

Microbiote intestinal, poids et inflammation

Gut microbiota, body weight and inflammation

J.M. Lecerf*



L'obésité est une maladie multifactorielle chronique, complexe et de phénotypes multiples. Sa prévalence dans le monde augmente de façon préoccupante car elle est associée à un accroissement du risque métabolique et cardiovasculaire. Son évolution naturelle est l'aggravation. La perte de poids volontaire s'accompagne d'une résistance à l'amaigrissement dont les origines sont multiples (comportementales, métaboliques...). L'inflammation de bas grade associée à l'obésité pourrait être un facteur impliqué dans l'insulinorésistance mais aussi dans la résistance à l'amaigrissement; celle-ci est liée à la production de cytokines par le stroma périadiocytaire mais pourrait aussi être modulée par le lipopolysaccharide (LPS) circulant sous l'effet de modifications du microbiote intestinal. La composition du microbiote semble également être un facteur impliqué dans le bilan énergétique et la prise de poids; elle pourrait aussi jouer un rôle dans l'épidémie d'obésité à côté d'autres facteurs favorisants et/ou prédisposants. De nombreuses inconnues persistent encore cependant. Cet article fait le point sur ces nouvelles voies de recherche qui trouveront peut-être des applications futures.

Données expérimentales chez l'animal

L'équipe de Gordon (1-3) a montré que des souris axéniques (dépourvues de flore intestinale) à la naissance ont une masse adipeuse moins développée (-42%) que leurs congénères malgré le fait qu'elles consomment 30% de nourriture en plus pour survivre. D'autre part, des souris axéniques minces colonisées par la flore de souris obèses ont un gain de poids de 57%, au lieu de 27% lors de la colonisation avec la microflore de souris normales. La

suppression de cette microflore induit une résistance au gain de poids en cas de régime hyperlipidique; de même, des souris axéniques recevant un régime hyperlipidique ne prennent pas de poids.

La nature de la flore pourrait influencer la prise alimentaire et/ou le métabolisme des animaux. Chez les souris génétiquement obèses, la composition de la flore intestinale est différente de celle des souris normales avec un rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* élevé (4, 5).

Données chez l'homme

Peu de données directes sur le lien entre flore intestinale et poids existent chez l'homme. Certaines études ont montré également un déséquilibre de la microflore intestinale humaine chez les obèses avec un rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* > 100/1 (6). D'autres ne l'ont pas montré (7), mais la perte de poids chez des obèses entraîne une réduction de *Firmicutes* produisant du butyrate et une augmentation des *Bacteroidetes* pouvant passer de 2 à plus de 20% (6). De même, chez des adolescents, la perte de poids entraîne des changements dans la composition de la flore (8). Des différences très précoces de la composition de la flore intestinale pourraient déterminer le surpoids ultérieur: ainsi, une équipe finlandaise a analysé la microflore intestinale chez des nourrissons: celle-ci comportait plus de bifidobactéries chez les nourrissons qui ont eu un poids normal à l'âge de 7 ans que chez ceux qui ont présenté un surpoids au même âge. Chez ces derniers, le nombre de *Staphylococcus aureus* était plus élevé (9). De même, chez les femmes enceintes, *Bacteroides* et *Staphylococcus* étaient à un niveau plus élevé chez les femmes en surpoids avant leur grossesse que chez les femmes de poids normal avant leur grossesse, avec une bonne corrélation

* Service de nutrition, Institut Pasteur de Lille; service de médecine interne, CHRU de Lille.

Résumé

- » La microflore intestinale joue des rôles essentiels dans le fonctionnement du tube digestif, dans les défenses immunitaires, mais également dans la régulation du poids.
- » Selon sa composition et sa fermentation, la microflore peut entraîner une rétention d'énergie, faciliter la production d'entérohormones, et induire le passage du LPS dans la circulation.
- » Cette endotoxémie intervient dans la production de cytokines et dans l'inflammation de bas grade associée à l'obésité, à ses conséquences métaboliques et à son risque cardiovasculaire.

Mots-clés

Flore intestinale
Obésité
Insulinorésistance
Inflammation
Lipopolysaccharide

entre le poids et *Bacteroides/Clostridium* ainsi que *Staphylococcus* ; le gain de poids durant la grossesse était associé à une concentration élevée en *Bacteroides* (10).

