991)** Transcriptional repression of the glut4 and c/ebp genes in 3t3-l1 adipocytes by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Journal of Biological Chemistry* 266: 21839-21845.
- Stewart JE, Seimon RV, Otto B, Keast RS, Clifton PM ,Feinle-Bisset C (2011)** Marked differences in gustatory and gastrointestinal sensitivity to oleic acid between lean and obese men. *The American journal of clinical nutrition* 93: 703-711.
- Stojavljević S, Palčić MG, Jukić LV, Duvnjak LS ,Duvnjak M (2014)** Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology: WJG* 20: 18070.
- Stolarczyk E (2017)** Adipose tissue inflammation in obesity: A metabolic or immune response? *Current Opinion in Pharmacology* 37: 35-40.
- Strable MS ,Ntambi JM (2010)** Genetic control of de novo lipogenesis: Role in diet-induced obesity. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 45: 199-214.
- Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, Perfield JW, DeFuria J, Jick Z, Greenberg AS ,Obin MS (2007)** Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes* 56: 2910-2918.
- Suganami T, Nishida J ,Ogawa Y (2005)** A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: Role of free fatty acids and tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25: 2062-2068.
- Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, Itoh M, Yuan X, Mizuarai S, Kotani H, Yamaoka S, Miyake K ,Aoe S (2007)** Role of the toll-like receptor 4/nf- $\kappa$ b pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 27: 84-91.
- Sun K, Tordjman J, Clément K ,Scherer PE (2013)** Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metabolism* 18: 470-477.
- Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML ,Gortmaker SL (2011)** The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *The Lancet* 378: 804-814.
- Takeuchi O ,Akira S (2010)** Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140: 805-820.
- Talukdar S, Bandyopadhyay G, Li D, Xu J, McNelis J, Lu M, Li P, Yan Q, Zhu Y ,Ofrecio J (2012)** Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nature Medicine* 18: 1407.
- Tanaka T, Masuzaki H ,Nakao K (2005)** Role of ppar $\alpha$  in the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine* 63: 700-706.
- Tangney CC ,Rasmussen HE (2013)** Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. *Current Atherosclerosis Reports* 15: 324.

- Tarantino G ,Caputi A (2011)** Jnks, insulin resistance and inflammation: A possible link between nafld and coronary artery disease. *World journal of gastroenterology: WJG* 17: 3785.
- Tchernof A ,Després J-P (2013)** Pathophysiology of human visceral obesity: An update. *Physiological Reviews* 93: 359-404.
- Tian F, Wang J, Sun H, Yang J, Wang P, Wan S, Gao X, Zhang L, Li J ,Wang X (2018)** N-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis via the ppar- $\alpha$ /cpt-1 $\alpha$  pathway in a mouse model of parenteral nutrition. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 501: 974-981.
- Tiggelman AM, Boers W, Linthorst C, Sala M ,Chamuleau RA (1995)** Collagen synthesis by human liver (myo) fibroblasts in culture: Evidence fora regulatory role of il-1 $\beta$ , il-4, tgfb $\beta$  and ifn gamma. *Journal of Hepatology* 23: 307-317.
- Tilg H ,Moschen AR (2010)** Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 52: 1836-1846.
- Timlin MT ,Parks EJ (2005)** Temporal pattern of de novo lipogenesis in the postprandial state in healthy men. *The American journal of clinical nutrition* 81: 35-42.
- Tjepkema M (2006)** Obésité chez les adultes. *Rapports sur la santé* 17: 9-26.
- Tran TT ,Kahn CR (2010)** Transplantation of adipose tissue and stem cells: Role in metabolism and disease. *Nature Reviews Endocrinology* 6: 195.
- Tran TT, Yamamoto Y, Gesta S ,Kahn CR (2008)** Beneficial effects of subcutaneous fat transplantation on metabolism. *Cell Metabolism* 7: 410-420.
- Trauner M, Arrese M ,Wagner M (2010)** Fatty liver and lipotoxicity. *Biochimica et biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell biology of lipids* 1801: 299-310.
- Trayhurn P (2013)** Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiological Reviews* 93: 1-21.
- Trayhurn P ,Beattie JH (2001)** Physiological role of adipose tissue: White adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of the Nutrition Society* 60: 329-339.
- Trayhurn P ,Wood IS (2004)** Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition* 92: 347-355.
- Trinh KY, O'Doherty RM, Anderson P, Lange AJ ,Newgard CB (1998)** Perturbation of fuel homeostasis caused by overexpression of the glucose-6-phosphatase catalytic subunit in liver of normal rats. *Journal of Biological Chemistry* 273: 31615-31620.
- Tsai AG, Williamson DF ,Glick HA (2011)** Direct medical cost of overweight and obesity in the USA: A quantitative systematic review. *Obesity Reviews* 12: 50-61.
- Valenti L, Rametta R, Dongiovanni P, Maggioni M, Fracanzani AL, Zappa M, Lattuada E, Roviario G ,Fargion S (2008)** Increased expression and activity of the transcription factor foxo1 in nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes* 57: 1355-1362.
- Valenzuela R, Echeverria F, Ortiz M, Rincón-Cervera MÁ, Espinosa A, Hernandez-Rodas MC, Illesca P, Valenzuela A ,Videla LA (2017)** Hydroxytyrosol prevents reduction in liver activity of  $\delta$ -5 and  $\delta$ -6 desaturases, oxidative stress, and depletion in long chain polyunsaturated fatty acid content in different tissues of high-fat diet fed mice. *Lipids in Health and Disease* 16: 64.
- van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P ,Teule GJ (2009)** Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *New England Journal of Medicine* 360: 1500-1508.
- Van Rooyen DM, Larter CZ, Haigh WG, Yeh MM, Ioannou G, Kuver R, Lee SP, Teoh NC ,Farrell GC (2011)** Hepatic free cholesterol accumulates in obese, diabetic mice and causes nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 141: 1393-1403. e1395.
- Van Schaftingen E ,Gerin I (2002)** The glucose-6-phosphatase system. *Biochemical Journal* 362: 513-532.
- Vandanmagsar B, Youm Y-H, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, Ravussin E, Stephens JM ,Dixit VD (2011)** The nlrp3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature medicine* 17: 179.
- Vandevijvere S, Chow CC, Hall KD, Umali E ,Swinburn BA (2015)** Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: A global analysis. *Bulletin of the World Health Organization* 93: 446-456.

- Vanltallie TB (1998)** Waist circumference: A useful index in clinical care and health promotion. *Nutrition Reviews* 56: 300-302.
- Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H ,Svegliati-Baroni G (2010)** From the metabolic syndrome to nafld or vice versa? *Digestive and Liver Disease* 42: 320-330.
- Vázquez-Vela MEF, Torres N ,Tovar AR (2008)** White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Archives of Medical Research* 39: 715-728.
- Verboven K, Wouters K, Gaens K, Hansen D, Bijnen M, Wetzels S, Stehouwer C, Goossens G, Schalkwijk C ,Blaak E (2018)** Abdominal subcutaneous and visceral adipocyte size, lipolysis and inflammation relate to insulin resistance in male obese humans. *Scientific reports* 8: 4677.
- Vernon G, Baranova A ,Younossi Z (2011)** Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non- alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 34: 274-285.
- Virtue S ,Vidal-Puig A (2010)** Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome—an allostatic perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1801: 338-349.
- Wahida B, Abderrahman B ,Nabil C (2007)** Antiulcerogenic activity of zizyphus lotus (L.) extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 112: 228-231.
- Waki H ,Tontonoz P (2007)** Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2: 31-56.
- Wakil SJ ,Abu-Elheiga LA (2009)** Fatty acid metabolism: Target for metabolic syndrome. *Journal of Lipid Research* 50: S138-S143.
- Wang P, Mariman E, Renes J ,Keijer J (2008)** The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *Journal of Cellular Physiology* 216: 3-13.
- Wang QA, Tao C, Gupta RK ,Scherer PE (2013)** Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nature Medicine* 19: 1338.
- Wang Y-X (2010)** Ppars: Diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases. *Cell Research* 20: 124.
- Wang Z, Yuan D, Duan Y, Li S ,Hou S (2018)** Key factors involved in obesity development. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 23: 267-274.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL ,Ferrante AW (2003)** Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* 112: 1796-1808.
- Wentworth JM, Naselli G, Brown WA, Doyle L, Phipson B, Smyth GK, Wabitsch M, O'Brien PE ,Harrison LC (2010)** Pro-inflammatory cd11c+ cd206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. *Diabetes* 59: 1648-1656.
- Wieser V, Moschen AR ,Tilg H (2013)** Inflammation, cytokines and insulin resistance: A clinical perspective. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 61: 119-125.
- Wiklund P, Toss F, Weinehall L, Hallmans G, Franks PW, Nordstrom A ,Nordstrom P (2008)** Abdominal and gynoid fat mass are associated with cardiovascular risk factors in men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93: 4360-4366.
- Willcox JK, Ash SL ,Catignani GL (2004)** Antioxidants and prevention of chronic disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 44: 275-295.
- Witkowski A, Joshi AK ,Smith S (2007)** Coupling of the de novo fatty acid biosynthesis and lipoylation pathways in mammalian mitochondria. *Journal of Biological Chemistry* 282: 14178-14185.
- Wouters K, van Gorp PJ, Bieghs V, Gijbels MJ, Duimel H, Lütjohann D, Kerksiek A, van Kruchten R, Maeda N ,Staels B (2008)** Dietary cholesterol, rather than liver steatosis, leads to hepatic inflammation in hyperlipidemic mouse models of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 48: 474-486.

