

Implication du microbiote intestinal dans l'obésité et les pathologies associées : quelles perspectives thérapeutiques et nutritionnelles ?

Implication of the gut microbiota in obesity and metabolic disorders: focus on therapeutic and nutritional perspectives

N.M. Delzenne · A.M. Neyrinck · P.D. Cani

© Springer-Verlag France 2012

Résumé Les cent mille milliards de bactéries qui colonisent l'intestin interviennent dans la régulation du métabolisme énergétique et de fonctions biologiques importantes de l'hôte. Cet article résume les données récentes qui décrivent les changements de composition et d'activité bactériennes associées au surpoids et aux pathologies associées, en évaluant les approches expérimentales qui pourraient mener à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques (et nutritionnelles) dans le contexte de l'obésité.

Mots clés Obésité · Microbiote · Nutrition · Prébiotiques · Inflammation

Abstract The gut microbiota is increasingly considered as a symbiotic partner for the maintenance of health. Experimental data in animals and observational studies in obese patients, describe differences in gut microbiota composition in obese and in lean individuals, or patients presenting obesity-related metabolic alterations. The metagenomic approaches could help discovering how the complex gut microbial ecosystem could participate in the control of host energy metabolism, and could be relevant for future therapeutic developments, including nutritional approaches, for overweight patients.

Keywords Obesity · Microbiota · Nutrition · Prebiotics · Inflammation

N.M. Delzenne (✉) · A.M. Neyrinck · P.D. Cani
Metabolism and Nutrition Research Group,
Louvain Drug Research Institute,
Université catholique de Louvain,
73 av. E. Mounier, Boîte B1.73.11,
B-1200 Bruxelles, Belgique
e-mail : nathalie.delzenne@uclouvain.be

Le microbiote intestinal, un écosystème impliqué dans le contrôle du métabolisme énergétique de l'hôte

Le microbiote intestinal est constitué de cent mille milliards de bactéries, réparties en grands phyla, regroupant mille espèces caractérisées à ce jour. L'analyse de la composition et des fonctions biologiques associées au microbiote intestinal a rapidement évolué ces dernières années suite, notamment, au séquençage du génome bactérien (microbiome) [1]. Les analyses meta-génomiques, transcriptomiques et métabolomiques ont permis de revisiter le rôle clé que jouent les microorganismes qui colonisent le tractus gastro-intestinal, sur le métabolisme énergétique de l'hôte qui les abrite, et d'évaluer comment ce microbiote évolue avec l'âge, les conditions de vie, et les caractéristiques physio-pathologiques [2-4]. Chaque individu se caractérise par un microbiote distinct. Cependant, un ensemble de gènes et de bactéries communes à tous les individus (« core microbiome ») serait requis pour la gestion optimale de la symbiose métabolique et fonctionnelle entre cellules eucaryotes et procaryotes dans cet écosystème particulier qu'est le tractus gastro-intestinal. Récemment, la proposition de « classer » les individus d'une population en fonction d'espèces majoritairement présentes dans le microbiote fécal, a permis de distinguer trois entérotypes distincts (*Bacteroides*, *Prevotella* ou *Ruminococcus*). Ceux-ci seraient indépendants des caractéristiques ethniques, géographiques ou génétiques, et l'alimentation ne pourrait avoir une influence qu'à très long terme, l'entérotipe *Bacteroides* étant associées à la consommation, notamment, de viande, protéines et matière grasses, alors que l'entérotipe *Prevotella* serait d'avantage lié à la consommation d'une alimentation riche en glucides complexes et fibres [5,6]. L'alimentation est bien entendu un élément clé à prendre en compte dans l'impact des activités microbiennes sur la santé de l'hôte, bien que d'autres facteurs intrinsèques (génétique, âge, sexe) ou extrinsèques (traitements médicamenteux ou chirurgicaux) soient

aujourd'hui considérés comme clés dans la gestion de l'interface microbiote-hôte dans le contexte de l'obésité (Fig. 1).