Une étude franco-américaine a analysé la composition microbienne fécale de paires de jumeaux mono- et dizygotes, concordantes pour leur poids, minces ou obèses. Bien qu'il existe un microbiome génétique de "fond", l'obésité est associée à des changements de microbiote, à une diminution de la diversité bactérienne et à une modification de la représentation de gènes bactériens, plus que chez les sujets minces (11).

Une analyse des métabolites du microbiome intestinal chez des sujets ayant une obésité morbide a montré une très forte corrélation entre le métabolisme de la flore intestinale et le phénotype d'obésité (12).

Mécanismes en cause

Modifications métaboliques et hormonales

◆ Hydrolyse des fibres polysaccharidiques

Le premier mécanisme évoqué est représenté par la capacité du microbiote intestinal à hydrolyser des fibres polysaccharidiques indigestibles ("fermentation") en monosaccharides, ce qui serait une source de glucose absorbable (13). Cela pourrait favoriser l'augmentation de l'expression dans le foie de facteurs induisant la lipogenèse et l'accumulation de triglycérides, ce qui supposerait qu'une alimentation riche en fibres soit associée à un poids plus élevé or ce n'est pas le cas.

◆ Mise en jeu ou non du GLP₁

On sait également que la fermentation colique de certains prébiotiques (fructanes et arabinoxylanes) peut stimuler la production de peptides intestinaux, notamment des entérohormones telles que le GIP, le PYY3-36 et le GLP₁, produits par les cellules endocrines L de l'intestin. Or le GLP₁ peut ralentir la vidange gastrique, inhiber la ghréline – et donc réduire l'appétit –, inhiber la production de glucagon, stimuler la production d'insuline par le pancréas et la trophicité pancréatique (14). Cet effet positif

serait lié à la modification de la flore par certains prébiotiques.

◆ Rétention d'énergie

Des études ont montré que le transfert du microbiote intestinal de la souris ob/ob (ob : obèses) à des souris minces entraînait un gain de poids équivalent à une rétention d'énergie supplémentaire de 2 % des calories ingérées comparativement au transfert du microbiote de souris normales (5).

Chez des adolescents ayant perdu du poids à la suite d'un régime amaigrissant, la différence entre l'énergie ingérée et l'énergie fécale totale était plus faible dans le groupe de ceux qui avaient perdu plus de 4 kg que dans le groupe de ceux qui avaient perdu moins de 2,5 kg. Cela signifie que, dans ce dernier cas, il y a plus de rétention d'énergie (8). On sait que la fermentation colique des fibres et des polysaccharides indigestibles aboutit à une production d'acides gras volatils à courte chaîne (acides acétique, butyrique et propionique) qui parviennent au foie et constituent donc une source d'énergie qui peut être très importante. De plus, les acides gras à courte chaîne, tels que l'acétate, issus de cette fermentation colique, se lieraient à une famille de récepteurs couplés aux protéines G (GPR41), ce qui favoriserait le stockage d'énergie au niveau du tissu adipeux (15). Cela dépend vraisemblablement du type de flore, lui-même fonction de très nombreux facteurs acquis précocement (accouchement, allaitement) et modulés par des facteurs nutritionnels (prébiotiques) et selon des facteurs génétiques propres à l'individu avec une interaction flore/individu. Ainsi, une équipe américaine (16) a montré que des souris déficitaires génétiquement en récepteurs Toll-Like 5 (TLR5), protéines transmembranaires de la muqueuse intestinale, présentent une hyperphagie et toutes les caractéristiques du syndrome métabolique ; ces changements métaboliques sont corrélés aux changements de la composition du microbiote intestinal ; le transfert du microbiote intestinal des souris déficitaires TLR5 vers des souris axéniques confère un certain nombre des caractéristiques du syndrome métabolique aux souris receveuses. Chez les souris déficitaires en TLR5, la restriction alimentaire prévient l'obésité mais ne prévient pas l'insulinorésistance.

Summary

» Gut microbiota play essential roles in the gut function, in immune function, and also in the weight control.

» Its composition and its fermentation may induce an energy storage, the production of enterohormones such as GLP₁ and the transfer of LPS in the blood.