- Wree A, Kahraman A, Gerken G, Canbay A (2011)** Obesity affects the liver—the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion* 83: 124-133.
- Wree A, McGeough MD, Peña CA, Schlattjan M, Li H, Inzaugarat ME, Messer K, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE (2014)** Nlrp3 inflammasome activation is required for fibrosis development in nafld. *Journal of Molecular Medicine* 92: 1069-1082.
- Wronska A, Kmiec Z (2012)** Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiologica* 205: 194-208.
- Wynn TA, Barron L. Macrophages: Master regulators of inflammation and fibrosis. *Seminars in Liver Disease* 2010. © Thieme Medical Publishers, 245-257.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA (2003)** Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* 112: 1821-1830.
- Xu P, Wang H, Kayoumu A, Wang M, Huang W, Liu G (2015)** Diet rich in docosahexaenoic acid/eicosapentaenoic acid robustly ameliorates hepatic steatosis and insulin resistance in seipin deficient lipodystrophy mice. *Nutrition and Metabolism* 12: 58.
- Xu X, Grijalva A, Skowronski A, van Eijk M, Serlie MJ, Ferrante Jr AW (2013)** Obesity activates a program of lysosomal-dependent lipid metabolism in adipose tissue macrophages independently of classic activation. *Cell Metabolism* 18: 816-830.
- Yao K, Duan Y, Li F, Tan B, Hou Y, Wu G, Yin Y (2016)** Leucine in obesity: Therapeutic prospects. *Trends in Pharmacological Sciences* 37: 714-727.
- Ye J (2013)** Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of medicine* 7: 14-24.
- Yilmaz M, Claiborn KC, Hotamisligil GS (2016)** De novo lipogenesis products and endogenous lipokines. *Diabetes* 65: 1800-1807.
- Yilmaz Y (2012)** Is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 36: 815-823.
- Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, Henry L, Stepanova M, Younossi Y, Racila A, Hunt S, Beckerman R (2016a)** The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the united states and europe. *Hepatology* 64: 1577-1586.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M (2016b)** Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64: 73-84.
- Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V (2000)** Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 148: 209-214.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L (2005)** Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: A case-control study. *The Lancet* 366: 1640-1649.
- Zámbó V, Simon-Szabó L, Szelényi P, Kereszturi É, Bánhegyi G, Csala M (2013)** Lipotoxicity in the liver. *World journal of hepatology* 5: 550.
- Zandoná M, Sangalli C, Campagnolo PdB, Vitolo M, Almeida S, Mattevi V (2017)** Validation of obesity susceptibility loci identified by genome-wide association studies in early childhood in south brazilian children. *Pediatric obesity* 12: 85-92.
- Zhang D, Liu Z-X, Choi CS, Tian L, Kibbey R, Dong J, Cline GW, Wood PA, Shulman GI (2007)** Mitochondrial dysfunction due to long-chain acyl-coa dehydrogenase deficiency causes hepatic steatosis and hepatic insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104: 17075-17080.
- Zhang H, Tsao R (2016)** Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science* 8: 33-42.
- Zhang XJ, Zhou LH, Ban X, Liu DX, Jiang W, Liu XM (2011)** Decreased expression of cd36 in circumvallate taste buds of high-fat diet induced obese rats. *Acta Histochemica* 113: 663-667.





## *Zizyphus lotus* L. fruit attenuates obesity-associated alterations: *in vivo* mechanisms

Meryem Berrichi, Chahid Benammar, Babar Murtaza, Aziz Hichami, Meriem Belarbi & Naim Akhtar Khan

To cite this article: Meryem Berrichi, Chahid Benammar, Babar Murtaza, Aziz Hichami, Meriem Belarbi & Naim Akhtar Khan (2019): *Zizyphus lotus* L. fruit attenuates obesity-associated alterations: *in vivo* mechanisms, Archives of Physiology and Biochemistry, DOI: 10.1080/13813455.2019.1621349

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1621349>



Published online: 01 Jun 2019.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 2



View Crossmark data [↗](#)

## *Zizyphus lotus* L. fruit attenuates obesity-associated alterations: *in vivo* mechanisms

Meryem Berrichi<sup>a,b</sup>, Chahid Benammar<sup>b</sup>, Babar Murtaza<sup>a</sup>, Aziz Hichami<sup>a</sup>, Meriem Belarbi<sup>b</sup> and Naim Akhtar Khan<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Physiologie de la Nutrition & Toxicologie (NUTox), UMR U1231 INSERM/Université de Bourgogne-Franche Comté (UBFC)/Agro-Sup, Dijon, France; <sup>b</sup>Département de Biologie, Laboratoire des Produits Naturels (LAPRONA), Université Aboubekr Belkaid, Tlemcen, Algeria

### ABSTRACT

**Context:** *Zizyphus lotus* L., ZL is a Mediterranean plant and widely consumed for its beneficial medicinal properties. **Objective:** We assessed the effects of ZL fruit on diet-induced obesity. **Materials and methods:** Male C57BL/6j mice were divided into three groups. Each group received either a standard diet or a high-fat diet, HFD (30% of palm oil, w/v) or a HFD-supplemented with ZL fruit powder (10%, w/w) for six weeks, followed by a six weeks period, in which animals were maintained on the HFD and ZL aqueous extract (1%, w/v). We measured plasma parameters and assessed the expression of key genes involved in energy metabolism and inflammation. **Results:** ZL fruit improved glycaemia, lipids concentrations and inflammation in obese mice. **Discussion and conclusion:** Our investigations showed that ZL fruit improved glucose tolerance, dyslipidaemia and fatty liver disease, but not the severity of HFD-induced obesity in mice.

### ARTICLE HISTORY

Received 8 February 2019  
Revised 14 May 2019  
Accepted 15 May 2019  
Published online 3 June 2019

### KEYWORDS

*Zizyphus lotus* L.; high-fat diet; obesity; insulin; inflammation

### Introduction

Obesity is generally caused by an energetic imbalance wherein dietary caloric intake exceeds energy expenditure, causing an excessive accumulation of fat in white adipose tissue, PWAT (Lin *et al.* 2000). Obesity is highly associated with comorbidities such as diabetes, cancer, hypertension and high cholesterol concentrations (Balaban *et al.* 2015, Uzogara 2017). The obesity epidemic is increasing worldwide leading to impaired lifestyle. Inflammation is one of the multiple risk factors contributing to the incidence and progression of obesity. It has been shown that adipose tissue not only stores excess fat but also releases physiological pro-inflammatory mediators (Shimomura *et al.* 1996). For instance, it has been shown that TNF- $\alpha$  is overproduced in adipose tissue in obese rodents, contributing to significant insulin resistance (Hotamisligil *et al.* 1993). Obesity-associated inflammation in the liver also leads to glucose intolerance and insulin resistance (Stanton *et al.* 2011).

ZL is a shrub, abundantly present in Mediterranean countries, and its fruit are locally consumed for medicinal purposes (Benammar *et al.* 2010). Fruit and leaves are used traditionally as emollient, in the treatment of intestinal diseases, and the crushed roots are employed in the treatment of leukemia eye disease (Ghedira 2013). In the last few years, there has been a growing interest in studying this plant, as it has been shown to improve hyperglycaemia in rodents (Benammar *et al.* 2014). Besides, the root extracts from this plant were reported to exert an immunosuppressive effect by inhibiting T-cell

proliferation and IL-2 mRNA expression (Benammar *et al.* 2010, Abdoul-Azize *et al.* 2013). Interestingly, ZL fruit have been found to be rich in carbohydrates, fat, protein, fibre, minerals and vitamins (Benammar *et al.* 2010, Abdeddaim *et al.* 2014). This plant also represents an important source of saponins, terpens, sterols, tannins and flavonoids (Bakhtaoui *et al.* 2014).