Des modèles expérimentaux de souris axéniques (nées et élevées en condition stérile stricte, et exemptes de tout micro-organisme colonisateur) et de souris spécifiquement colonisées avec certaines bactéries, a permis d'entrevoir le rôle que joue le microbiote intestinal sur le métabolisme énergétique [7,8]. En effet, il apparaît que la présence du microbiote chez les souris colonisées, notamment par des bactéries caractérisées par une activité saccharolytique importante, peut favoriser le développement de la masse grasse, et par là, induire des désordres métaboliques associés au surpoids et à l'obésité. De manière intéressante, la colonisation de souris axéniques par le microbiote de souris présentant une obésité d'origine génétique (par exemple, de souris *ob/ob* présentant une déficience en leptine), ou nutritionnelle (administration chronique préalable d'un régime hyperlipidique), transfère véritablement le phénotype du donneur au receveur, suggérant un rôle que joue le microbiote intestinal en tant que régulateur du métabolisme de l'hôte [9,10]. En accord avec ces observations, la colonisation bactérienne de l'intestin - chez le rongeur - change l'expression de gènes clés dans la régulation des voies cataboliques et anaboliques « à distance ». Comme l'illustre la figure 2, le transfert de microbiote favorise le stockage plutôt que l'oxydation des nutriments. Par ailleurs, la fermentation bactérienne de glucides qui échappent à la digestion dans la partie haute de l'intestin, permet la libération d'acides carboxyliques à chaîne courte (ACCC) qui contribuent à restituer une part de l'énergie à

l'hôte: les colonocytes utilisent le butyrate comme substrat énergétique, le propionate et l'acétate pouvant jouer le rôle de précurseur métabolique (substrat gluconéogénique et lipogénique, respectivement pour le propionate et l'acétate). La récupération d'énergie via le processus fermentaire demeure toutefois trop peu importante pour être considérée comme responsable de l'augmentation de masse grasse observée chez les animaux dits « conventionnels » (qui possèdent un microbiote intestinal) par rapport à des animaux axéniques recevant le même régime alimentaire. De plus, comme nous l'expliquerons plus loin, la présence de glucides fermentescibles dans l'alimentation pourrait même participer au contrôle de l'appétit, et d'autres fonctions physiologiques clés, qui peuvent contrer les désordres métaboliques associées à l'obésité [11].

D'autre part, il faut noter que ces ACCC issus de la fermentation jouent également un rôle dans la régulation métabolique, en interagissant avec des facteurs qui contrôlent l'expression de gènes (par exemple, les histones déacétylases), ou en se liant à des récepteurs spécifiques. Les ACCC sont considérés à ce jour comme les ligands physiologiques de récepteurs couplés aux protéines G (GPR 41 et 43), et l'activation de ces récepteurs joue un rôle tant dans la régulation de la sécrétion d'hormones gastro-intestinales par les cellules endocrines de l'intestin, que dans la sécrétion de cytokines par les monocytes, ou dans l'inhibition de la lipolyse adipocytaire [12-14]. Le microbiote intestinal joue également un rôle dans le métabolisme de nutriments lipidiques et protéiques. La production d'acides linoléiques conjugués à partir d'acides gras polyinsaturés, la déconjugaison et la réduction d'acides biliaires, ou encore la production de

