

Nouveaux regards sur les déterminants de l'obésité

New insight on obesity

Arnaud BASDEVANT

Pôle d'Endocrinologie de la Pitié Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris ; Université Pierre et Marie Curie - Paris 6, Inserm U872 Eq 7 France.

RÉSUMÉ

L'obésité implique un déséquilibre de la balance énergétique, un excès d'apports ou un défaut de dépense favorisé par une prédisposition biologique génétique ou autre. Les progrès de la recherche sur le tissu adipeux soulignent qu'indépendamment du déséquilibre énergétique, des anomalies de capacité de stockage du tissu adipeux pourraient constituer un facteur physiopathologique de premier ordre. De plus des anomalies de composition cellulaire et de structure du tissu adipeux (inflammation et fibrose) peuvent conduire à une pathologie d'organe ayant un certain degré d'irréversibilité rendant compte du caractère chronique de la maladie. Cette pathologie d'organe peut avoir des conséquences systémiques ou locales. Le rôle de l'intestin est une autre voie de recherche prometteuse.

Mots clés : obésité, nutrition, tissu adipeux

SUMMARY

An energy imbalance, due to an increase in calorie intake and/or a decrease in energy expenditure, with a biological predisposition, genetic or not, is central to obesity. New advances in obesity research underline the potential role of primary alteration in the storage capacity of the adipose tissue in the development of the disease. Furthermore, alterations of the cell composition and structure of the adipose tissue (histopathological changes characterized by inflammation and fibrosis) lead to an "organ disease" with some degree of irreversibility explaining the resistance to treatments in the long term. This organ disease may lead to systemic or local damages. The role of gut flora is an other fascinating pathophysiological hypothesis.

Key-words: obesity, nutrition adipose tissue

Nouveaux regards sur les déterminants de l'obésité

New insight on obesity

L'obésité est liée à des facteurs biologiques, comportementaux et environnementaux. Il est admis qu'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétique est une étape incontournable de la constitution d'une inflation des réserves énergétiques stockées sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux [1,2]. Néanmoins plus les connaissances biologiques, épidémiologiques, comportementales progressent, plus sont remis en cause les schémas simplistes qui feraient de l'obésité la seule conséquence de la glotonnerie ou de l'inactivité sur un terrain biologique, génétique prédisposé ou autre [3-7]. Les concepts physiopathologiques se complexifient et s'ouvrent vers la notion de pathologie d'organe à retentissement systémique. Les altérations du tissu adipeux primaires ou secondaires contribuent à l'aggravation progressive de la maladie, c'est-à-dire au passage à la chronicité et à la survenue de complications. Il faut donc distinguer les facteurs d'initiation, de maintien, d'aggravation et de résistance. Dans cet article nous envisagerons certaines des nouvelles hypothèses physiopathologiques récemment soulevées, considérant comme acquis la notion

de prédisposition génétique et d'origine comportementale et environnementale de la maladie. Il ne s'agit pas d'analyser de manière exhaustive les nouvelles pistes de réflexion mais de centrer notre intérêt sur les arguments en faveur du rôle potentiel d'une anomalie primitive du stockage.

Altération du bilan d'énergie ou altération des capacités de stockage

L'obésité se définit par une inflation de la masse grasse entraînant des inconvénients pour la santé. Elle traduit l'incapacité du système réglant les réserves énergétiques à faire face à une pression biologique, comportementale ou environnementale [7]. En effet, la composition corporelle d'un individu reste dans la majorité des cas d'une remarquable stabilité en tout cas à court et moyen termes en dehors de fluctuations mineures. On parle de « régulation pondérale », de pondéostat, concept qui mériterait une définition plus précise car il faudrait plutôt parler de régulation des compartiments corporels, incluant les réserves énergétiques et hydriques, ainsi que la masse maigre etc. Mais la majorité des réserves étant sous forme de tissu adipeux, il est généralement considéré que l'inflation de la masse grasse traduit un déséquilibre de la balance énergétique.