» This endotoxemia is a potent trigger of the cytokines production involved in low-grade inflammation associated to obesity and its metabolic complications, and to the cardiovascular risk.

Keywords

Gut microbiota
Obesity
Insulin resistance
Lipopolysaccharide

◆ **Rôle du Fasting-Induced Adipose Factor (FIAF) et de la lipoprotéine lipase**

D'autres mécanismes sont en cause. La suppression par la flore intestinale de l'expression d'un facteur dérivé de l'intestin, le FIAF, un inhibiteur de l'activité de la lipoprotéine lipase, pourrait conduire à une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase et donc au stockage des triglycérides d'origine alimentaire dans ce tissu (13).

Rôle du lipopolysaccharide

◆ **Effet sur l'inflammation, l'insulinorésistance et le risque cardiovasculaire**

À côté de ce rôle sur le stockage d'énergie, de nombreux travaux montrent le rôle de l'endotoxémie bactérienne sur l'inflammation et l'insulinorésistance. L'endotoxine bactérienne ou LPS bactérien est un antigène bactérien largement présent dans l'intestin humain. Elle est véhiculée dans le sang circulant, est transférée notamment avec les chylomicrons, à une faible concentration (1 à 200 pg/ml). Chez l'homme, l'inflammation postprandiale pourrait être liée à l'élévation de l'endotoxémie. On sait qu'après un repas lipidique il existe une hyperlipidémie postprandiale et que celle-ci est associée à l'augmentation de médiateurs de l'inflammation (17). On sait aussi que l'hyperlipidémie postprandiale est un facteur de risque cardiovasculaire. Après un repas hyperlipidique, les leucocytes expriment la forme activée du facteur nucléaire de transcription κ B (NF κ B) qui stimule plusieurs marqueurs de l'activation leucocytaire. IL-8 et le nombre de polynucléaires neutrophiles augmentent

après un repas gras, mais pas après la prise d'eau (18, 19); de même, des marqueurs de l'activation des cellules endothéliales ICAM, VCAM et le TNF α augmentent après un repas gras mais pas après la prise de glucides (20). Or le LPS augmente après un repas hyperlipidique et interagit avec les récepteurs CD14 (le complexe CD14/TLR4 présent à la surface des cellules immunitaires et des monocytes) qui stimulent la production de cytokines au niveau de plusieurs tissus et types cellulaires impliqués dans l'athérosclérose et l'obésité.

◆ **Mise en jeu du LPS**

Ainsi, l'injection de LPS accélère la formation de la plaque d'athérome chez l'animal tandis que la délétion pour le récepteur TLR4 du LPS réduit la formation de la plaque d'athérome chez la souris déficiente en apo E (21). De même, l'infusion de LPS mime les effets d'un régime hyperlipidique et induit le recrutement de petits adipocytes; l'inactivation de récepteurs CD14 réduit ces effets. Chez la souris, le LPS est produit à partir des bactéries Gram-. TLR4 est un récepteur spécifique pour le LPS des bactéries Gram-, tandis que le TLR2 est un récepteur spécifique pour les lipopeptides et peptidoglycanes des bactéries Gram+. Une alimentation hyperénergétique chez des souris conduit à une augmentation du LPS; mais une alimentation hyperglucidique n'entraîne pas d'augmentation du LPS, contrairement à un régime hyperlipidique (22). Chez des souris recevant un régime hyperlipidique, une supplémentation en fructanes (inuline et fructo-oligosaccharides) entraîne une diminution de la concentration sérique de LPS et de cytokines inflammatoires (IL-6 et IL-1), de façon corrélée à l'augmentation des bifidobactéries dans le cæcum des animaux (23), et de façon inversement proportionnelle à la glycémie et à la masse adipeuse (figure).

◆ **Modulations du LPS**

Rôle des lipides

Chez l'homme, un repas hyperlipidique entraîne une augmentation significative du LPS circulant (17). Dans une étude épidémiologique française, une corrélation positive a été montrée entre l'apport en lipides, en énergie et l'endotoxémie, de façon indépendante en analyse multivariée (22).