In the last few decades, many scientific reports have suggested the use of plant-derived substances, owing to their various biological activities, to develop new therapeutic strategies to improve the metabolic status in obese patients (Harzallah *et al.* 2016, Kalaivani *et al.* 2019). Plant-derived extracts have been shown to improve glucose tolerance and insulin sensitivity (Song *et al.* 2018) and to reduce hepatic lipid accumulation in obese individuals (El-Tantawy and Temraz 2018). We, therefore, undertook the present study to investigate whether ZL fruit could improve the diet-induced obesity in C57BL/6j mice.

### Materials and methods

#### Collection of plant material

Fruit of the ZL plant, were collected between September and October 2016 from south-western part of Algeria (Djelfa willaya, Algeria). The collected fruit were dried at ambient temperature and stored in a dry place prior to use. The plant was botanically authenticated by a taxonomist from botany department of the University of Tlemcen (Algeria). A voucher

specimen (ZLI-1320) was deposited in the University herbarium for future reference. ZL fruit were powdered and used as mentioned here-after.

### Animals and diets

Two month old male mice of C57BL/6J genetic background were purchased from Janvier Elevage (Le Genest-St-Isle, France). The general guidelines for the care and use of laboratory animals, recommended by the council of European Economic Communities, were followed. The experimental protocol was approved by the Regional Ethical Committee of Burgundy (France). Mice were housed in a room under controlled conditions at a constant temperature ( $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ ), humidity ( $60 \pm 5\%$ ) and light/dark cycle of 12 h with food and water ad-libitum. After one week of acclimatisation, mice were randomly divided into three groups ( $n = 10$  in each group). The first group received standard (STD) laboratory diet. The second group received HFD (30% of palm oil, w/v) throughout the study. The third group received HFD + ZL in the following manner: HFD for four weeks, then HFD-supplemented with fruit powder (10%, w/w) for six weeks, followed by HFD-supplemented with fruit aqueous extracts (1%, w/v) for six additional weeks. The mice were weighed every three days, and food and energy intake were determined daily. The experiments lasted for 16 weeks.

ZL fruit aqueous extract was prepared as follows: ZL fruit powder (1%, w/v) was boiled in water for 20 min; the decoction was cooled to room temperature, and then lyophilised. Qualitative screening of phytochemicals of fruit aqueous extract was determined as previously described (Kardong *et al.* 2013).

### Glucose tolerance test, GTT

Mice of each group were subjected to GTT. Mice were fasted for 12 h, then gavaged with glucose (2 g/kg glucose). The blood was collected from the tail vein and the plasma glucose was determined using a One Touch II ULTRA<sup>®</sup> Glucometer (LifeScan, New Jersey, USA) at 30, 60, 90 and 120 min after glucose administration.

### Two-bottle preference test

The two-bottle preference test was performed on the 16th week, according to previously published procedure (Dramane *et al.* 2012). Briefly, the individually housed mice were acclimated to two bottles/feeders of water for 24 h, then were further subjected to two bottles/feeders: one contained canola oil, OC (1%, v/v) emulsified in xanthan gum, XM (0.3%, w/v) in water, and the second contained only water with vehicle XM (0.3%, w/v). The intake was determined by weighing the feeders after 12 h (over-night).

### Samples collection

At the end of the experimental period, mice were sacrificed and their liver and PWAT were removed, and immediately

frozen in liquid nitrogen. Blood was collected by cardiac puncture into heparinised tubes which were centrifuged ( $5000g \times 10\text{ min}$ ) to collect the plasma. All samples were stored at  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  until analysis.

### Biochemical analysis

Plasma total triglycerides, TG and total cholesterol, TC concentrations were assessed by UV/Visible spectrophotometry kits (Diasys, Holzheim, Germany). Plasma insulin was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (EMD Millipore, MA). Fatty acids from diets and liver were extracted and analysed by the classical Folch method (Folch *et al.* 1957).

### mRNA detection by real-time quantitative PCR

Total mRNA from the liver and PWAT were extracted by Trizol (Invitrogen, California, USA), then treated with DNAase (Qiagen, Germantown, USA) and reverse transcribed with iScript cDNA synthesis kit (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France) according to the manufacturer's instructions. Real-time quantitative PCR was performed with the iCyclerIQ real-time detection system by employing SYBR Green I. Primers used (forward, reverse; respectively) were as follows:

$\beta$ -actin: 5'-CTGGTCGTACCACAGGCATT-3', 5'-CTCTTTGATGT CACGCACGA-3'; fatty acid synthase, FAS: 5'-GGCTCTATGGATT ACCCAAGC-3', 5'-CCAGTGTTCTCCTCGGA-3'; acetyl Co-A carboxylase, ACC-1: 5'-CGGACCTTTG AGATTTTGTGAGG-3', 5'-GCTTTATTCTGCTGGGTGAACTCTC-3'; peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR- $\alpha$ : 5'-AGAGCCCCATCTGCTCTC-3', 5'-ACTGGTAGTCTGCAAAACAAA-3'; carnitine palmitoyltransferase, CPT-1 $\alpha$ : 5'-CCAGGCTACAGTGGGACATT-3', 5'-GAACTTGCCC ATGTCCTTGT-3'; glucose-6-phosphatase, G-6-Pase: 5'-TCTTGTG GTTGGGATTCTGG-3', 5'-CGGATGTGGCTGAAAGTTTC-3'; IL-6: 5'-CCGCTATGAAGTTCCTCTCTGC-3', 5'-ATCCTCTGTGAAGTCTCTCTCC-3'; IL-1 $\beta$ : 5'-AGCTCCGGCAGGTGGTATCG-3', 5'-TGGAA GGTCCACGGGCAAGA-3'; TNF- $\alpha$ : 5'-CTCTTCTCATTCTGCTTG TGG-3', 5'-AATCGGCTGACGGTGTGG-3'.

The relative gene expression was determined using  $\Delta\Delta\text{Ct}$  method. The normalised delta cycle threshold ( $\Delta\text{Ct}$ ) was calculated by subtracting the genes of interest cycle threshold value from the  $\beta$ -actin cycle threshold value ( $\Delta\text{Ct} = \text{Ct}_{\beta\text{actin}} - \text{Ct}_{\text{gene}}$ ). Comparative gene expression between  $\Delta\Delta\text{Ct}$ , was obtained by subtracting the vehicle delta cycle threshold from the sample delta cycle threshold ( $\Delta\Delta\text{Ct} = \Delta\text{Ct}_{\text{sample}} - \Delta\text{Ct}_{\text{control}}$ ). Fold change expression was defined with  $2^{-(\Delta\Delta\text{Ct})}$ .

### Statistical analyses

The data are expressed as means  $\pm$  SEM. The significance of differences between mean values was determined by one-way ANOVA, followed by Fisher's least-significant-difference (LSD) test. Significant differences were considered at  $p < .05$ .

## Results

### ZL fruit did not affect body weight, food and energy intake in obese mice

The HFD used by us contained saturated fatty acids, SFAs and polyunsaturated fatty acids, PUFAs (Table 1). The HFD

**Table 1.** Fatty acid composition of STD, HFD and HFD + ZL.

Fatty acids (%)	STD	HFD	HFD + ZL
<b>SFAs</b>			
C14:0	0.08 ± 0.01	0.92 ± 0.03***	1.19 ± 0.01
C16:0	14.26 ± 0.01	40.44 ± 0.04***	42.58 ± 0.01
C18:0	3.14 ± 0.02	3.92 ± 0.03*	4.24 ± 0.01
C20:0	0.42 ± 0.02	0.36 ± 0.03	Nd
C22:0	0.69 ± 0.02	0.14 ± 0.03	Nd
C24:0	0.23 ± 0.02	0.07 ± 0.01	Nd
<b>MUFAs</b>			
C16:1	Nd	Nd	Nd
C18:1	26.13 ± 0.04	39.75 ± 0.01***	37.65 ± 0.04#
C20:1	0.25 ± 0.02	0.25 ± 0.01 <sup>NS</sup>	0.09 ± 0.04
(C22:1, n - 9)	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.02 <sup>NS</sup>	Nd
<b>PUFAs</b>			
(C18:2, n - 6)	51.37 ± 0.03	13.41 ± 0.02***	13.35 ± 0.01
(C18:3, 3 n - 6)	3.43 ± 0.03	0.72 ± 0.01***	0.04 ± 0.03
(C18:3, 3 n - 3)	Nd	Nd	0.73 ± 0.03
(C20:5, n - 3)	Nd	Nd	0.04 ± 0.04
(C22:6, n - 3)	Nd	Nd	0.08 ± 0.04