On doit à Sorensen une mise au point remarquable sur les conditions d'une inflation des réserves énergétiques [2]. En situation de stabilité pondérale, les apports énergétiques (EE : entrées d'énergie) s'équilibrent avec les dépenses (DE : dépense énergétique), soit $EE=DE$. Si les réserves augmentent, c'est que $EE>DE$ en sachant que le stockage nécessite lui-même de l'énergie (EC énergie de conversion de l'excès d'apport en masse grasse) de sorte que l'équation de l'énergie stockée est: $dES/dt = EE - (DE+EC)$. La DE est égale au métabolisme de repos (DER dépense énergétique de repos) et d'un coefficient prenant en compte l'activité physique (CAP) la contribution de l'activité à la dépense énergétique. Il faudrait également ajouter la dépense liée au métabolisme et à la thermorégulation. Donc $DE = DER \times CAP$. Mais il faut prendre en compte un autre élément clé : toute augmentation de la masse grasse s'accompagne d'une augmentation simultanée de masse maigre (c'est-à-dire de l'eau, du muscle et différents composants corporels). Or la DER dépend pour une large part de la masse maigre : ainsi plus un individu grossit plus sa dépense énergétique augmente. Si l'on suit un exemple proposé par SORENSEN, un individu de 80 kg avec une DER de 7.8 MJ /j et un CAP de 1.5, en augmentant sa prise alimentaire de 1 MJ par jour pendant deux ans prendrait 10 kg. Si toute cette prise de poids était faite de lipides, elle « coûterait » 300 MJ et 235 MJ si l'on considère que la prise de poids inclut 25% de masse maigre. Donc ce qui est stocké est inférieur à ce qui a été consommé en excès. Il est en réalité difficile de définir exactement le coût d'une augmentation de poids car la part du « gras » et du « maigre » dans la prise de poids est variable selon les individus [2]. Il est également d'évaluer avec précision les modifications d'apports alimentaires et de dépenses énergétiques. Une estimation à partir des stocks accumulés conduit à une estimation d'une dérive inférieure à 1% pour permettre cette prise de poids. Ces niveaux interdisent tout espoir d'une analyse fine du bilan. Il faut admettre que nous ne sommes pas en mesure faute d'outils précis de savoir ce qui contribue en termes comportementaux à déséquilibrer la dépense énergétique pour favoriser l'obésité chez un individu donné, augmentation des apports ou diminution des dépenses. Nous ne le savons d'autant moins que la recherche clinique porte rarement sur les événements initiaux de la prise de poids : les sujets sont généralement étudiés au stade de surpoids ou d'obésité donc à un stade avancé du processus.

Si un déséquilibre de la balance énergétique pouvait être documenté, cela n'impliquerait pas que ce phénomène soit premier. En effet, s'il est juste d'affirmer que ce déséquilibre peut être une des explications causales, on peut en avancer une autre : l'anomalie primaire peut être une modification des capacités de stockage. Autrement le phénomène initial pourrait être une augmentation des capacités de stockage par augmentation du nombre de cellules ou de leurs

capacités de lipogenèse ou d'un déficit de lipolyse ou de l'association de ces différents facteurs. Les facteurs comportementaux pourraient intervenir dans un deuxième temps comme facteurs aggravants ou secondaires (adaptatifs ?) à la capacité accrue de stockage

Nous sommes donc devant une question actuellement inextricable : quel est le *primum movens* de l'obésité : est-ce une anomalie de la balance énergétique ou une anomalie des capacités de stockage, ou les deux. Quel que soit le mécanisme primaire, on ne peut que constater l'incapacité du système réglant les réserves adipeuses à contrebalancer la perturbation initiale. Une autre question est donc de savoir pourquoi le système de régulation est secondairement déficient. Nous limiterons la présentation aux données récente indiquant le rôle premier de l'augmentation des capacités de stockage dans certains modèles d'obésité.