Un nouveau facteur produit par le tissu adipeux appelé "lipocalin 2" ou "24 p3" ou "NGAL" a été identifié. Son expression dans le foie, le tissu adipeux et les macrophages est fortement induite par des stimuli pro-inflammatoires à travers l'activation du NF κ B. Sa concentration est élevée dans l'obésité

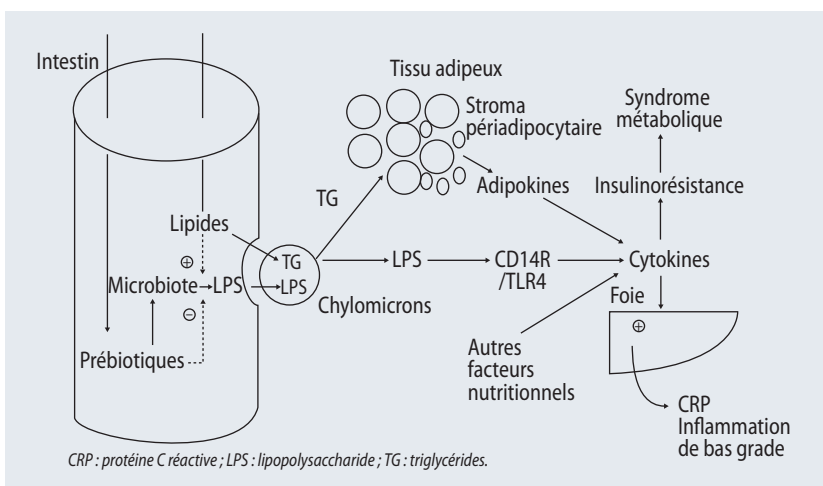


Figure. Rôle du LPS dans l'inflammation de bas grade au cours de l'obésité.

et sa réduction améliore l'insulinosensibilité. Une alimentation hyperlipidique pourrait augmenter la perméabilité intestinale en réduisant l'expression des gènes codant pour les protéines des jonctions serrées et, ainsi, faciliter le passage du LPS dans la circulation. Le NGAL – du fait de son effet antibactérien – pourrait être sécrété en réponse au LPS. Une étude récente a analysé des facteurs de variation (24). La concentration de NGAL est significativement associée aux triglycérides à jeun et à la protéine de liaison du LPS chez les sujets diabétiques. Chez les sujets obèses, l'apport en acides gras saturés est le facteur expliquant le mieux la variance des changements de NGAL après perte de poids. Le LPS induit une augmentation du NGAL circulant chez les diabétiques de type 2 (24).

D'un point de vue physiologique, en postprandial, une augmentation de l'interleukine 6 (IL-6) survient 2 heures après un repas gras et l'augmentation du LPS dans les 30 minutes à 4 heures après, ce qui peut conduire à une inflammation de bas grade dont le pic se situe entre 6 et 9 heures après le repas (17).

Effet des polyphénols

Hespérétine et naringénine, deux flavonoïdes majeurs du jus d'orange, s'opposent au stress inflammatoire et au stress oxydatif induits par un repas hypercalorique et empêchent l'augmentation de l'endotoxémie et l'expression des ARNm des TLR2 et TLR4 (25). Ces polyphénols, ainsi que ceux de l'huile d'olive et du vin, réduisent l'induction d'une activation de NFκB dans les monocytes par un repas gras (26, 27) et la cascade inflammatoire via une augmentation de l'expression de TNFα et de la génération d'espèces radicalaires oxygénées.

Effet des prébiotiques chez l'homme

Les prébiotiques exercent des effets favorables sur la santé de l'homme (28).

Nous avons montré pour la première fois chez l'homme sain que la prise de prébiotiques, mélange d'inuline et de xylooligosaccharides (XOS) diminuait la production ex vivo de cytokines inflammatoires en présence de LPS, augmentait celle de cytokines anti-inflammatoires et réduisait le taux circulant de LPS (29). Une étude a rapporté un résultat semblable avec des α-glucanes de champignon (30).

◆ LPS et système endocannabinoïde

Enfin, des travaux récents, dont ceux de l'équipe de P.D. Cani et N.M. Delzenne établissent un lien entre le système endocannabinoïde et le microbiote intestinal (31). Celui-ci active le tonus endocannabinoïde intestinal qui contribue à augmenter la perméabilité intestinale permettant ainsi le passage du LPS dans

la circulation. Cela exacerbe la rupture de la barrière intestinale et le tonus endocannabinoïde au niveau de l'intestin et du tissu adipeux. Or, l'élévation du tonus endocannabinoïde augmente l'adipogenèse (32).

