

► La néoglucogenèse intestinale correspond à la capacité de l'intestin de produire du glucose en dehors des repas. Elle initie un axe de communication nerveux entre l'intestin et le cerveau. Son activation stimulée par l'ingestion de fibres ou de protéines alimentaires, améliore le contrôle de l'équilibre énergétique de l'organisme. Récemment, la création d'un modèle d'activation génétique de la néoglucogenèse intestinale a permis de montrer ses effets anti-obésité, anti-diabète et anti-stéatose hépatique. La néoglucogenèse intestinale augmente la thermogenèse du tissu adipeux brun, qui favorise la dépense énergétique et contribue à la lutte contre l'obésité. Cibler la néoglucogenèse intestinale pourrait donc représenter une stratégie innovante pour lutter contre les maladies métaboliques, comme la stéatose hépatique et le diabète, ouvrant la voie à de nouvelles approches thérapeutiques. ◀

Obésité et stéatose hépatique

L'obésité est caractérisée par un excès de masse grasse, souvent due à un déséquilibre entre l'apport calorique et la dépense énergétique. Elle est associée à un risque accru de développer plusieurs complications métaboliques, dont la stéatose hépatique, une maladie qui affecte plus de 30 % de la population mondiale [1].

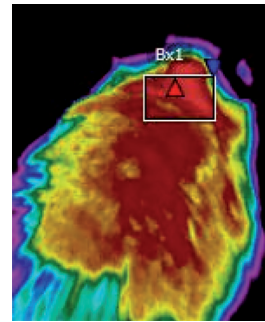
La maladie hépatique stéatosique

La maladie hépatique stéatosique correspond à une accumulation excessive de graisses dans le foie. Dans la nomenclature de 2023, la stéatose hépatique liée à l'obésité, anciennement connue sous le nom de NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*), est maintenant nommée MASLD (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) [1]. Cette dernière comporte

La néoglucogenèse intestinale

Quand l'intestin produit du glucose pour lutter contre l'obésité et la stéatose hépatique

Justine Vily-Petit, Amandine Gautier-Stein, Gilles Mithieux



Inserm U1213 Nutrition, Diabète et Cerveau, université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France.
justine.vily-petit@inserm.fr

une stéatose hépatique et au moins un des cinq facteurs de risques cardio-métaboliques (dont l'indice de masse corporelle, la glycémie, la pression artérielle, ou les taux de lipides circulants). Cette nouvelle nomenclature vise à définir la stéatose en fonction de sa cause tout en évitant la stigmatisation des patients en évitant les termes « foie gras » et « alcoolique ».

Lors de la consommation d'une alimentation hypercalorique, le contenu en lipides hépatique augmente massivement. Dans les cellules hépatiques, les lipides sont stockés dans des gouttelettes. Ces cellules, deviennent alors un lieu de stockage ectopiques de lipides intracellulaire, et prennent ainsi un aspect proche de celui des adipocytes, les cellules du tissu adipeux. L'augmentation de l'apport en lipides alimentaires, de la lipolyse adipocytaire, ou encore de la lipogenèse *de novo*, sont autant d'altérations pouvant participer à la stéatose hépatique. Dans le foie stéatosique des sujets obèses, 60 % des lipides proviennent de la lipolyse adipocytaire et seulement 10-15 % de l'alimentation [2,3]. La synthèse de lipides *de novo* représente quant à elle 25-30 % des lipides accumulés. Cette dernière est notamment régulée par l'insuline et le glucose, deux paramètres moléculaires altérés chez les patients obèses et diabétiques. Chez lesquels, la synthèse de lipides est induite en réponse à l'hyperglycémie, qui se traduit par une augmentation du flux entrant de glucose et une accumulation de glucose-6 phosphate dans le foie [4-6] (→).

(→) Voir m/s n° 10, 2008, page 841

Paradoxalement, alors que le foie de ces patients est résistant aux effets de l'insuline pour diminuer la production hépatique de glucose, il est toujours sensible à ses effets sur la synthèse de lipides [7-9]. Ce phénomène, nommé *résistance sélective à l'insuline*, conduit à l'ins-

tallation d'un état pathologique dans lequel le foie produit du glucose et des lipides de façon non contrôlée, participant ainsi à l'hyperglycémie chronique et à la stéatose hépatique.