Modèles suggérant une anomalie primitive des capacités de stockage.

Le tissu adipeux blanc est composé d'une variété de cellules : des adipocytes matures , des précurseurs adipocytaires, des cellules endothéliales, des macrophages, des vaisseaux et des nerfs, des lymphatiques, du tissu de soutien. Le tissu adipeux est un organe endocrine et paracrine d'une remarquable plasticité [8]. L'augmentation de la masse grasse résulte d'une augmentation de la taille des adipocytes par accumulation de triglycérides (hypertrophie). Au-delà d'une certaine taille, la cellule adipeuse ne grossit plus, l'augmentation des capacités de stockage nécessite une augmentation du nombre de cellules (hyperplasie). L'adipogenèse implique un processus de prolifération des cellules souches et leur différenciation. Une fois différenciées, les cellules ne retournent pas au stade de précurseurs. Elles restent disponibles pour stocker. La physiologie des réserves énergétique ne se limite pas à la question d'une balance entre entrées et sorties mais doit tenir compte des capacités cellulaires de stockage [2].

Différents modèles expérimentaux animaux indiquent que des facteurs endogènes ou exogènes peuvent provoquer des augmentation première de capacité de stockage par recrutement de précurseurs d'adipocytes, différenciation et transformation en adipocyte matures, ou en modifiant les capacités de lipogenèse ou de lipolyse. Nous citerons trois études de la littérature particulièrement illustratives.

La première porte sur un modèle de stress par contrainte associé à un régime hyper gras et sucré chez l'animal [9-10]. Il a été montré expérimentalement chez la souris que le stress majore l'effet d'un régime obésogène par des effets périphériques au niveau du tissu adipeux, médiés par le neuropeptide Y. des facteurs de stress comme le froid ou l'agression entraînent la libération de NPY par les terminaisons nerveuses sympathiques avec pour conséquence une augmentation des NPY2R dans le tissu adipeux abdominal, de manière glucocorticoïdes-dépendante. Ceci aboutit à une croissance du tissu adipeux abdominal. La libération de NPY stimule l'angiogenèse adipeuse, l'infiltration macrophagique, et la prolifération de nouveaux adipocytes. Entraînant une adiposité abdominale et un syndrome métabolique.

Une seconde série d'étude concerne des modèles utilisant des virus [11-13]. Dans les modèles animaux quatre virus ont été impliqués dans le développement de l'obésité dont les adenovirus. On sait que les préadipocytes ont la capacité de phagocytose. L'injection d'adenovirus entraîne une différenciation des préadipocytes, augmente le nombre d'adipocytes. Utilisant des cultures de cellules stromales de tissu adipeux humain, le groupe de DHURANDHAR a montré que l'Ad-36 entraînait l'engagement, la différenciation, et l'accumulation de lipides de manière dose dépendante.

Enfin, ouvrant un champ nouveau dans la recherche sur les déterminants environnementaux des obésités, les études sur les modificateurs endocriniens et les polluants suggèrent

fortement que des substances exogènes, comme certains composés des plastifiants pourraient induire des différenciations adipocytaires. Les phtalates des plastiques peuvent agir directement sur les PPAR gamma et modifier le tissu adipeux dans les conditions expérimentales. Le monoethyl-hexyl-phthalate active directement PPAR gamma comme la rosiglitazone et induit une activation sélective des gènes cibles de PPAR gamma [14].

Ces études parmi d'autres sont autant d'indications qu'une augmentation primitive des capacités de stockage peuvent être le *primum movens* d'une augmentation de la masse grasse, le comportement alimentaire se modifiant secondairement « au service » de cette capacité de stockage accru.