◆ Autres effets du LPS

C'est en réduisant l'expression des gènes codant pour les protéines de jonction qu'un régime hyperlipidique augmente la perméabilité intestinale, ce qui pourrait permettre le passage du LPS dans la circulation sanguine (33). Or on sait qu'il existe un lien entre obésité et allergie (34, 35), celle-ci pouvant être liée à une perméabilité intestinale accrue et à la flore intestinale.

De la recherche à la prévention

Moduler le microbiote pourrait être une stratégie de la prise en charge de l'obésité ou de sa prévention (36). Des études commencent à montrer ce bénéfice. Ainsi, la prise de certains probiotiques pendant la grossesse facilite la perte de poids du post-partum. De même, la prise de probiotiques (*Lactobacillus gasseri* SBT 2055) chez des adultes en surpoids diminue leur adiposité abdominale (37). On ne sait pas encore si les prébiotiques peuvent avoir un intérêt clinique sur le poids, mais il est possible, via leur effet sur le GLP₁, sur la prise alimentaire, sur le stockage d'énergie et sur l'inflammation de bas grade. En termes de prévention, il est intéressant de noter que la microflore intestinale est constituée très tôt sous l'influence de facteurs tels que le mode d'accouchement et le mode d'allaitement. Les enfants nés par césarienne n'entrent pas en contact avec le microbiote intestinal maternel. De ce fait, les bactéries anaérobies strictes d'origine intestinale s'implantent tardivement chez ces nouveau-nés (38). Le déficit en bifidobactéries perdure à 1 mois et à 6 mois par rapport à des enfants nés par voie basse tandis que la population de *Bacteroides* est plus grande. De même, en ce qui concerne l'allaitement maternel, en termes de composition, le niveau de population des bifidobactéries est augmenté et la colonisation par les entérobactéries et les bactéries appartenant aux genres *Clostridium* et *Bacteroides* est retardée avec une modification de plusieurs espèces dont les *Staphylococcus* (39, 40). Cela est dû à la forte teneur en oligosaccharides du lait maternel dont les propriétés bifidogènes sont nettes (41). Lorsqu'on sait que l'accouchement par voie basse et l'allaitement maternel ont beaucoup diminué depuis 30 ans, on peut se demander s'il n'y a pas

là des facteurs impliqués dans l'épidémie d'obésité. De façon complémentaire, ces hypothèses sont à rapprocher de la mise en évidence récente d'un lien entre la composition de la microflore intestinale de nourrissons de 6 mois, le poids avant la grossesse et le gain de poids pendant la grossesse de leur mère ; la concentration fécale en *Bacteroides* et *Staphylococcus* était plus élevée chez les enfants de mère en surpoids (42). Cette transmission pourrait ensuite favoriser le développement d'une obésité chez l'enfant.

Conclusion

La composition de la flore intestinale intervient dans le bilan énergétique et dans l'inflammation postprandiale (43). Ces 2 éléments sont susceptibles de jouer un rôle dans la prise de poids et dans la genèse de l'obésité, ainsi que dans l'entretien des processus pathologiques associés (inflammation de bas grade) et dans les complications cardiovasculaires associées.

Il n'est pas exclu que la composition précoce de la flore intestinale, sous l'influence de facteurs séculaires (modes d'accouchement et d'allaitement), puisse jouer un rôle dans l'épidémie d'obésité.