La synthèse ou le captage des lipides circulants issus de l'alimentation ou des tissus adipeux ne sont pas la seule source lipidique. En effet, bien que minoritaires, la diminution de la dégradation des lipides, via la voie de la β -oxydation hépatique, ou de leur export, contribuent également à moduler la teneur en lipides du foie [10].

Finalement, l'accumulation ectopique de lipides dans le foie et l'insulino-résistance sont deux mécanismes liés qui s'entretiennent l'un l'autre pour former un cercle vicieux conduisant à une altération métabolique progressive du foie. En effet, la diminution de la stéatose hépatique, dans plusieurs modèles animaux résistants à l'insuline, entraîne une amélioration de la sensibilité à l'insuline [11-13]. Néanmoins, il existe des cas où la stéatose hépatique ne conduit pas à l'insulino-résistance. Par exemple, la stéatose induite par la surexpression hépatique de la dernière enzyme impliquée dans la synthèse des triglycérides (DGAT2, diacylglycérol o-acyltransférase 2) [14], ou du facteur de transcription ChREBP (*carbohydrate responsive element-binding protein*) [15], impliqué dans la lipogenèse *de novo*, ne sont pas associés à des altérations de la sensibilité à l'insuline. De plus, l'invalidation de la glucose-6 phosphatase (G6Pase), l'enzyme clé de la production endogène de glucose, spécifiquement dans le foie, provoque une stéatose sans insulino-résistance [16].

Progression de la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique

Comme c'est le cas dans les tissus adipeux, l'accumulation de lipides dans le foie provoque un remodelage tissulaire impliquant le recrutement de cellules immunitaires. La destruction de cellules hépatiques par excès de lipides favorise également ce remodelage et la surproduction de matrice extracellulaire, menant à la fibrose. Ainsi, dans certains cas, la stéatose peut évoluer vers une inflammation ou une fibrose du foie. On parle alors de MASH (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*), un terme venant remplacer le terme de NASH (*non alcoholic steatohepatitis*). D'un point de vue histologique, la MASH est caractérisée par une ballonnisation¹ des hépatocytes, liée à une forte accumulation de lipides, à l'apparition de lésions cellulaires, à une augmentation de la mort cellulaire, ou encore à un état pro-inflammatoire. La lipotoxicité, l'insulino-résistance, l'inflammation et le stress oxydant sont parmi les facteurs qui participent à l'installation de la MASH [17]. Cependant, la lipotoxicité est considérée comme la principale cause du développement et de la progression de la MASH. Elle est à la fois la conséquence de l'augmentation du taux de lipides stockés dans le foie, et des changements de leur nature.

Si la maladie progresse, une cirrhose ou des tumeurs hépatiques peuvent apparaître, conduisant alors les patients vers l'insuffisance hépatique [18]. Néanmoins, un certain nombre de patients souffrant

d'obésité développent des tumeurs hépatiques en l'absence d'inflammation et de fibrose hépatique [19].

La production endogène de glucose

La principale source de glucose est apportée par l'alimentation mais, entre les repas, l'organisme doit produire son propre glucose pour maintenir sa glycémie. Cela est assuré par la production endogène de glucose. Cette fonction n'est réalisée que par trois organes : le foie, les reins et l'intestin. L'expression de la G6Pase, confère à ces trois organes la capacité de produire et de libérer du glucose dans le sang. Elle est composée de deux sous-unités : une sous-unité catalytique (G6PC1), qui catalyse la transformation du glucose-6 phosphate en glucose et phosphate inorganique, et une sous-unité transportrice (G6PT) qui permet le transport du glucose-6 phosphate. L'expression de la G6PC1 est restreinte aux hépatocytes, aux tubules rénaux et à l'ensemble de l'intestin (bien que plus importante dans la partie proximale de l'intestin). Au contraire, la G6PT est une protéine ubiquitaire.

En amont de la G6Pase, la production endogène de glucose implique deux voies métaboliques : la *glycogénolyse* dans le foie et la *néoglucogénèse* dans le foie, les reins et l'intestin. Bien que ces trois organes participent à la production endogène de glucose, les effets du glucose produit sont quantitativement et qualitativement différents en fonction du site de production.

Le foie est l'organe qui produit la plus grande quantité de glucose

À l'état post-absorptif (6h et 12h après la fin du repas respectivement chez le rat et chez l'être humain), le foie est le principal tissu producteur de glucose. Sa production représente 70-75 % de la production endogène de glucose totale, tandis que les participations des reins et des intestins correspondent respectivement à 15-20 % et à 5-7 % (Figure 1).