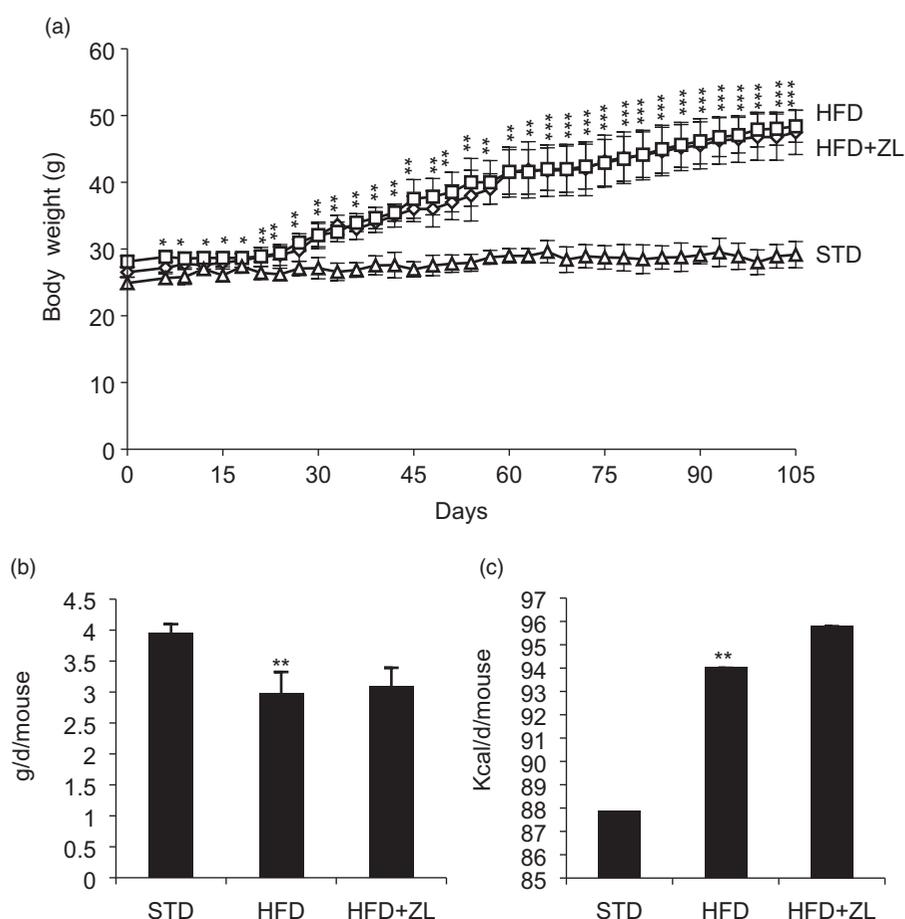
Nd: Not detectable. Each value represents the mean ± SEM (n = 10). \*: p < .05. \*\*\*: p < .001, STD versus HFD group. #: p < .05, HFD versus HFDp group.

contained more SFAs than STD and HFD-containing ZL fruit, HFD + ZL. However, HFD + ZL contained more PUFAs than HFD (Table 1).

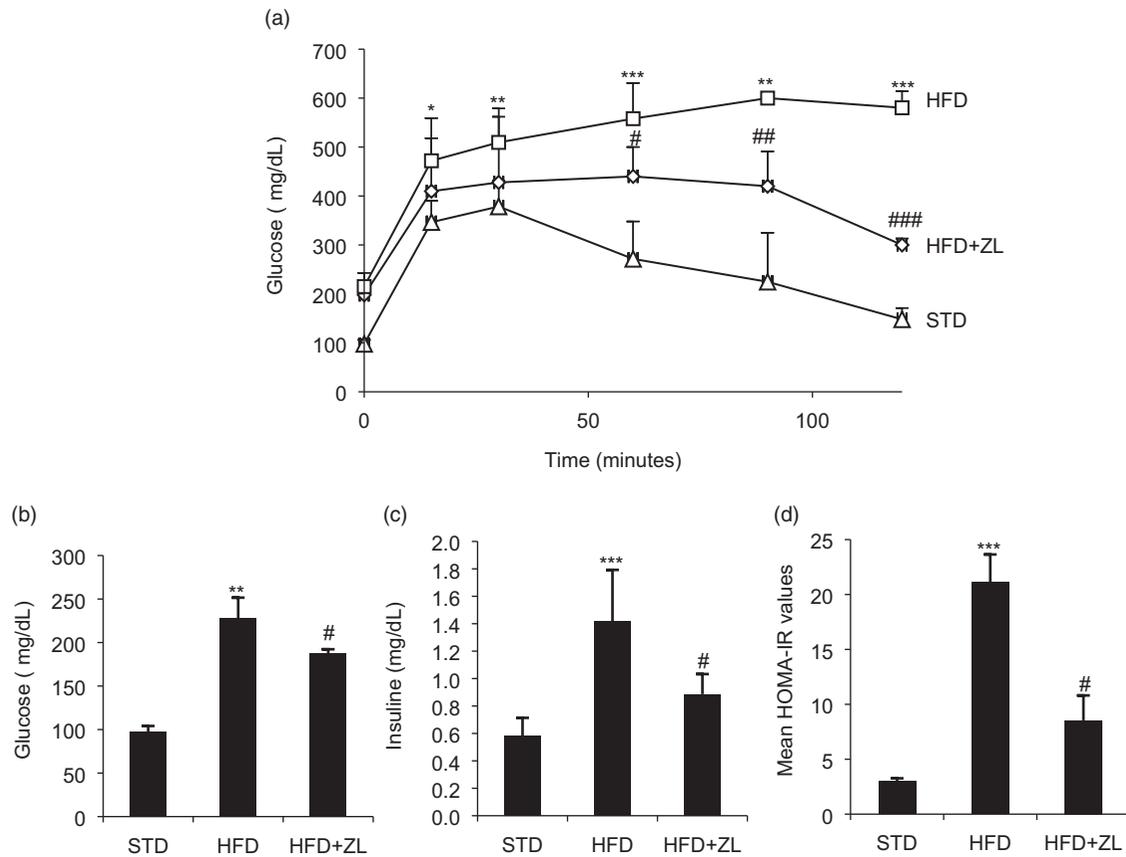
The HFD significantly triggered obesity as a function of time in mice (Figure 1(a)). Though the intake of HFD was lesser than STD, the former group of animals consumed more calories than the latter group (Figure 1(b,c)). Interestingly, HFD + ZL did not improve these parameters in obese mice (Figure 1(a-c)). Phytochemicals screening of HFD + ZL showed the presence of flavonoids, tannins, saponins and alkaloids.

### ZL fruit improved GTT, plasma glucose, insulin, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and lipidaemia in obese mice

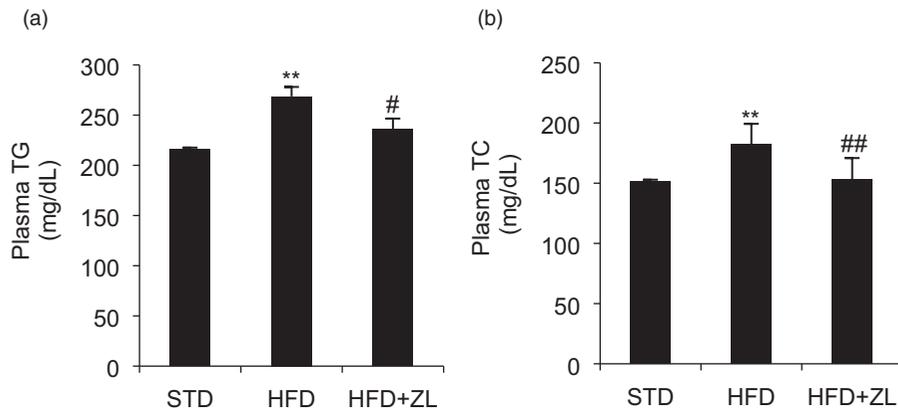
Feeding the HFD significantly reduced glucose tolerance and conversely HFD + ZL improved this parameter (Figure 2(a)). At the time of sacrifice, we observed that HFD increased plasma glucose and insulin concentrations, and ZL fruit significantly improved these parameters in diet-induced obese mice (Figure 2(b,c)). Similarly, HFD increased HOMA-IR, which was normalised by supplementation with ZL fruit (Figure 2(d)). HFD significantly increased plasma TG and TC concentrations, and conversely, HFD + ZL significantly decreased these two parameters (Figure 3(a,b)).