Une pathologie d'organe

Au cours de dernières années, une série de travaux ont décrit les anomalies histopathologiques du tissu adipeux au cours de l'obésité. Le groupe de S. CINTI en Italie et de K. CLEMENT ont mis en évidence le processus inflammatoire et de fibrose qui caractérise l'évolution de l'obésité [15,16]. L'inflation de la masse grasse ne s'associe pas seulement à une augmentation du nombre et/ou de la taille des cellules adipeuses mais d'un profond remaniement de sa structure. Une de caractéristiques histologique principale est l'infiltration du tissu adipeux par des macrophages dont l'origine paraît médullaire. Cette infiltration s'observe en particulier autour des adipocytes de type nécrotiques. Ces macrophages se disposent en couronne autour des adipocytes. Lors de la perte de poids cette infiltration régresse. Le tissu adipeux pourrait également être infiltré par d'autres cellules (lymphocytes T proinflammatoires). Des cellules lymphoïdes ont également été mises en évidence. Cette infiltration macrophagique est particulièrement abondante dans certains sites (tissu adipeux omental) ; les cellules CD68+ (macrophages activés et lymphocytes) sont plus abondantes dans les dépôts profonds. D LACASA a montré que les facteurs sécrétés par les macrophages altèrent la différenciation adipocytaire et induisent une inflammation. De plus cette inflammation est associée à un processus de fibrose avec des dépôts de fibronectine, de collagène I [17].

C'est ainsi que se constitue progressivement une pathologie d'organe dont la réversibilité au cours de la perte de poids n'est que partielle. Ces données fournissent une explication, ou au moins une base biologique, à la résistance à la perte de poids.

Effets locaux et systémiques de l'altération du tissu adipeux

La production ou la sécrétion de facteurs de l'inflammation et d'autres substances biologiques (hormones, toxiques, polluants) paraît impliquée dans les complications de l'obésité : l'obésité devient au fil du temps une maladie systémique. A titre d'exemple la production d'estrogènes conduit au risque accru de cancers de l'endomètre, la production de cytokines contribue au développement de pathologies articulaires ou de l'asthme. On sait que l'obésité, l'insulino résistance et le diabète sont liés à une situation d'inflammation chronique [17-21].

Une des nouveautés les plus intrigantes dans la physiopathologie de l'obésité est la mise en évidence d'effets locaux des productions adipocytaires. L'exemple récemment documenté concerne le tissu adipeux viscéral et le tissu adipeux péricardique. On sait que la distribution régionale du tissu adipeux est un déterminant majeur de ses conséquences métaboliques. L'abondance du tissu viscéral est associée au risque de diabète et de maladies cardiovasculaire, d'où la notion d'obésité abdominale. Les travaux de l'équipe de K. CLEMENT associée à celle de P. BEDOSSA a mis en évidence des relations entre atteinte hépatique et degré d'inflammation du tissu adipeux viscéral [21].

Des travaux plus récents indiquent que le tissu adipeux péricardiaque peut contribuer mécaniquement mais aussi biologiquement à des anomalies coronaires indépendamment d'autres facteurs de risque dont l'adiposité abdominale. Ceci a été confirmé par imagerie par le groupe de Greif mettant en évidence une association entre l'importance de cette graisse péricardiaque et le nombre de plaques d'athérosclérose. Une masse graisseuse péricardiale supérieure à 300 cm³ multiplie par 4 le risque d'athérosclérose coronaire. Il semble que le tissu adipeux épicaudique comme le tissu adipeux paracardiac sont associés à l'athérosclérose coronaire. L'hypothèse est que la graisse péricardique libère localement des substances (cytokines) inflammatoires et des acides gras pouvant jouer un rôle dans les altérations des coronaires. On sait que ce tissu adipeux péricardique est plus inflammatoire chez les sujets obèses que chez les non obèses [23-25].

Tube digestif et tissu adipeux

Longtemps ignoré, le rôle du tube digestif dans l'obésité est actuellement au premier plan [26-28)]. Deux hypothèses sont particulièrement intéressantes. La première concerne le rôle des signaux digestifs autres qu'hormonaux, dans le contrôle de la prise alimentaire.