Dans un premier temps, le foie est capable de produire du glucose à partir des stocks de glycogène. Si le jeûne se prolonge, le foie produira du glucose à partir de composés non glucidiques via la voie de la néoglucogénèse. Chez le rat, après 24 à 48h de privation alimentaire, la participation du foie chute ensuite à environ 25-30 % de la production endogène de glucose totale, tandis que les reins et l'intestin en assurent respectivement 50 % et 20-25 % (Figure 1). Dans ces deux tissus, les stocks de glycogène étant négligeables, la production de glucose est assurée exclusivement par la voie de la néoglucogénèse. La consommation d'aliments riches en protéines ou en fibres provoque une redistribution de la

¹ L'hépatocyte apparaît plus gros et gonflé avec un cytoplasme clarifié alors que le noyau est normal ou rétracté (ndlr).

production endogène de glucose, qui est similaire à celle observée lors d'un jeûne prolongé, et ce, dès le stade post-absorptif [20] (Figure 1). Afin d'étudier le rôle spécifique de chaque organe producteur de glucose dans la régulation du métabolisme glucidique et énergétique nous avons développé des modèles de souris chez lesquelles la production de glucose par le foie, les reins ou l'intestin est spécifiquement invalidée. De façon marquante, la production de glucose extra-hépatique est essentielle pour le maintien de la glycémie lors d'un jeûne prolongé. En effet, les souris invalidées pour la G6Pase hépatique maintiennent leur glycémie au cours d'un jeûne long grâce à la participation augmentée des reins et de l'intestin [21]. À noter que des modèles murins déficients en G6Pase dans les trois organes producteurs de glucose ont été développés. Néanmoins, ces souris présentent un phénotype très sévère de perturbation de la glycémie et vivent rarement au-delà du sevrage [22]. En effet, même si elles reçoivent du glucose dans l'eau de boisson afin de prévenir les hypoglycémies, seules 15 % des souris survivent jusqu'au sevrage [23].

L'intestin communique avec le cerveau au travers du glucose qu'il produit

Bien que la structure chimique soit identique, le glucose n'a pas les mêmes effets en fonction de son site de production. Une augmentation prolongée du taux de glucose produit par le foie favorise l'hyperglycémie chronique et l'apparition d'un diabète, alors que le glucose produit par l'intestin exerce des effets métaboliques bénéfiques [20]. En effet, la néoglucogenèse intestinale est impliquée dans les effets métaboliques bénéfiques obtenus lors de régimes enrichis en protéines ou en fibres, et après une chirurgie de l'obésité par dérivation gastrique (*bypass*) de type Roux-en-Y² [24-27]. Plus précisément, la néoglucogenèse intestinale diminue la prise alimentaire, le poids et la production hépatique de glucose, et est associée à une amélioration du contrôle glycémique et de la sensibilité à l'insuline [20]. Les bénéfices des fibres et des protéines alimentaires ne sont pas observés dans un modèle murin d'invalidation spécifique de la G6Pase intestinale (souris I.G6pc^{-/-}) [25,27]. Par ailleurs, la perfusion de glucose directement dans la veine porte, à des taux mimant l'activation de la néoglucogenèse intestinale, améliore le métabolisme en diminuant à la fois la prise alimentaire et la glycémie [20].

De par sa localisation entre le tractus intestinal et le foie, la veine porte est exposée à l'ensemble des molécules issues de l'alimentation. Outre les communications endocrines, les informations délivrées au niveau de la veine porte font intervenir des afférences vagales et spinales [28]. Le glucose produit par l'intestin est libéré dans la veine porte, où il est détecté, ce qui initie un signal nerveux nommé « *signal glucose portal* ». Son initiation dépendrait, d'une part, de la détection du glucose par un récepteur, qui pourrait être SGLT3 (*intestinal sodium/glucose cotransporter 3*) et, d'autre part, de l'envoi d'un message nerveux destiné aux principales régions centrales responsables de

la régulation de la balance énergétique, dont l'hypothalamus [20].