**Figure 1.** Effects of ZL fruit on body weight, food and energy intake in obese mice. The animals were maintained on either of the diets, that is, STD, HFD or HFD + ZL. The mice were weighed every three days (a), food (b) and energy intake (c) were determined daily till the 16th week of the study. The differences between values were determined by student's *t*-test. Each value represents the mean ± SEM (n = 10). \*, \*\*, \*\*\* show the significant differences between STD and HFD group (p < .05, p < .01, p < .001; respectively).



**Figure 2.** Effects of ZL fruit on GTT, plasma glucose, insulin concentrations and HOMA-IR value in obese mice. The animals were maintained on either of the diets, that is, STD, HFD or HFD + ZL. Before sacrifice, (a) GTT was performed by measuring glycaemia every 30 min till 120 min following glucose administration; (b) and (c) show; respectively, plasma glucose and insulin concentrations. (d) Shows HOMA-IR value. The differences between values were determined by student's *t*-test. Each value represents the mean  $\pm$  SEM ( $n = 10$ ). \*, \*\*, \*\*\* show the significant differences between STD and HFD group ( $p < .05$ ,  $p < .01$ ,  $p < .001$ ; respectively) and #, ##, ### show the significant differences between HFD and HFD + ZL group ( $p < .05$ ,  $p < .01$ ,  $p < .001$ ; respectively).



**Figure 3.** Effects of ZL fruit on plasma TG and TC concentrations in obese mice. The animals were maintained on either of the diets, that is, STD, HFD or HFD + ZL. After sacrifice, plasma samples were collected and used to assess TG (a), TC (b) concentrations. The differences between values were determined by student's *t*-test. Each value represents the mean  $\pm$  SEM ( $n = 10$ ). \*\* shows the significant differences between STD and HFD group ( $p < .01$ ) and #, ## show the significant differences between HFD and HFD + ZL group ( $p < .05$ ,  $p < .01$ ; respectively).

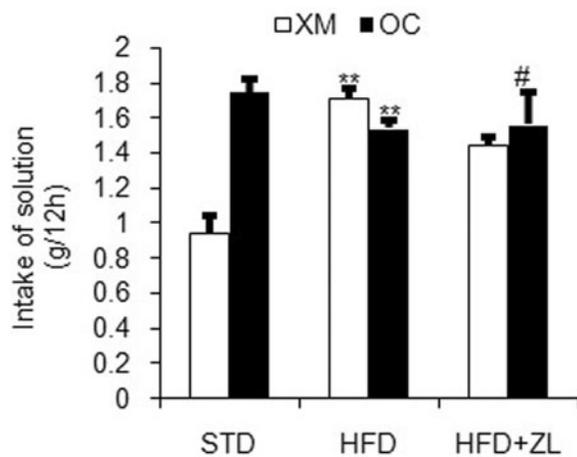
### ZL fruit improved HFD-altered preference in obese mice

The two-bottle preference test showed that HFD significantly decreased the preference for OC which was restored in mice that received ZL fruit, along with HFD (Figure 4).

### ZL fruit improved HFD-altered hepatic fatty acid composition in obese mice

Feeding HFD altered the composition of hepatic fatty acids as compared to STD-fed animals. HFD induced a significant

increase in stearic acid (C18:0) and decrease in the level of mono-unsaturated fatty acids, MUFAs like Palmitoleate (C16:1), oleate (C18:1), paullinic acid (C20:1) and PUFAs including linoleic acid (C18:2,  $n = 6$ ),  $\alpha$ -linolenic acid (C18:3,  $n = 3$ ), dihomo-gamma-linolenic acid (20:3,  $n = 6$ ), arachidonic acid (20:4,  $n = 6$ ), eicosapentaenoic acid (20:5,  $n = 3$ ), clupanodonic acid (22:5,  $n = 3$ ) and docosahexaenoic acid (C22:6,  $n = 3$ ). HFD + ZL significantly decreased stearic acid (C18:0) and significantly increased the following fatty acids:



**Figure 4.** Effects of ZL fruit on two-bottle preference in obese mice. The animals were maintained on either of the diets, that is, STD, HFD or HFD + ZL. Before sacrifice, a behavioural test was performed on individual mouse. The differences between values were determined by student's *t*-test. Each value represents the mean  $\pm$  SEM ( $n = 10$ ). \*\* shows the significant differences between STD and HFD group ( $p < .01$ ) and # show the significant differences between HFD and HFD + ZL group ( $p < .05$ ).

**Table 2.** Effects of different diets on liver fatty acid composition.

Fatty acids (%)	STD	HFD	HFD + ZL
SFAs			
C14:0	0.73 $\pm$ 0.18	0.45 $\pm$ 0.04*	0.52 $\pm$ 0.11
C16:0	27.99 $\pm$ 0.78	28.51 $\pm$ 1.34	28.97 $\pm$ 0.51
C18:0	3.67 $\pm$ 0.66	2.24 $\pm$ 0.12	1.96 $\pm$ 0.30 <sup>#</sup>
MUFAs			
C16:1	5.17 $\pm$ 0.41	3.94 $\pm$ 0.42*	6.07 $\pm$ 0.86 <sup>###</sup>
C18:1	31.32 $\pm$ 1.20	44.35 $\pm$ 1.92*	44.28 $\pm$ 3.45
C20:1	0.49 $\pm$ 0.17	0.71 $\pm$ 0.13*	0.80 $\pm$ 0.29
PUFAs			
(C18:2, $n - 6$ )	18.11 $\pm$ 1.70	13.10 $\pm$ 0.60 <sup>***</sup>	15.40 $\pm$ 1.33 <sup>#</sup>
(C18:3, $n - 6$ )	0.67 $\pm$ 0.13	0.41 $\pm$ 0.13 <sup>**</sup>	0.40 $\pm$ 0.08
(C18:3, $n - 3$ )	0.46 $\pm$ 0.13	0.20 $\pm$ 0.03 <sup>**</sup>	0.25 $\pm$ 0.06 <sup>#</sup>
(C20:3, $n - 6$ )	0.48 $\pm$ 0.06	0.50 $\pm$ 0.06	0.53 $\pm$ 0.08 <sup>#</sup>
(C20 :4, $n - 6$ )	4.53 $\pm$ 0.49	1.99 $\pm$ 0.16 <sup>**</sup>	2.49 $\pm$ 1.20 <sup>###</sup>
(C20:5, $n - 3$ )	0.25 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.03*	0.10 $\pm$ 0.05 <sup>#</sup>
(C22:4, $n - 6$ )	0.13 $\pm$ 0.01	0.22 $\pm$ 0.05*	0.20 $\pm$ 0.04
(C22:5, $n - 6$ )	0.23 $\pm$ 0.15	0.12 $\pm$ 0.02 <sup>**</sup>	0.12 $\pm$ 0.04
(C22:5, $n - 3$ )	0.39 $\pm$ 0.02	0.34 $\pm$ 0.06	0.35 $\pm$ 0.06 <sup>#</sup>
(C22:6, $n - 3$ )	5.38 $\pm$ 0.15	2.41 $\pm$ 0.22 <sup>**</sup>	3.47 $\pm$ 0.55 <sup>#</sup>

Each value represents the mean  $\pm$  SEM ( $n = 10$ ). \*:  $p < .05$ . \*\*:  $p < .01$ . \*\*\*:  $p < .001$ , STD versus HFD group. #:  $p < .05$ . ##:  $p < .01$ . ###:  $p < .001$ , HFD versus HFD + ZL group.

(C16:1), (C18:2,  $n - 6$ ), (C18:3,  $n - 3$ ), (20:3,  $n - 6$ ), (C20:4,  $n - 6$ ), (20:5,  $n - 3$ ), (22:5,  $n - 3$ ) and (C22:6,  $n - 3$ ) (Table 2).