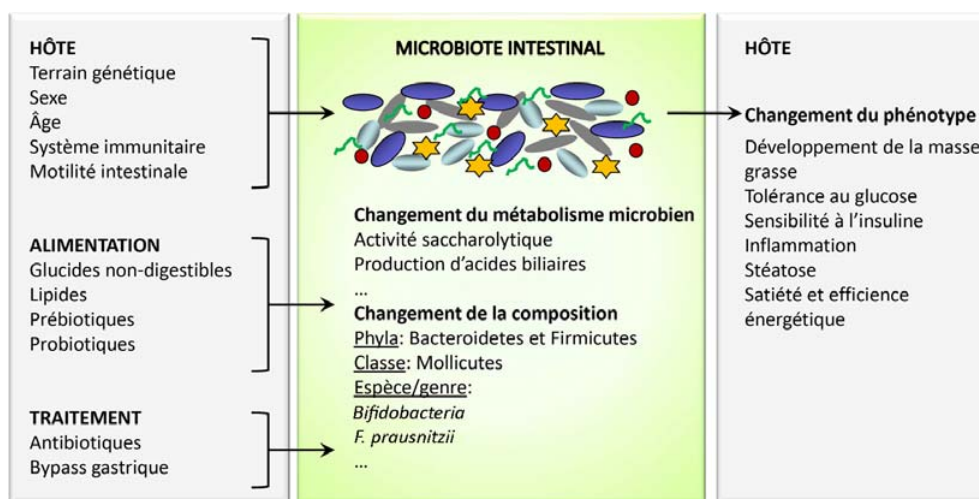


Fig. 1 Le microbiote intestinal est un élément central qui conditionne le phénotype de l'hôte. Les caractéristiques intrinsèques, l'alimentation, l'environnement, ou des traitements chirurgicaux ou pharmacologiques, influencent la composition et l'activité métabolique du microbiote intestinal. Ces changements de l'écosystème microbien influencent l'immunité et le métabolisme de l'hôte, notamment en modulant l'expression de gènes impliqués dans l'adiposité et dans les altérations métaboliques associées (adapté de Delzenne et al [8])