La néoglucogenèse intestinale, une approche thérapeutique innovante contre l'obésité

Les travaux menés depuis la découverte de la néoglucogenèse intestinale, il y a 25 ans, montrent qu'au-delà de son rôle traditionnel dans la digestion, l'intestin est un acteur central dans la régulation du métabolisme énergétique, notamment grâce aux hormones gastro-intestinales régulatrices de la faim, comme la cholécystokinine et le glucagon-like peptide 1 [29]. Le glucose produit par l'intestin en dehors des repas initie un signal nerveux intestin-cerveau appelé *signal glucose portal*. L'apport en fibres ou en protéines alimentaires active la néoglucogenèse intestinale et ses bénéfices métaboliques [20]. Récemment, afin d'explorer le rôle de la néoglucogenèse intestinale *per se*, c'est-à-dire en l'absence de toute modification du contexte nutritionnel, nous avons créé des souris transgéniques chez lesquelles la néoglucogenèse intestinale est activée dès le stade *in utero* (souris I.G6pc^{surexp}). Ce modèle repose sur la surexpression constitutive de la G6PC1, l'enzyme clé de la production endogène de glucose, spécifiquement dans l'intestin. Afin d'évaluer les effets de la néoglucogenèse intestinale sur l'apparition de l'obésité, les souris ont été nourries avec un régime riche en graisses et en sucres pendant 5 mois [30,31]. Ces travaux ont révélé qu'à prise alimentaire égale, les souris I.G6pc^{surexp} prennent beaucoup moins de poids que les souris témoins [30]. Cette protection contre l'obésité est également associée à une protection vis-à-vis du développement du diabète, de la stéatose hépatique et des altérations du métabolisme des tissus adipeux [30,31].

La néoglucogenèse intestinale protège de l'apparition du diabète

Les fibres et les protéines alimentaires jouent un rôle clé dans la régulation de l'homéostasie énergétique et glucidique, des effets largement documentés dans la littérature [20]. Le rôle central de la néoglucogenèse intestinale a été découvert en 2005 et 2014, pour respectivement les protéines et les fibres [24,25]. En effet, alors que ces nutriments activent la néoglucogenèse intestinale, leurs effets anti-diabète ne prennent pas place chez des souris déficientes en néoglucogenèse intestinale [25,27]. De façon intéressante, l'activation de cette fonction intestinale, indépendamment des nutriments, exerce les mêmes effets sur le contrôle glycémique [30]. En effet, l'activation de la néoglucogenèse intestinale protège les souris I.G6pc^{surexp} de

² Technique restrictive et malabsorptive qui permet de diminuer à la fois la quantité d'aliments ingérés (la taille de l'estomac est réduite à une petite poche) et l'assimilation de ces aliments par l'organisme, grâce à un court-circuit d'une partie de l'estomac et de l'intestin.

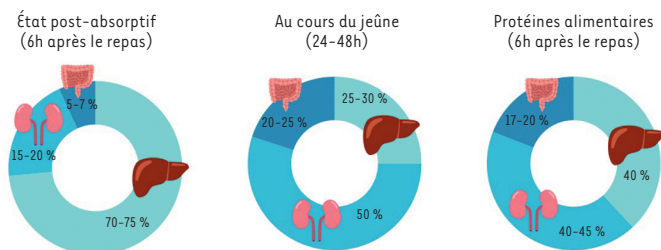


Figure 1. Répartition de la production endogène de glucose en fonction de l'état nutritionnel. De gauche à droite : pendant la période post-absorptive, le foie est le principal producteur de glucose. Néanmoins, au cours du jeûne, sa participation diminue au profit d'une augmentation de la production de glucose par les reins et l'intestin. En cas de consommation d'une alimentation riche en protéines, la participation des reins et de l'intestin est similaire à celle observée au cours du jeûne.

l'altération de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline induit par plusieurs mois d'alimentation riche en graisses et en sucres [30]. Associée à ces effets bénéfiques, l'activation de la néoglucogenèse intestinale diminue à la fois la glycémie et l'insulinémie [30].

La néoglucogenèse intestinale protège de l'apparition de la stéatose hépatique

En association avec les effets de l'alimentation, l'obésité et la résistance à l'insuline participent à l'apparition de complications métaboliques, dont une des principales est l'accumulation ectopique de lipides dans le foie, menant à la stéatose hépatique. Nos travaux récents ont montré que la néoglucogenèse intestinale est capable de contrecarrer les effets délétères de l'alimentation sur l'apparition de la stéatose [30]. En effet, lorsque la néoglucogenèse intestinale est activée chez les souris *I.G6pc^{surexp}*, le contenu en lipides du foie est plus faible comparé aux souris témoins [30] (Figure 2). De façon cohérente, cela est associé à une diminution de l'expression des gènes responsables du captage et de la synthèse *de novo* de lipides. Ces souris sont également protégées de l'augmentation des marqueurs hépatiques pro-inflammatoires et pro-fibrosants, liée à l'accumulation de lipides [30].