### ZL fruit modulated the expression of hepatic and PWAT mRNA encoding pro-inflammatory cytokines in obese mice

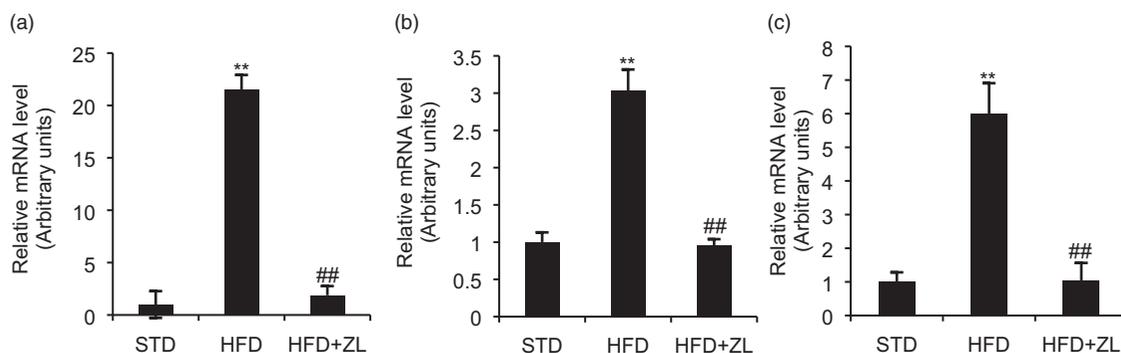
HFD significantly upregulated IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  mRNA expression in the liver. ZL fruit significantly downregulated the mRNA expression of these genes in obese animals (Figure 5(a-c)). Similarly, HFD significantly upregulated IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  mRNA expression in PWAT. ZL fruit significantly downregulated the mRNA expression of these genes in HFD-fed animals (Figure 6(a-c)).

### ZL fruit modulated the expression of hepatic mRNA encoding lipid and glucose metabolism-related genes in obese mice

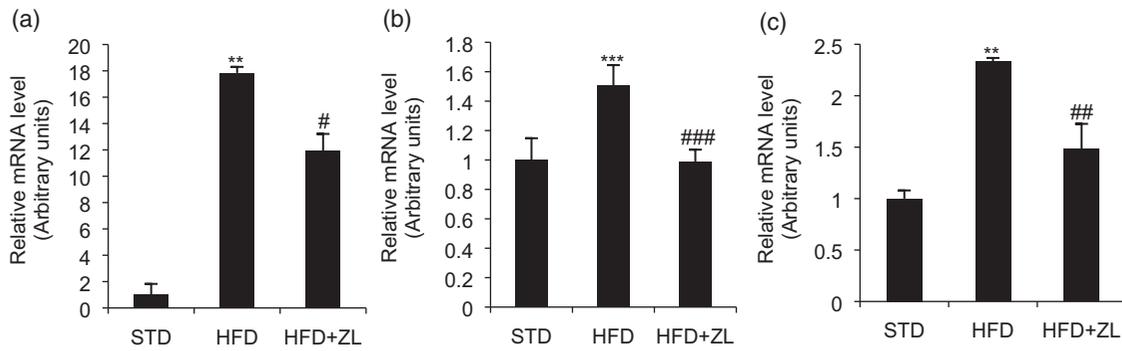
HFD significantly upregulated FAS, ACC-1 and G-6-Pase mRNA expression in the liver. ZL fruit significantly downregulated the mRNA expression of these genes in HFD-fed animals (Figure 7(a,b)). Interestingly, HFD significantly downregulated the mRNA expression of PPAR- $\alpha$  and CPT-1 $\alpha$ , which were upregulated in HFD + ZL group (Figure 7(c,d)). Furthermore, HFD significantly upregulated G-6-Pase mRNA expression, which was downregulated in HFD + ZL group (Figure 7(e)).

## Discussion

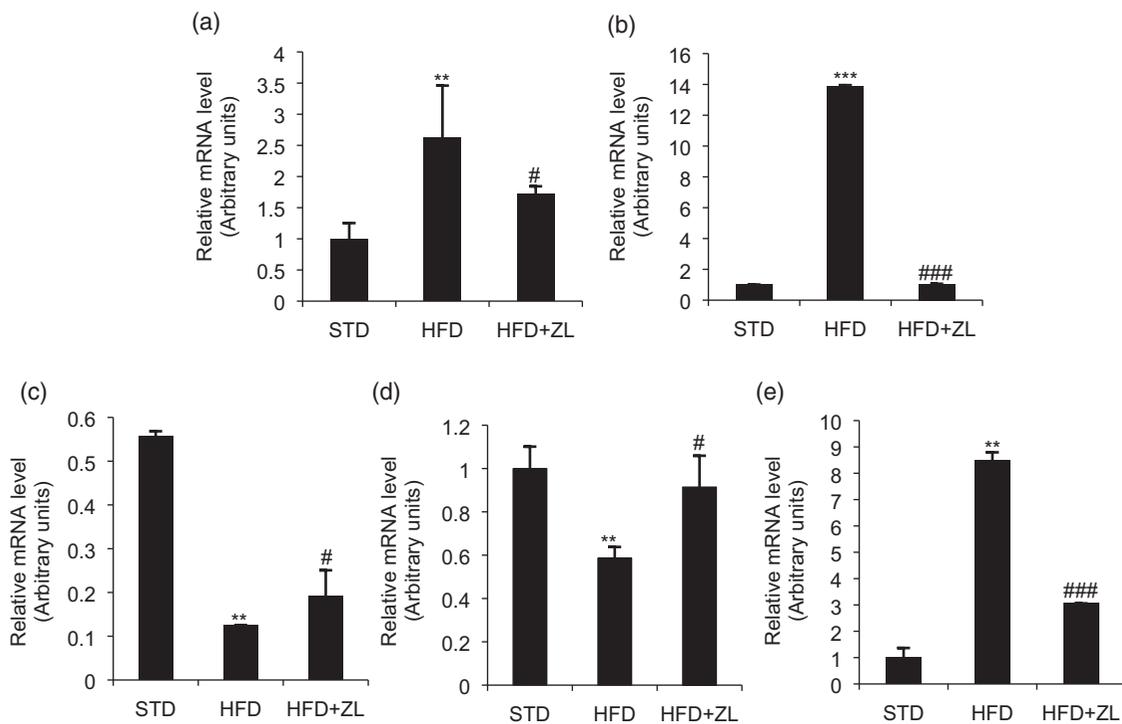
In the current study, we investigated the effects of ZL fruit on obesity and its associated metabolic alterations. In agreement with previous studies (Hariri and Thibault 2010), mice fed a HFD providing 30% of energy mainly as fat (Palm oil) for 16 weeks developed obesity. These obese animals presented hyperlipidaemia, hyperglycaemia and inflammation in the liver and adipose tissues. We observed that ZL fruit did not prevent the degree of HFD-induced obesity. These observations corroborate the study conducted on obese children wherein *Zizyphus jujuba* fruit powder failed to decrease



**Figure 5.** Effects of ZL fruit on the expression of the hepatic mRNA genes encoding pro-inflammatory cytokines in obese mice. The animals were maintained on either of the diets, that is, STD, HFD or HFD + ZL. After sacrifice, liver samples were collected to assess the mRNA expression of IL-6 (a), IL-1 $\beta$  (b) and TNF- $\alpha$  (c). The differences between values were determined by student's *t*-test. Each value represents the mean  $\pm$  SEM ( $n = 10$ ). \*\* shows the significant differences between STD and HFD group ( $p < .01$ ) and ## shows the significant differences between HFD and HFD + ZL group ( $p < .01$ ).



**Figure 6.** Effects of ZL fruit on the expression of PWAT mRNA genes encoding pro-inflammatory cytokines in obese mice. The animals were maintained on either of the diets, that is, STD, HFD or HFD + ZL. After sacrifice, PWAT samples were collected to assess the mRNA expression of IL-6 (a), IL-1 $\beta$  (b) and TNF- $\alpha$  (c). The differences between values were determined by student's *t*-test. Each value represents the mean  $\pm$  SEM ( $n = 10$ ). \*\*, \*\*\* show the significant differences between STD and HFD group ( $p < .01$ ,  $p < .001$ ; respectively) and #, ##, ### show the significant differences between HFD and HFD + ZL group ( $p < .05$ ,  $p < .01$ ,  $p < .001$ ; respectively).



**Figure 7.** Effects of ZL fruit on the expression of hepatic mRNA encoding different genes of metabolism in obese mice. The animals were maintained on either of the diets, that is, STD, HFD or HFD + ZL and after sacrifice, liver samples were collected to assess the mRNA expression of lipogenesis-related genes, that is, FAS (a), ACC-1 (b), energy expenditure related genes, that is, PPAR- $\alpha$  (c), CPT-1 $\alpha$  (d) and glucose metabolism related gene G-6-Pase (e). The differences between values were determined by student's *t*-test. Each value represents the mean  $\pm$  SEM ( $n = 10$ ). \*\*, \*\*\* show the significant differences between STD and HFD group ( $p < .01$ ,  $p < .001$ ; respectively) and #, ### show the significant differences between HFD and HFD + ZL group ( $p < .05$ ,  $p < .001$ ; respectively).

body weight gain, though it normalised alterations in serum lipid parameters (Sabzghabae *et al.* 2013). Similarly, ZL fruit failed to upregulate fat taste perception that was down-regulated in obese animals (Gilbertson *et al.* 1998, Zhang *et al.* 2011). These observations suggest that ZL fruit does exert its action on early targets of eating behaviour like preference for fat, rather it might modulate late metabolic events, associated with obesity.