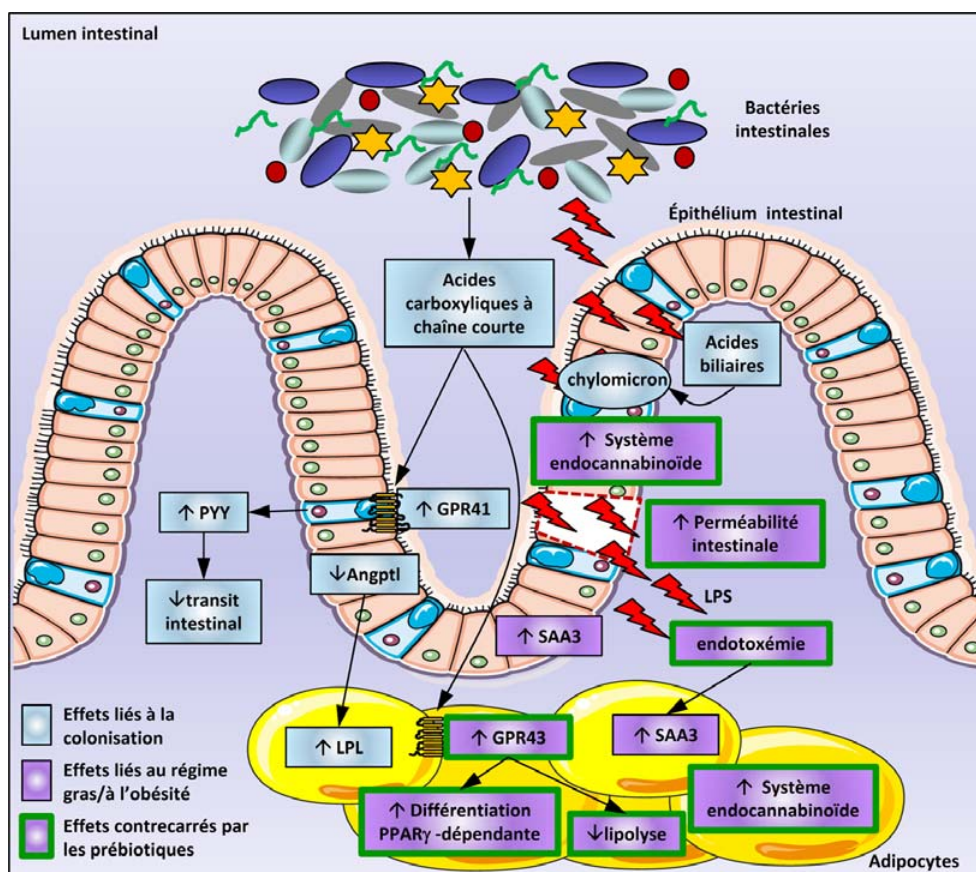


Fig. 2 Résumé des réponses métaboliques de l'hôte face à des changements affectant son microbiote intestinal, notamment lors de l'administration d'un régime hyperlipidique. Le transfert de microbiote à des souris axéniques change l'expression de gènes clés qui favorisent les voies anaboliques de stockage des nutriments au dépend de l'oxydation. Les acides carboxyliques à chaîne courte issus de la fermentation de glucides se lient au récepteur GPR41 intestinal et promeuvent l'expression de PYY, ce qui ralentit le transit intestinal. Certains acides carboxyliques à chaîne courte activent également le récepteur GPR43 du tissu adipeux; l'expression de ce dernier étant augmentée par le régime gras. Cette activation diminue la lipolyse et augmente la différenciation PPAR γ -dépendante, contribuant ainsi à l'expansion du tissu adipeux. Le microbiote intestinal promeut le stockage d'acide gras sous le contrôle de la lipoprotéine lipase dans le tissu adipeux en diminuant l'expression intestinale de l'ANGPTL4. L'augmentation du niveau de LPS dans le sang est liée à l'activation du système endocannabinoïde au niveau intestinal entraînant une augmentation de la perméabilité de l'intestin. Le LPS active la production du peptide SAA3 dans l'intestin et le tissu adipeux. L'administration de glucides fermentescibles prébiotiques peut contrer ces altérations phénotypiques. Chez les animaux obèses, les prébiotiques augmentent la production des peptides GLP-1 et GLP-2, diminuent la perméabilité intestinale, inhibent le système endocannabinoïde au niveau de l'intestin et du tissu adipeux, contrecarrent la surexpression de GPR43 et augmentent la lipolyse du tissu adipeux, ce qui diminue l'adiposité. Abréviations: ANGPTL4, *angiopoietin-related protein 4*; GLP, *glucagon-like peptide*; GPR, *G-protein coupled receptor*; LPL, *lipoprotein lipase*; LPS, *lipopolysaccharide*; PPAR γ , *peroxisome proliferator-activated receptor γ* ; PYY, *peptide YY*; SAA3, *serum amyloid A3 protein* (adapté de Delzenne et al [8])

métabolites de type putrescine ou de dérivés monoamines, sont des caractéristiques métaboliques du microbiote qui lui permettent de libérer des molécules qui, une fois absorbées, sont douées d'activité régulatrice – bénéfique ou néfaste – dans les tissus de l'hôte [7] : S'intéresser à l'aspect « fonctionnel » (c'est-à-dire, métabolique) du microbiote apparaît, *de facto*, comme au moins aussi important que de caractériser la composition phylogénique de l'écosystème bactérien gastro-intestinal.

Changements de la composition et de l'activité du microbiote intestinal associés au surpoids et aux pathologies associées : découvertes et controverses

Quelque quinze articles originaux ont été publiés au cours des cinq dernières années, qui relatent la comparaison de la composition du microbiote intestinal chez des patients obèses versus minces, ou chez des patients obèses et/ou

diabétiques soumis à une prise en charge diététique ou chirurgicale. Ce type d'étude permet d'analyser des changements bactériens associés à une perte de poids importante chez un même individu [3,7,8]. Ce sont principalement des analyses corrélatives qui ont suggéré que certains phyla, genre, ou espèces bactériennes étaient positivement, ou négativement corrélés à l'excès de masse grasse, ou à un comportement alimentaire inadéquat. Les premières données, aujourd'hui controversées, suggéraient un changement du rapport entre les deux phyla bactériens les plus importants, c'est-à-dire une diminution des Firmicutes et une augmentation des Bacteroidetes associées à la perte de poids. Les analyses de composition microbienne après chirurgie bariatrique sont peu nombreuses, mais particulièrement intéressantes [15]. Une étude menée chez des patients obèses soumis à un *by-pass* gastrique (RYGB) a révélé que le ratio *Bacteroides/Prevotella* était plus faible chez les patients obèses que chez les individus normo-pondérés, corrélait négativement avec la corpulence, mais augmentait et restait stable trois mois après la chirurgie. Les mêmes auteurs ont suggéré que l'effet anti-inflammatoire du traitement chirurgical pouvait être lié à la présence de bactéries de type *Faecalibacterium prausnitzii* [16]. Le nombre de *Faecalibacterium prausnitzii* était, par ailleurs, particulièrement bas chez les patients obèses présentant un diabète type 2, et augmenté après chirurgie. Il reste à démontrer, dans des études à large échelle, si les changements de microbiote sont issus des modifications anatomiques du tractus digestif suite à la chirurgie, des conséquences physiologiques (modification du métabolisme des acides biliaires, du pH, des hormones gastro-intestinales...) ou de l'impact de l'opération sur le comportement alimentaire (modulation qualitative et quantitative de l'apport en nutriments) [15].