La prise alimentaire et l'absorption des lipides dans l'intestin n'étant pas modifiés, il semblerait que la néoglucogenèse intestinale serait directement capable de moduler le métabolisme des lipides dans le foie [30,31]. L'augmentation du nombre de fibres nerveuses exprimant la tyrosine hydroxylase dans le foie des souris *I.G6pc^{surexp}* suggère que la néoglucogenèse intestinale activerait un axe nerveux intestin-cerveau-foie impliquant le système nerveux sympathique (Figure 3) [30]. Ces travaux ont apporté la preuve de concept que la néoglucogenèse intestinale protège le foie des désordres métaboliques induits par une alimentation hypercalorique [30]. Au contraire, l'absence de néoglucogenèse intestinale chez les souris déficientes pour la G6Pase intestinale, est suffisante pour induire l'ensemble de ces troubles dans un contexte alimentaire standard [30].

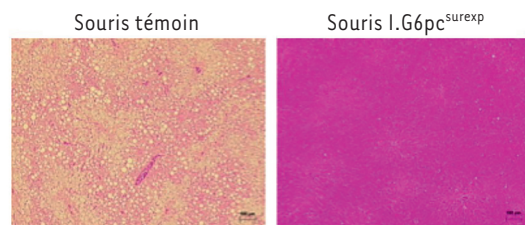


Figure 2. L'activation génétique de la néoglucogenèse intestinale chez les souris *I.G6pc^{surexp}* protège de la stéatose hépatique. Coupes histologiques de foies, colorées à l'héματοxyline, issues de souris nourries avec une alimentation hypercalorique pendant 5 mois. Le foie des souris témoins (à gauche) contient de nombreuses gouttelettes lipidiques, traduisant l'installation d'une stéatose hépatique. Au contraire, lors de l'activation de la néoglucogenèse intestinale (à droite), la charge en lipides du foie est très faible. Les souris *I.G6pc^{surexp}* sont donc protégées de la stéatose hépatique.

Rôle central du tissu adipeux dans les effets anti-obésité de la néoglucogenèse intestinale

Le tissu adipeux est un tissu important dans le maintien de l'homéostasie énergétique et peut répondre rapidement à une privation ou à un excès de nutriments. Bien que les cellules adipeuses représentent le site privilégié de stockage des lipides, une consommation alimentaire excessive et prolongée favorise l'apparition de troubles métaboliques. En effet, le remodelage des tissus adipeux est un processus qui s'accélère au cours de l'obésité. Comme dans le foie, le remodelage des tissus adipeux provoque l'apparition d'une inflammation chronique et la surproduction de matrice extracellulaire menant à une fibrose localisée.

Dans ce contexte, et après la découverte de ses effets anti-obésité, il apparaissait essentiel d'étudier les effets de la néoglucogenèse intestinale sur le métabolisme du tissu adipeux. Nos travaux ont montré que l'activation de la néoglucogenèse intestinale limite l'expansion pathologique des principaux dépôts de tissu adipeux, à savoir les tissus adipeux blancs sous-cutané et épидидymaire et le tissu adipeux brun [31]. Alors que ce dernier a été décrit pour la première fois par le naturaliste Conrad Gessner en 1551, ce n'est que 400 ans plus tard que sa fonction thermogénique a été découverte [32]. En effet, le tissu adipeux n'est pas uniquement un lieu de stockage d'énergie, il représente également le siège de la thermorégulation sans frissons, un poste de dépense d'énergie important [33] (→). **2013, page 729**

Ainsi, en cas d'exposition au froid, le tissu adipeux brun consomme des lipides pour produire de la chaleur et