Une des pistes les plus intéressante concerne le rôle de la néoglucogénèse intestinale, identifiée pour la première fois par l'équipe de G. MITHIEUX à Lyon qui paraît jouer un rôle déterminant non seulement dans la prise alimentaire mais dans les anomalies métaboliques de l'obésité. En effet la production intestinale de glucose via sa détection au niveau portal est capable de générer un signal de contrôle de la prise alimentaire favorisant le rassasiement. De plus la néoglucogénèse intestinale pourrait influencer favorablement la sensibilité à l'insuline. F. ANDREELLI a montré que cette neoglucogénèse intestinale pouvait intervenir dans les effets de la chirurgie de l'obésité [29].

L'autre domaine d'intérêt est représenté par la flore digestive [30]. On sait que le microbiote intestinal possède différentes fonctions, dont des actions favorisant la digestion mais également des effets métaboliques et immuns. Si l'on restaure la flore intestinale d'une souris *germ free*, on note une reprise de poids, une obésité et une insulino résistance indiquant que la flore joue un rôle crucial dans le métabolisme énergétique. L'association de *bacteroides thetaiotamicron* et de *methanobrevibacter smithii* augmente l'activité métabolique de souris *germ free*. Ce qui est intéressant c'est que la prise de poids n'est pas liée à une augmentation des apports mais à une meilleure efficacité métabolique. Les variations pondérales induites par le régime entraînent des modifications de la flore ; la colonisation de la flore par celle d'un animal obèse entraîne chez l'animal non obèse une prise de poids. Plusieurs voies métaboliques peuvent expliquer l'effet de la flore intestinale sur le bilan d'énergie : le microbiote contient une multitude d'enzymes de fermentation pouvant augmenter la digestion des glucides complexes ; le microbiote supprime l'expression épithéliale du *Fiaf* (fasting-induced adipocyte factor) qui est un inhibiteur circulant de la lipoprotéine lipase, enzyme impliquée dans le stockage des triglycérides ; la production d'acides gras volatils a des effets métaboliques documentés ; l'absence de microbiote chez des souris *germ free* est associée à une augmentation de l'AMPK dans le foie et le muscle. Chez l'homme, l'obésité est associée à une augmentation du ratio *firmicutes/bacteroidetes* et ce ratio diminue avec la perte de poids. Ceci pourrait suggérer de nouvelles voies d'actions thérapeutiques. Mais cela pose également la question du rôle de facteurs d'environnement ou alimentaires, voire pharmacologiques, dans le développement de l'obésité. On sait que les antibiotiques sont utilisés en élevage pour induire une prise de poids. Certains *lactobacillus* peuvent promouvoir une prise de poids expérimentalement selon les études de l'équipe de D. RAOULT [31-35].

Ces exemples illustrent comment le tissu adipeux peut être affecté directement ou par l'intermédiaire du système nerveux, par l'état des organes périphériques indépendamment des questions de la balance énergétique.

Conséquences de l'état d'inflammation chronique

L'inflammation systémique à laquelle contribue à la fois le tissu adipeux mais également l'abondance calorique dans l'obésité a des conséquences multiples [36]. Elle est impliquée dans le développement de l'insulino résistance comme le suggère la relation entre des taux élevés de bio marqueurs d'inflammation comme la CRP, le TNF et l'IL6 et le degré d'insulino résistance. L'expression du TNF dans le tissu adipeux est augmentée chez le sujet obèse et diminue après perte de poids. L'inflammation pourrait également expliquer la perte progressive de la sensibilité de l'hypothalamus aux signaux émis par le tissu adipeux, tels que la leptine, pour renseigner le système nerveux central sur l'état des réserves énergétique [20, 37-39].

En conclusion de cette brève analyse, qui ne se veut en aucun cas exhaustive, de nouvelles hypothèses physiopathologiques de l'obésité, il ressort que l'approche classique qui fait du déséquilibre de la balance énergétique le *primum movens* de l'obésité, ne peut plus être la seule hypothèse physiopathologique. Il faut désormais développer la recherche clinique pour identifier chez l'homme les facteurs qui pourraient conduire à une augmentation première des capacités de stockage, comme élément essentiel de la constitution de l'obésité.