Certaines études suggèrent que des caractéristiques de l'écosystème bactérien durant la petite enfance, peut exercer une influence sur l'incidence de l'obésité bien plus tard au cours de la vie. Par exemple, le taux de Bifidobactéries chez le bébé est inversement corrélé avec l'apparition de surpoids à l'adolescence [17], la diminution de Bifidobactéries étant, par ailleurs, associée à l'obésité et au diabète dans certaines études [18,19]. D'autres bactéries, comme *Akkermansia muciniphila*, qui ont un tropisme particulier pour la couche de mucus protectrice entre la muqueuse et la lumière intestinale, peuvent s'avérer prédictives de la prise de poids au cours de la grossesse [20]. Une étude particulièrement intéressante a montré que le microbiote intestinal change au cours de la grossesse, et se caractérise au troisième trimestre par une diminution de la diversité microbienne, et une augmentation des taux de Protéobactéries, et d'Actinobactéries. Le transfert du microbiote intestinal à des souris axéniques induit une augmentation du poids corporel, de l'inflammation et diminue la sensibilité à l'insuline, mais les auteurs proposent que ces changements très « transitoires » du

microbiote puissent jouer un rôle dans la croissance fœtale, et dans la préparation à la lactation [21].

De ces quelques études, il ressort que le microbiote intestinal interviendrait dans la « gestion » de l'inflammation associée à l'obésité, et pourrait agir, notamment, via des changements de la fonction barrière de l'intestin.

Obésité, microbiote et barrière intestinale : vers une perméabilité sélective ?

La présence de cent mille milliards de bactéries dans le tractus gastro-intestinal serait dramatique sans la gestion adéquate de processus impliqués dans la fonction barrière de l'intestin. Les protéines de jonctions, la présence de cellules sécrétrices de mucus, la régulation fine du transport transcellulaire, sont tant de processus qui permettent d'éviter une translocation bactérienne incontrôlée. Des études expérimentales, corroborées par un nombre limité d'études exploratoires chez l'homme, suggèrent que la fonction barrière de l'intestin serait compromise en cas d'obésité, et principalement, en cas de pathologies associées qui impliquent un phénomène inflammatoire, tel que la stéato-hépatite non alcoolique, par exemple [22,23]. Des éléments d'origine microbienne pourraient alors pénétrer dans la circulation sanguine, et participer à l'inflammation modérée associée à l'obésité. Par exemple, la translocation de lipopolysaccharides (LPS), principaux composants de la membrane des bactéries gram négatives, induit une augmentation modérée (doublement) mais physiologiquement significative des taux de LPS, retrouvée chez les individus obèses et qui corrèlent positivement avec l'insulinémie à jeun chez les patients diabétiques [23]. Notons qu'un régime riche en graisses contribue également à cette endotoxémie métabolique, en favorisant l'absorption des LPS via la formation des chylomicrons [24]. D'autres constituants bactériens retrouvés dans le sang pourraient également être prédictifs de pathologies associées à l'obésité. Par exemple, l'ADN ribosomal 16S, caractéristique moléculaire des bactéries, a été proposé comme un marqueur sérique capable de prédire le développement de diabète et qui corrèle à l'adiposité viscérale, l'ADN bactérien circulant étant attribué majoritairement au phylum des Protéobactéries [25]. Les peptidoglycans, constituants de bactéries gram positives, pourraient également être impliqués dans l'inflammation associée à l'obésité [7].