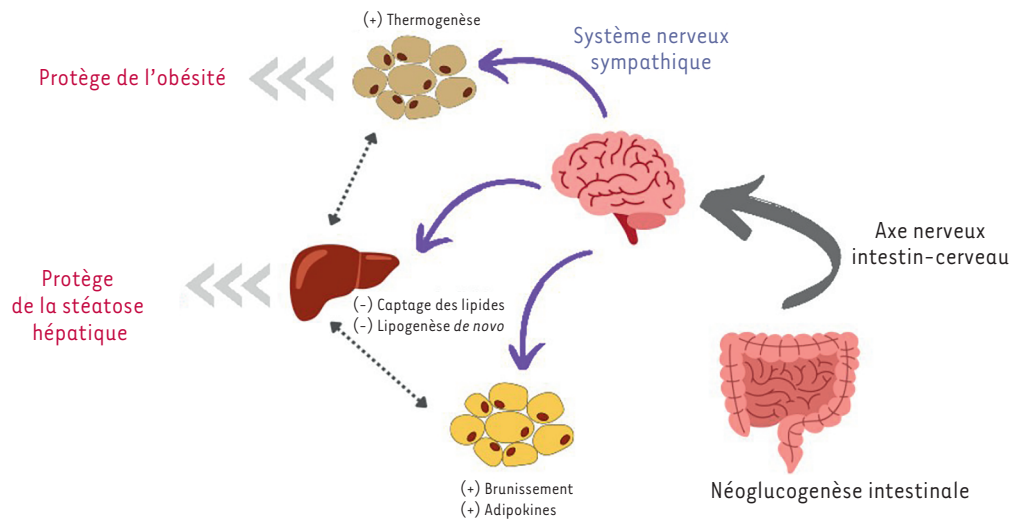


Figure 3. L'activation génétique de la néoglucogénèse intestinale contrôle le métabolisme du foie et du tissu adipeux. La néoglucogénèse intestinale active un axe nerveux intestin-cerveau-tissus périphériques, ciblant le foie et les tissus adipeux, impliquant le système nerveux sympathique. En ciblant le captage et la synthèse *de novo* de lipides dans le foie, la néoglucogénèse intestinale protège les souris de la stéatose hépatique. Tandis que la thermogenèse est activée

dans les deux types de tissus adipeux, le tissu adipeux brun et l'innervation sympathique sont responsables des effets anti-obésité de la néoglucogénèse intestinale. Les améliorations métaboliques qui se produisent dans chacun de ces tissus peuvent en retour améliorer le fonctionnement des autres. Par exemple, la néoglucogénèse intestinale améliore le profil de sécrétion des adipokines du tissu adipeux blanc.

maintenir une température corporelle stable. Ce processus, qui a été mesuré chez l'homme dès 1780 par Antoine Lavoisier [34], connaît un regain d'intérêt ces dernières décennies. En effet, en contribuant à la régulation de la dépense énergétique totale et de la quantité de graisse corporelle chez les rongeurs, le tissu adipeux brun apparaît comme une cible intéressante dans la lutte contre l'obésité [35]. Des dépôts de tissu adipeux brun ayant les mêmes caractéristiques que ceux retrouvés chez les rongeurs ont été décrits chez l'être humain adulte [34].

Dans ce contexte, nos travaux ont montré pour la première fois que l'activation de la néoglucogénèse intestinale améliore la balance énergétique en augmentant la dépense énergétique totale. Parmi les différents postes de dépense d'énergie, la néoglucogénèse intestinale augmente la thermogenèse du tissu adipeux brun, un processus connu pour être diminué et contribuer à la prise de poids au cours de l'obésité chez l'être humain [31]. En effet, l'activation de la néoglucogénèse intestinale augmente le dégagement de chaleur au niveau de la zone interscapulaire, zone où est localisé le tissu adipeux brun chez le rongeur (Figure 4) [31]. Une augmentation d'expression des marqueurs de thermogenèse UCP1 (*uncoupling protein 1*) et PRDM16 (*PR domain containing 16*) et une activité respiratoire mitochondriale plus importante sont associées à ce phénomène [31]. Ces effets seraient transmis par un axe nerveux intestin-cerveau-tissu adipeux brun impliquant le système nerveux sympathique (Figure 3). En effet, alors que le système nerveux sympathique est le principal régulateur de la thermogenèse, une augmentation du niveau d'expression de la tyrosine hydroxylase dans le tissu adipeux brun des souris *I.G6pc^{surexp}* est constatée. Une dénervation spécifique des fibres sympathiques innervant le tissu adipeux brun provoque une perte des effets anti-obésité de la néoglucogénèse intestinale chez ces souris [31].