La flore pourrait, via le LPS, être un des éléments physiopathologiques intermédiaires entre des facteurs nutritionnels tels que l'apport lipidique et l'obésité ; les fibres prébiotiques modulent la composition de la flore et peuvent ainsi modifier un certain nombre de ses effets sur le LPS, l'inflammation et le GLP₁. Beaucoup de questions sont en suspens : quel est l'impact réel de la flore dans la survenue d'une obésité ? Les modifications biologiques observées avec diverses manipulations diététiques (pré- et probiotiques) peuvent-elles avoir réellement un impact clinique en termes de poids et de risque cardiovasculaire et métabolique ? Quelles sont les interactions entre la génétique de l'hôte et son microbiote ? Les modifications ultraprécoces de cette flore peuvent-elles réellement jouer un rôle dans l'épidémie d'obésité ? La recherche apportera des réponses aux cliniciens. ■

Références bibliographiques

1. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:979-84.
2. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JL. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-20.
3. Bäckhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15718-23.
4. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008;3:213-23.
5. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
6. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-3.
7. Duncan SH, Lohley GE, Holtrop G et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes* 2008;32:1720-4.
8. Nadal I, Santacruz A, Marcos A et al. Shifts in clostridia, *Bacteroides* and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes* 2009;33:758-67.
9. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534-8.
10. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2008;88:894-9.
11. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunen T et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-4.
12. Calvani R, Miccheli A, Capuani G et al. Gut microbiome-derived metabolites characterize a peculiar obese urinary metabolite. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1095-8.
13. Delzenne NM, Cani PD. Gut microflora is a key player in host energy homeostasis. *Med Sci* 2008;24:505-10.
14. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1236-43.
15. Samuel BS, Shaito A, Motoike T et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G-protein-coupled receptor, gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16767-72.
16. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking toll-like receptor 4. *Science* 2010;328:228-31.
17. Erridge C, Attina T, Spickett CM et al. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1286-92.
18. van Oostrom AJ, Rabelink TJ, Verseyden C et al. Activation of leukocytes by postprandial lipemia in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 2004;177:175-82.
19. van Wijk JPH, Cabezas MC, Coll B et al. Effects of rosiglitazone on postprandial leukocytes and cytokines in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2006;186:152-9.
20. Nappo F, Esposito K, Cioffi M et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1145-50.
21. Michelson K, Wong M, Shap P. Lack of toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10679-84.
22. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1219-23.
23. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50:2374-83.
24. Moreno-Navarrete JM, Manco M, Ibañez J et al. Metabolic endotoxemia and saturated fat contribute to circulating NGAL concentrations in subjects with insulin resistance. *Int J Obes* 2010;34:240-9.
25. Ghanim H, Sia CL, Upadhyay M et al. Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and toll-like receptor expression. *Am J Clin Nutr* 2010;91:940-9.
26. Blanco-Colio LM, Valderrama M, Alvarez-Sala LA et al. Red wine intake prevents nuclear factor-kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia. *Circulation* 2000;102:1020-6.
27. Bellido C, López-Miranda J, Blanco-Colio LM et al. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1487-91.
28. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyle L et al. Probiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr* 2010;104(Suppl. 2):S1-63.
29. Lecerf JM, Depeint F, Clerc E et al. Xylooligosaccharides fed alone or in combination with inulin modulate the intestinal environment and immune status in healthy subjects. *Br J Nutr* 2011;submitted.
30. Volman JJ, Mensink RP, van Griensven LJD et al. Effects of alpha-glucans from *Agaricus bisporus* on ex vivo cytokine production by LPS and PHA-stimulated PBMCs; a placebo-controlled study in slightly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:720-6.
31. Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol* 2010;6:392.
32. Deveaux V, Cadoual T, Ichigotani Y et al. Cannabinoid CB2 receptor potentiates obesity-associated inflammation, insulin resistance and hepatic steatosis. *PLoS One* 2009;4:e5844.
33. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57:1470-81.
34. Ford E. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909.
35. Visnes CM, London SJ, Daniels JL et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1163-9, 1169.e1-4.
36. Neyrinck AM, Delzenne NM. Potential interest of gut microbial changes induced by non-digestible carbohydrates of wheat in the management of obesity and related disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:722-8.
37. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:636-43.
38. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19-25.
39. Lundquist B, Nord CE, Winberg J. The composition of the faecal microflora in breastfed and bottle fed infants from birth to eight weeks. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:45-51.
40. Jiménez E, Delgado S, Maldonado A et al. *Staphylococcus epidermidis*: a differential trait of the fecal microbiota of breast-fed infants. *BMC Microbiol* 2008;8:143.
41. Coppa GV, Bruni S, Morelli L et al. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S80-3.
42. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K et al. 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* 2010;92:1023-30.
43. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008;83:460-9.