Bibliographie

- [1] WISSE B.E., KIM F., SCHWARTZ M.W. – An integrative view of obesity. *Science*, 2007, 318, 928-929.
- [2] SORENSEN T.I.A. – Challenges in the study of causation of obesity. *Proc Nut Soc.*, 2008, 1-12.
- [3] CHUNG W.K., LEIBEL R.L. – Considerations Regarding the Genetics of Obesity. *Obesity*, 2008, 16, S33-S35.
- [4] WOODS S.C., D'ALESSIO D.A. – Central Control of Body Weight and Appetite. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2008, 93, S37-S50.
- [5] HORVATH T.L. – The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nat Neurosci.*, 2005, 8, 561-565.
- [6] SPEAKMAN J.R. – A Nonadaptive Scenario Explaining the Genetic Predisposition to Obesity : the “Predation Release”Hypothesis. *Cell Metabolism.*, 2007, 6, 5-12.
- [7] MUTCH DM., CLEMENT K. - Unraveling the genetics of human obesity. *Plos Genet.*, 2006, Dec 29, 2(12), e188.
- [8] HAUSMAN DB., DI GIROLAMO M., BARTNESS TJ et al. - The biology of white adipocyte proliferation. *Obesity Reviews.*, 2001, 2, 239-25.
- [9] KUO LE., KITLINSKA JB., TILAN JU., LI L., BAKER SB., JOHNSON MD., LEE EW., et al. - Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med.*, 2007 Jul, 13(7), 803-811.
- [10] MORTON G.J., CUMMINGS D.E., BASKIN D.G., BARSH G.S., SCHWARTZ M.W. – Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 2006, 443, 289-295.

- [11] PASARICA M., MASHTALIR N., Mc ALLISTER EJ., KILROY GE., KOSKA J., PERMANA P. et al. Adipogenic human adenovirus Ad-36 induces commitment, differentiation, and lipid accumulation in human adipose-derived stem cells. *Stem Cells.*, 2008 Apr, 26(4), 969-978.
- [12] PASARICA M., LOILER S., DHURANDHAR NV. - Acute effect of infection by adipogenic human adenovirus Ad36. *Arch Virol.*, 2008, 153(11), 2097-2102.
- [13] VAN GINNEKEN V., SITNYAKOWSKY L., JEFFERY JE. - "Infectobesity: viral infections (especially with human adenovirus-36: Ad-36) may be a cause of obesity. *Med Hypotheses.*, 2009, Apr, 72(4), 383-388.
- [14] FEIGE JN, GELMAN L, ROSSI D, ZOETE V, METIVIER R, TUDOR C. et al. - The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator that promotes adipogenesis. *J Biol Chem.*, 2007 Jun 29, 282(26), 19152-19166.
- [15] MURANO I., BARBATELLI G., PARISANI V., LATINI C., MUZZONIGRO G., CASTELLUCCI M. et al. - Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res.*, 2008 Jul, 49(7):1562-1568.
- [16] KEOPHIPHATH M., ACHARD V., HENEGAR C., ROUAULT C., CLEMENT K., LACASA D. - Macrophage-secreted factors promote a profibrotic phenotype in human preadipocytes. *Mol Endocrinol.*, 2009, 23(1), 11-24.
- [17] LACASA D., TALEB S., KEOPHIPHATH M., MIRANVILLE A., CLEMENT K. - Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology*, 2007, 148, 868-877.
- [18] TILG H., MOSCHEN A.R. - Adipocytokines : mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Rev.*, 2006, 6, 772- 782.
- [19] WELLEN K.E., HOTAMISLIGIL G.S. - Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, 1111-1119.
- [20] HOTAMISLIGIL G.S. - Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, 444, 860-867.
- [21] TORDJMAN J., POITOU C., HUGOL D., BOUILLOT J.L., BASDEVANT A., BEDOSSA P. et al - Association between omental adipose tissue macrophages and liver histopathology in morbid obesity: influence of glycemic status. *J Hepatol.*, 2009.
- [22] CLEMENT K., BASDEVANT A., DUTOUR A. - Weight of pericardial fat on coronaropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2009, May, 29(5), 615-616.
- [23] SILAGHI A., PIERCECCHI-MARTI MD., GRINO M., LEONETTI G., ALESSI MC., CLEMENT K. et al. - Epicardial adipose tissue extent : relationship with age, bodyfat distribution, and coronaropathy. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, Nov, 16(11), 2424-2430.
- [24] SACKS HS., FAIN JN. - Human epicardial adipose tissue : a review. *Am Heart J.*, 2007, 153, 907-917.
- [25] MAZUREK T., ZHANG L., ZALEWSKI A., MANNION J.D., DIEHL J.T., ARAFAT H. et al. - Epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*, 2003, 108, 2460-2466.