Intérêt de l'approche nutritionnelle dans la modulation du microbiote intestinal dans l'obésité

L'idée de moduler la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal en vue d'influencer positivement la santé de

l'hôte, apparaît aujourd'hui comme une nouvelle voie de développement thérapeutique. Une expérience de « transfert allogénique » de microbiote d'individus sains à des sujets obèses a récemment permis de mettre en évidence une amélioration de la sensibilité hépatique et périphérique à l'insuline qui persiste au moins six semaines après le transfert [26]. Cette procédure apparaît, à ce jour, davantage comme une preuve de concept que le microbiote lui-même joue un rôle régulateur du métabolisme de l'hôte, que comme une approche thérapeutique potentielle, vu les nombreuses questions qu'elle soulève (innocuité de la procédure ? Assurance de transfert d'un microbiote « sain » ?...). En revanche, des constituants de l'alimentation pourraient être intéressants dans la gestion de l'écologie microbienne en relation avec l'adiposité et les pathologies associées. A cet égard, des nutriments de type « fibres alimentaires » qui modulent le microbiote pourraient s'avérer utiles, et permettraient de revoir sous un nouveau jour les conseils nutritionnels à prodiguer dans la prise en charge du syndrome métabolique. Le concept de prébiotique a été élaboré en 1995, et correspond à l'impact de certains constituants de l'alimentation (principalement des oligosaccharides, ou polysaccharides) qui échappent à la digestion dans la partie haute de l'intestin, mais peuvent être fermentés sélectivement par certaines bactéries, cet effet étant associé à une amélioration de certaines fonctions physiologiques de l'hôte [27]. Des données expérimentales montrent que l'administration de fructanes, arabinoxylanes, glucanes, qui sont des nutriments caractérisés par leur fermentation bactérienne *in vivo*, permet de diminuer l'adiposité, la stéatose, la glycémie, et l'endotoxémie dans différents modèles murins d'obésité (pour revue [8]). Les mécanismes moléculaires sous-jacents impliquent une amélioration de la fonction barrière de l'intestin, une modulation de la fonction endocrine de l'intestin, un changement de sensibilité à la leptine ou à l'insuline, une modulation de l'expression de gènes clés régulateurs du métabolisme énergétique, de l'immunité et de la différenciation adipocytaire (PPAR γ , système endocannabinoïde,...) [28-30] (Fig. 2). Les changements de composition de microbiote lors de l'administration de prébiotiques de type fructanes, ou arabinoxylanes, révèlent une augmentation pratiquement systématique du nombre de bifidobactéries, qui apparaissent comme la « signature bactérienne » de leur effet sur le microbiote [31,32]. Cependant, l'administration de ces mêmes composés chez la souris révèle, à l'analyse de la composition microbienne par des techniques de microarray ou de pyroséquençage de l'ADN 16S bactérien, un lien étroit entre l'augmentation de certaines d'entre elles (notamment *Faecalibacterium prausnitzii* ou *Akkermansia muciniphila*) sur la fonction endocrine de l'intestin [29]. Chez l'homme, le nombre limité d'études publiées à ce jour permet toutefois d'envisager une modulation de la fonction endocrine gastro-intestinale, avec des conséquences sur l'appétit, et sur la

glycémie, après traitement avec des prébiotiques (pour revue [8]). Une étude d'intervention menée récemment chez des patientes obèses révèle également des changements de composition du microbiote après administration de prébiotiques de type fructanes et l'amélioration de l'endotoxémie, ou de la masse grasse, indépendamment d'un changement significatif du poids corporel après trois mois de traitement [33]. Le nombre d'études d'intervention publiées à ce jour étant très limité, et menées sur un nombre restreint de patients, il faut d'avantage entrevoir ces données comme une preuve du concept que certains nutriments, que l'on peut retrouver notamment dans les céréales, fruits, ou légumes, peuvent avoir un impact réel sur la composition du microbiote et pourraient, par ce biais, améliorer certains paramètres marqueurs du stress métabolique associé au surpoids et à l'obésité.