Le tissu adipeux et le foie communiquent

Avec la découverte de la leptine est apparu le concept de tissu adipeux blanc en tant qu'organe endocrinien [36]. Le tissu adipeux est capable de produire des hormones, appelées adipokines, qui sont capables de moduler la balance énergétique. L'obésité provoque une diminution des adipokines bénéfiques, comme l'adiponectine, au profit des adipokines pro-inflammatoires [37]. Pour exemple, la diminution du taux d'adiponectine circulante chez les sujets obèses joue un rôle essentiel dans la genèse des complications métaboliques associés à l'obésité, dont la stéatose hépatique [38,39]. Ce serait même un élément prédictif du degré de stéatose et de sa gravité [39]. Dans ce contexte, l'augmentation de l'expression génique et de sa forme de haut poids moléculaire (HMW, *high molecular weight*) dans le tissu adipeux blanc des souris *I.G6pc^{surexp}* pourrait participer aux effets bénéfiques de la néoglucogénèse intestinale. À l'inverse, sa diminution en l'absence de néoglucogénèse intestinale pourrait favoriser l'apparition des troubles métaboliques, notamment hépatiques, chez les souris *I.G6pc^{-/-}* [31]. Ainsi, l'amélioration du profil de sécrétion des adipokines dans le tissu adipeux lorsque la néoglucogénèse intestinale est activée pourrait avoir des répercussions bénéfiques sur le foie (Figure 3). De plus, la consommation de lipides pour produire de la chaleur dans le tissu adipeux est également susceptible de limiter leur accumulation dans les autres tissus, dont le foie. Par conséquent, bien que les effets initiaux de la néoglucogénèse

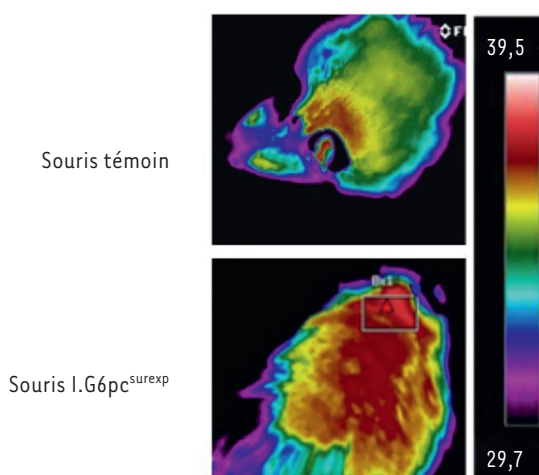


Figure 4. L'activation génétique de la néoglucogenèse intestinale chez les souris $I.G6pc^{surexp}$ augmente la production de chaleur par le tissu adipeux brun interscapulaire. Les souris $I.G6pc^{surexp}$ (en bas) ont un dégagement de chaleur au niveau de la zone interscapulaire plus important que les souris témoins (en haut). Cette zone correspond au tissu adipeux brun chez la souris. Images obtenues avec une caméra thermique. L'échelle chromatique de température est indiquée.

intestinale seraient transmis par le système nerveux sympathique dans ces deux tissus, il est probable que des communications inter-organes basées sur les adipokines participent aux bénéfices de la néoglucogenèse intestinale.

Conclusion

La néoglucogenèse intestinale est une fonction physiologique qui, lorsqu'elle est activée, améliore le contrôle de la balance énergétique. Très rapidement après sa découverte, elle fut identifiée comme un médiateur essentiel à l'obtention des effets bénéfiques des fibres et des protéines alimentaires. Alors que les effets de ces nutriments étaient largement documentés depuis de nombreuses années, ce n'est qu'en 2005 pour les protéines et en 2014 pour les fibres que le mécanisme, impliquant la néoglucogenèse intestinale, a été élucidé. Plus récemment encore, un modèle d'activation génétique de cette fonction a permis de mieux comprendre le rôle *per se* de la néoglucogenèse intestinale sans avoir recours à une modification nutritionnelle pour l'induire. Ces travaux ont montré que la néoglucogenèse intestinale protège les souris de l'obésité, du diabète et de la stéatose hépatique induits par la suralimentation. Dans le foie et les tissus adipeux, la néoglucogenèse intestinale améliore le métabolisme des lipides en limitant leur stockage par des mécanismes qui impliqueraient le système nerveux sympathique. Ainsi, en limitant le captage et la synthèse de lipides dans le foie et en favorisant la thermogenèse du tissu adipeux, la néoglucogenèse intestinale est une fonction bénéfique contre l'obésité et ses complications, dont la MASLD.