It has been reported that HFD decreases insulin sensitivity, thus, leading to an increase of glycaemia, TG and TC concentrations (Al-Gareeb *et al.* 2017, Czech 2017). As expected, we observed an increase in plasma TG and TC

concentrations in mice fed on a HFD. Furthermore, ZL fruit improved these parameters. We observed that ZL fruit improved insulin sensitivity which was altered in obese mice. We observed that circulating glucose and insulin concentrations in HFD + ZL mice were lower than that in obese mice in addition to the improvement of glucose tolerance and HOMA-IR value.

The improvement in insulin sensitivity by ZL fruit may result from its anti-inflammatory activity. Indeed, ZL fruit decreased hepatic and adipose inflammation. IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  have been shown to be among the inflammatory mediators which exert their actions through impairing

insulin signalling during obesity (Hotamisligil *et al.* 1993, Wieser *et al.* 2013). We noticed that ZL fruit significantly decreased the gene expression of IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  in the liver and PWAT. These results corroborate previous observations that have demonstrated that ZL exerted anti-inflammatory and immunosuppressive effects (Abdoul-Azize *et al.* 2013, Boulanouar *et al.* 2013). Insulin resistance is associated with impaired suppression of glucose production, enhanced TG synthesis, and reduced fatty acids  $\beta$ -oxidation (Matsumoto *et al.* 2006). We investigated the mRNA expression profile of the lipogenic (FAS, ACC-1) and energy expenditure-related genes (PPAR- $\alpha$ , CPT-1 $\alpha$ ) and of G-6-Pase gene. FAS and ACC-1 are lipogenic proteins (Liu *et al.* 2018). PPAR- $\alpha$  and CPT-1 $\alpha$  are involved in  $\beta$ -oxidation of fatty acids (Tian *et al.* 2018). We observed that ZL fruit decreased lipogenesis as reflected by the decrease in FAS and ACC-1 mRNA expression, which was increased by HFD. ZL fruit seemed to increase the utilisation of fatty acids as a source of energy by increasing the expression of PPAR- $\alpha$  and CPT-1 $\alpha$  mRNA that were decreased in obese mice (Rodriguez-Ramiro *et al.* 2016).

G-6-Pase dephosphorylates glucose-6-phosphate, the final step in glycogenolysis and gluconeogenesis pathways, leading to glucose production (Borthwick *et al.* 2001). We observed that ZL fruit significantly decreased hepatic G-6-Pase mRNA expression induced by HFD, leading to inhibition of hepatic glucose production. This suggests that the hypoglycaemic effect observed in HFD + ZL group was mediated through the inhibition of G-6-Pase.

We also observed that HFD altered hepatic fatty acids composition in accordance with previous study (Valenzuela *et al.* 2017). ZL fruit reduced the hepatic concentrations of SFAs especially (C18:0) and increased those of PUFAs and MUFAs. It has been shown that some PUFAs in the liver are transported to the brain to maintain its composition in fatty acids (Igarashi *et al.* 2007). We also noticed the presence of PUFAs in HFD + ZL, which were absent in HFD. The PUFAs content of ZL fruit might participate in its beneficial effects. It has been reported that (22:6,  $n = 3$ ) improves insulin resistance caused by obesity (Xu *et al.* 2015). It is noteworthy that the extract used by us contained flavonoids, tannins, saponins and alkaloids. The potential therapeutic effects of ZL fruit might be attributed to these bioactive compounds (Jayarathne *et al.* 2017). Indeed, saponins and flavonoids from this plant have been shown to exert anti-inflammatory effects in rodents (Borgi *et al.* 2008). In conclusion, we assessed the pharmacologic effects of ZL fruit in diet-induced obesity in C57BL/6j mice. ZL fruit showed a protective role against insulin resistance, hyperglycaemia, dyslipidaemia and fatty liver disease observed during obesity. Our study strengthens the idea of using ZL fruit as adjunct therapy in obese subjects.

## Acknowledgements

Thanks are due to the Algerian ministry of higher education and scientific research that granted a scholarship to one of the authors (Meryem Berrichi). A scholarship to Babar Murtaza from Higher Education Committee (HEC), Pakistan, is also acknowledged.

## Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

## Funding

Algerian ministry of higher education and scientific research that granted a scholarship to one of the authors (Meryem Berrichi). A scholarship to Babar Murtaza from Higher Education Committee (HEC), Pakistan.

## References

- Abdeddaim, M., *et al.*, 2014. Biochemical characterization and nutritional properties of *Zizyphus lotus* L. fruits in aures region, northeastern of Algeria. *Food science and technology*, 15(1), 75–81.
- Abdoul-Azize, S., *et al.*, 2013. Effects of *Zizyphus lotus* L.(Desf.) polyphenols on Jurkat cell signaling and proliferation. *International immunopharmacology*, 15(2), 364–371.
- Al-Gareeb, A.I., Aljubory, K.D., and Alkuraishy, H.M., 2017. Niclosamide as an anti-obesity drug: an experimental study. *Eating and weight disorders—studies on anorexia, bulimia and obesity*, 22(2), 339–344.
- Bakhtaoui, F.Z., *et al.*, 2014. Gastro-protective, anti-*Helicobacter pylori* and, antioxidant properties of Moroccan *Zizyphus lotus* L. *Journal of applied pharmaceutical science*, 4(10), 81–87.
- Balaban, S., *et al.*, 2015. Obesity and cancer progression: is there a role of fatty acid metabolism? *Biomed research international*, 2015, 274585.
- Benammar, C., *et al.*, 2010. *Zizyphus lotus* L.(Desf.) modulates antioxidant activity and human T-cell proliferation. *BMC complementary and alternative medicine*, 10(1), 54.
- Benammar, C., *et al.*, 2014. Antidiabetic and antioxidant activities of *Zizyphus lotus* L aqueous extracts in Wistar rats. *Journal of nutrition & food sciences*, 8:004.
- Borgi, W., *et al.*, 2008. Anti-inflammatory and analgesic activities of flavonoid and saponin fractions from *Zizyphus lotus* (L.) Lam. *South African journal of botany*, 74(2), 320–324.
- Borthwick, E., *et al.*, 2001. The antihyperglycemic effect of estrone sulfate in genetically obese-diabetic (ob/ob) mice is associated with reduced hepatic glucose-6-phosphatase. *Hormone and metabolic research*, 33 (12), 721–726.
- Boulanouar, B., *et al.*, 2013. Antioxidant activities of eight Algerian plant extracts and two essential oils. *Industrial crops and products*, 46, 85–96.
- Czech, M.P., 2017. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature medicine*, 23(7), 804–814.
- Dramane, G., *et al.*, 2012. STIM1 regulates calcium signaling in taste bud cells and preference for fat in mice. *Journal of clinical investigation*, 122(6), 2267–2282.
- El-Tantawy, W.H. and Temraz, A., 2018. Natural products for controlling hyperlipidemia. *Archives of physiology and biochemistry*, 125 (2), 128–135.
- Folch, J., Lees, M., and Sloane Stanley, G., 1957. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *Journal of biological chemistry*, 226(1), 497–509.
- Ghedira, K., 2013. *Zizyphus lotus* (L.) Desf.(Rhamnaceae): jujubier sauvage. *Phytothérapie*, 11(3), 149–153.
- Gilbertson, T.A., *et al.*, 1998. Dietary fat preferences are inversely correlated with peripheral gustatory fatty acid Sensitivity. *Annals of the New York academy of sciences*, 855, 165–168.
- Hariri, N. and Thibault, L., 2010. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition research reviews*, 23(2), 270–299.
- Harzallah, A., *et al.*, 2016. Comparison of potential preventive effects of pomegranate flower, peel and seed oil on insulin resistance and inflammation in high-fat and high-sucrose diet-induced obesity mice model. *Archives of physiology and biochemistry*, 122(2), 75–87.
- Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S., and Spiegelman, B.M., 1993. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87–91.