Perspectives de recherche et d'approche thérapeutique

L'élucidation des mécanismes moléculaires qui régissent les interactions entre le microbiote gastro-intestinal, et le métabolisme énergétique de l'hôte, progresseront de manière importante dans les années à venir, si des projets interdisciplinaires voient le jour. Les progrès d'analyse moléculaire des fonctions et de la phylogénie bactérienne, l'analyse métabolomique éclairée par la physiologie intégrative de l'hôte, sont cruciaux pour tâcher d'élucider les bactéries, « cluster » bactériens, ou fonctions bactériennes impliqués dans la genèse ou l'évolution de l'adiposité et des pathologies associées. Ces connaissances sont un prérequis pour le développement de traitements thérapeutiques novateurs (médicamenteux, nutritionnels) ciblant le microbiote dans ce contexte précis. Il s'avère toutefois essentiel d'envisager ces nouvelles thérapies potentielles comme complémentaires à une prise en charge globale et sociétale d'un syndrome pathologique qui, *de facto*, est multi-factoriel. Les altérations de la fonction barrière de l'intestin, et l'inflammation à bas bruit pourraient constituer des cibles particulièrement sensibles à une modulation du microbiote intestinal.

Références

1. Qin J, Li R, Raes J, et al (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464:59–65
2. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al (2012) Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 488:178–84
3. Angelakis E, Armougom F, Million M, et al (2012) The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol* 7:91–109

4. Shanahan F (2012) The gut microbiota—a clinical perspective on lessons learned. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:609–14
5. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al (2011) Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473:174–80
6. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al (2011) Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 334:105–8
7. Tremaroli V, Backhed F (2012) Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 489:242–9
8. Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, et al (2011) Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 7:639–46.
9. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, et al (2009) The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 1:6ra14
10. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al (2006) An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444:1027–31
11. Delzenne NM, Cani PD (2011) Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr* 31:15–31
12. Tollhurst G, Heffron H, Lam YS, et al (2012) Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 61: 364–71
13. Ge H, Li X, Weiszmann J, et al (2008) Activation of G protein-coupled receptor 43 in adipocytes leads to inhibition of lipolysis and suppression of plasma free fatty acids. *Endocrinology* 149:4519–26
14. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, et al (2003) The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 278:11312–9
15. Aron-Wisniewsky J, Dore J, Clement K (2012) The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:590–8
16. Furet JP, Kong LC, Tap J, et al (2010) Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 59:3049–57
17. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, et al (2008) Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 87:534–8
18. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, et al (2010) Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *Am J Clin Nutr* 92:1023–30
19. Wu X, Ma C, Han L, et al (2010) Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. *Curr Microbiol* 61:69–78
20. Santacruz A, Collado MC, Garcia-Valdes L, et al (2010) Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr* 104:83–92
21. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al (2012) Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell* 150:470–80
22. Gummesson A, Carlsson LM, Storlien LH, et al (2011) Intestinal permeability is associated with visceral adiposity in healthy women. *Obesity (Silver Spring)* 19:2280–2
23. Cani PD, Osto M, Geurts L, et al (2012) Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 3:279–88
24. Laugerette F, Vors C, Peretti N, et al (2011) Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. *Biochimie* 93:39–45
25. Amar J, Serino M, Lange C, et al (2011) Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept. *Diabetologia* 54:3055–61
26. Vrieze A, Van NE, Holleman F, et al (2012) Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 143:913–6
27. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al (2010) Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 104 Suppl 2: S1–63
28. Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, et al (2010) The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 6:392
29. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, et al (2011) Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 60: 2775–86
30. Dewulf EM, Cani PD, Neyrinck AM, et al (2011) Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPARgamma-related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *J Nutr Biochem* 22:712–22
31. Neyrinck AM, Van Hée VF, Piront N, et al (2012) Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satiety and reduce metabolic endotoxemia in diet-induced obese mice. *Nutrition and Diabetes* 2, e28; doi:10.1038/nutd.2011.24
32. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al (2007) Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 50:2374–83
33. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, et al (2012). Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut (in press)*