- [26] BURCELIN R., LUCHE E., SERINO M., Amar J. - The gut microbiota ecology : a new opportunity for the treatment of metabolic diseases ? *Front Biosci.*, 2009 Jun 114, 5107-5117.
- [27] CABOU C., CAMPISTRON G., MARSOLLIER N., LELOUP C., CRUCIANI-GUGLIELMACCI C., PENICAUD L. et al. - Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity. *Diabetes*, 2008, Oct, 57(10), 2577-2587.
- [28] KNAUF C., CANI PD., AIT-BELGNAOUI A., BENANI A., DRAY C., CABOU C. et al. – Glucagon-like peptide 1 signaling controls the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and reduces energy expenditure. *Endocrinology*, 2008, Oct, 149(10), 4768- 4777.
- [29] TROY S., SOTY M., RIBEIRO L., LAVAL L., MIGRENNE S., FIORAMONTI X. et al. - Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab.*, 2008 Sep, 8(3), 201-211.
- [30] TILG H., MOSCHEN AR., KASER A. - Obesity and the microbiota. *Gastroenterology*, 2009, 136, 1476-1483.
- [31] BACKHED F., MANCHESTER J.K., SEMENKOVICH CF., GORDON J.I. - Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2007, Jan 16, 104(3), 979-984.
- [33] TURNBAUGH PJ., BACKHED F., FULTON L., GORDON J.I. - Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe.*, 2008, Apr 17, 3(4), 213-223.
- [34] TURNBAUGH P.J., LEY R.E., MAHOWALD MA., MAGRINI V., MARDIS E.R., GORDON JI. - A obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, Dec 21, 444(7122), 1027-1031.
- [35] RAOULT D. – Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008, 27, 631-634.
- [36] MURPHY K.G., BLOOM S.R. – Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*, 2006, 444, 854-859.
- [37] POITOU C., VIGUERIE N., CANCELLO R., de MATTEIS R., CINTI S., STICH V. – Serum amyloid A : production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia*, 2005, 48, 519-528.
- [38] PARTON L.E., YE C.P., COPPARI R., ENRIORI P.J., CHOI B., ZHANG C.Y. – Glucose sensing by POMC neurons regulate glucose homeostasis and is impaired in obesity. *Nature*, 2007, 449, 228-232.
- [39] ZHANG X., ZHANG G., ZHANG H., KARIN M., BAI H., CAI D. – Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER Stress Link Overnutrition to Energy Imbalance and Obesity. *Cell*, 2008, 135, 61-73.
- [40] BOURET S.G., GORSKI J.N., PATTERSON C.M., CHEN S., LEVIN B.E., SIMERLY R.B. et al – Hypohalamic Neural Projections Are Permanently Disrupted in Diet-Induced Obese Rats. *Cell Metabolism.*, 2008, 7, 179-185.