- Igarashi, M., et al., 2007. Upregulated liver conversion of  $\alpha$ -linolenic acid to docosahexaenoic acid in rats on a 15 week n-3 PUFA-deficient diet. *Journal of lipid research*, 48(1), 152–164.
- Jayarathne, S., et al., 2017. Anti-inflammatory and anti-obesity properties of food bioactive components: effects on adipose tissue. *Preventive nutrition and food science*, 22(4), 251.
- Kalaivani, A., et al., 2019. Reversal of high fat diet-induced obesity through modulating lipid metabolic enzymes and inflammatory markers expressions in rats. *Archives of physiology and biochemistry*, 125 (3), 228–234.
- Kardong, D., Upadhyaya, S., and Saikia, L., 2013. Screening of phytochemicals, antioxidant and antibacterial activity of crude extract of *Pteridium aquilinum* Kuhn. *Journal of pharmacy research*, 6(1), 179–182.
- Lin, S., et al., 2000. Development of high fat diet-induced obesity and leptin resistance in C57Bl/6J mice. *International journal of obesity*, 24 (5), 639–646.
- Liu, Y., et al., 2018. Insulin/Snail1 axis ameliorates fatty liver disease by epigenetically suppressing lipogenesis. *Nature communications*, 9 (1), 2751.
- Matsumoto, M., et al., 2006. Dual role of transcription factor FoxO1 in controlling hepatic insulin sensitivity and lipid metabolism. *Journal of clinical investigation*, 116(9), 2464–2472.
- Rodriguez-Ramiro, I., Vauzour, D., and Minihane, A., 2016. Polyphenols and non-alcoholic fatty liver disease: impact and mechanisms. *Proceedings of the nutrition society*, 75(1), 47–60.
- Sabzghabaee, A.M., et al., 2013. Effect of *Zizyphus jujuba* fruits on dyslipidemia in obese adolescents: a triple-masked randomized controlled clinical trial. *Medical archives*, 67(3), 156.
- Shimomura, I., et al., 1996. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nature medicine*, 2 (7), 800–803.
- Song, W., et al., 2018. Ethanol extract from *Ulva prolifera* prevents high-fat diet-induced insulin resistance, oxidative stress, and inflammation response in mice. *Biomed research international*, 2018, 1374565.
- Stanton, M.C., et al., 2011. Inflammatory signals shift from adipose to liver during high fat feeding and influence the development of steatohepatitis in mice. *Journal of inflammation*, 8(1), 8.
- Tian, F., et al., 2018. N-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis via the PPAR- $\alpha$ /CPT-1 $\alpha$  pathway in a mouse model of parenteral nutrition. *Biochemical and biophysical research communications*, 501(4), 974–981.
- Uzogara, S.G., 2017. Obesity epidemic, medical and quality of life consequences: a review. *International journal of public health research*, 5(1), 1–12.
- Valenzuela, R., et al., 2017. Hydroxytyrosol prevents reduction in liver activity of  $\Delta$ -5 and  $\Delta$ -6 desaturases, oxidative stress, and depletion in long chain polyunsaturated fatty acid content in different tissues of high-fat diet fed mice. *Lipids in health and disease*, 16(1), 64.
- Wieser, V., Moschen, A.R., and Tilg, H., 2013. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis*, 61(2), 119–125.
- Xu, P., et al., 2015. Diet rich in docosahexaenoic acid/eicosapentaenoic acid robustly ameliorates hepatic steatosis and insulin resistance in seipin deficient lipodystrophy mice. *Nutrition and metabolism*, 12(1), 58.
- Zhang, X.J., et al., 2011. Decreased expression of CD36 in circumvallate taste buds of high-fat diet induced obese rats. *Acta histochemica*, 113 (6), 663–667.

## Abstract

*Zizyphus lotus* L. is a Mediterranean plant and widely consumed for its beneficial medicinal properties. We assessed the effects of *Zizyphus lotus* L. fruit on diet-induced obesity in mice. Male C57BL/6J mice received either a standard diet or a high-fat diet, HFD (30% of palm oil, w/v) or a HFD-containing *Zizyphus lotus* L. fruit powder (10%, w/w) for six weeks, followed by another six weeks period on HFD and *Zizyphus lotus* L. aqueous extract (1%, w/v). Hepatic expression of key genes involved in fatty acids and glucose metabolism were assessed. The mRNA expression of three pro-inflammatory genes, i.e., IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in liver and peritoneal white adipose tissue using real-time PCR were also studied. *Zizyphus lotus* L. did not decrease the degree of obesity in obese mice; however, it improved glucose tolerance test, homeostatic model assessment of insulin resistance value and decreased fasting glucose, plasma total triglycerides and cholesterol concentrations in obese mice. Similarly, *Zizyphus lotus* L. fruits increased hepatic mRNA expression of PPAR- $\alpha$  and CPT-1 $\alpha$  and decreased the mRNA expression of FAS, ACC-1, IL-6, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . These findings showed that *Z. lotus* fruits improved insulin sensitivity, glucose tolerance, dyslipidemia, fatty liver disease and the inflammatory status, but not the severity of HFD-induced obesity in mice.

**Keywords:** *Zizyphus lotus* L., high-fat diet, obesity, insulin, inflammation.

## Résumé

*Zizyphus lotus* L. est une plante méditerranéenne largement consommée pour ses propriétés médicinales bénéfiques. Nous avons évalué les effets des fruits de cette plante sur l'obésité induite par un régime hypergras chez un modèle animal de souris. Les souris mâles C57BL /6J ont reçu soit un régime standard, soit un régime hypergras, HFD (30% d'huile de palme, p/v) ou du HFD contenant une poudre de fruit *Zizyphus lotus* L. (10%, p/p) pour six semaines, suivies d'une autre période de six semaines de HFD contenant un extrait aqueux de fruit *Zizyphus lotus* L. (1%, p/v). L'expression hépatique de gènes clés impliqués dans le métabolisme des acides gras et de glucose ont été évaluées. L'expression de l'ARNm de trois gènes pro-inflammatoires, à savoir IL-6, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  dans le foie et tissu adipeux blanc péritonéal par PCR, a été également étudiée. *Zizyphus lotus* L. n'a pas diminué le degré de l'obésité chez les souris obèses; Cependant, elle a amélioré la tolérance au glucose, l'indice HOMA-IR et a diminué la glycémie, les concentrations plasmatiques en triglycérides et en cholestérol totaux chez les souris obèses. De manière similaire, les fruits *Zizyphus lotus* L. ont augmenté l'expression hépatique de PPAR- $\alpha$  et de CPT-1 $\alpha$  et ont diminué l'expression de l'ARNm de FAS, ACC-1, IL-6, IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ . Ces résultats ont montré que les fruits *Zizyphus lotus* L. ont amélioré la sensibilité à l'insuline, la tolérance au glucose, la dyslipidémie, la stéatose hépatique et l'état inflammatoire, mais non la gravité de l'obésité provoquée par le régime hypergras chez la souris.

**Mots clés:** *Zizyphus lotus* L., régime hypergras, obésité, insuline, inflammation.

## المخلص

نبات السدر *Zizyphus lotus* L. هو نبات متوسطي ويستهلك على نطاق واسع لخصائصه الطبية المفيدة. قمنا بتقييم آثار فاكهة هذا النبات على السمنة التي يسببها النظام الغذائي عند الفئران. تلقت الفئران الذكور من نوع C57BL/6J إما نظام غذائي غني بالدهون (30 ٪ من زيت النخيل، و/ح) أو نظام غذائي غني بالدهون مع مسحوق فاكهة نبات السدر يحتوي على (10 ٪، و/و) لستة أسابيع، تليها فترة ستة أسابيع أخرى على نظام غذائي غني بالدهون مع مستخلص مائي (1 ٪، و/ح). تم تقييم التعبير الكبدية للجينات الرئيسية المسؤولة عن أيض الأحماض الدهنية وأيض الجلوكوز. كما تمت دراسة التعبير الجيني لثلاثة جينات مؤيدة للالتهاب، وهي IL-6، IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$  في الكبد والنسيج الدهني الأبيض باستخدام PCR. فاكهة نبات السدر لم تقلل من درجة السمنة لدى الفئران ومع ذلك، فقد قامت بتحسين تحمل الجلوكوز، وخفضت من مستوى الجلوكوز في الدم و الدهون الثلاثية و الكوليسترول. وبالمثل، زادت ثمار *Zizyphus lotus* L. من تعبير mRNA الكبدية ل-PPAR- $\alpha$  و CPT-1 $\alpha$  وخفضت من تعبير FAS mRNA و ACC-1 و IL-6 و IL-1 $\beta$  و TNF- $\alpha$ . ظهرت هذه النتائج أن ثمار نبات السدر حسنت من حساسية الأنسولين، تحمل الجلوكوز، عسر شحميات الدم، مرض الكبد الدهني والحالة الالتهابية، ولكن ليس شدة السمنة الناجمة عن النظام الغذائي الغني بالدهون عند الفئران.

**كلمات مفتاحية:** *Zizyphus lotus* L.، نظام غذائي غني بالدهون، سمنة، أنسولين، التهاب