Ces travaux originaux apportent la preuve de concept que l'activation de la néoglucogenèse intestinale et ses effets anti-obésité pourraient être la cible d'approches thérapeutiques innovantes pour lutter contre les maladies liées à l'excès alimentaire ou au dysfonctionnement du métabolisme énergétique. \diamond

SUMMARY

Intestinal gluconeogenesis : When the intestine produces glucose to prevent obesity and hepatic steatosis

Intestinal gluconeogenesis refers to the ability of the gut to produce glucose outside of meals. By initiating a gut-brain neural axis, its activation by dietary fiber or protein improves the regulation of energy balance. Recently, the creation of a genetic activation model of intestinal gluconeogenesis has demonstrated its anti-obesity, anti-diabetes and anti-hepatic steatosis effects. Interestingly, it increases thermogenesis in brown adipose tissue, thereby promoting energy expenditure and contributing to the fight against obesity. Therefore, targeting intestinal gluconeogenesis could be an innovative strategy to address metabolic diseases such as hepatic steatosis and diabetes, paving the way to new therapeutic approaches. \diamond

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article

RÉFÉRENCES

- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023 ; 78 : 1966.
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 1343-51.
- Ferré P, Foufelle F. Hepatic steatosis : A role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes Obes Metab* 2010 ; 12 Suppl 2 : 83-92.
- Abdul-Wahed A, Guilmeau S, Postic C. Sweet sixteenth for chrebp : established roles and future goals. *Cell Metab* 2017 ; 26 : 324-41.
- Schwartz JM, Linfoot P, Dare D, Aghajanian K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 77 : 43-50.
- Robichon C, Girard J, Postic C. L'hyperactivité de la lipogenèse peut-elle conduire à la stéatose hépatique ? - Implication du facteur de transcription ChREBP. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 841-6.
- Brown MS, Goldstein JL. Selective versus total insulin resistance : A pathogenic paradox. *Cell Metab* 2008 ; 7 : 95-6.
- Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, et al. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell* 2000 ; 6 : 77-86.
- Titchenell PM, Quinn WJ, Lu M, et al. Direct hepatocyte insulin signaling is required for lipogenesis but is dispensable for the suppression of glucose production. *Cell Metab* 2016 ; 23 : 1154-66.
- Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance : lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 829-38.

11. An J, Muoio DM, Shiota M, et al. Hepatic expression of malonyl-CoA decarboxylase reverses muscle, liver and whole-animal insulin resistance. *Nat Med* 2004 ; 10 : 268-74.
12. Dentin R, Benhamed F, Hainault I, et al. Liver-specific inhibition of ChREBP improves hepatic steatosis and insulin resistance in ob/ob mice. *Diabetes* 2006 ; 55 : 2159-70.
13. Savage DB, Choi CS, Samuel VT, et al. Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 817-24.
14. Monetti M, Levin MC, Watt MJ, et al. Dissociation of hepatic steatosis and insulin resistance in mice overexpressing DGAT in the liver. *Cell Metab* 2007 ; 6 : 69-78.
15. Benhamed F, Denechaud PD, Lemoine M, et al. The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 2176-94.
16. Abdul-Wahed A, Gautier-Stein A, Casteras S, et al. A link between hepatic glucose production and peripheral energy metabolism via hepatokines. *Mol Metab* 2014 ; 3 : 531-43.
17. Mendez-Sanchez N, Cruz-Ramon VC, Ramirez-Perez OL, et al. New Aspects of Lipotoxicity in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci* 2018 ; 19.
18. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis : Definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001 ; 21 : 3-16.
19. Gjorgjieva M, Mithieux G, Rajas F. Hepatic stress associated with pathologies characterized by disturbed glucose production. *Cell Stress* 2019 ; 3 : 86-99.
20. Soty M, Gautier-Stein A, Rajas F, Mithieux G. Gut-brain glucose signaling in energy homeostasis. *Cell Metab* 2017 ; 25 : 1231-42.
21. Mutel E, Gautier-Stein A, Abdul-Wahed A, et al. Control of blood glucose in the absence of hepatic glucose production during prolonged fasting in mice : induction of renal and intestinal gluconeogenesis by glucagon. *Diabetes* 2011 ; 60 : 3121-31.
22. Salganik SV, Weinstein DA, Shupe TD, et al. A detailed characterization of the adult mouse model of glycogen storage disease Ia. *Lab Invest J Tech Methods Pathol* 2009 ; 89 : 1032-42.
23. Chou J, Zingone A, Pan CJ. Adenovirus-mediated gene therapy in a mouse model of glycogen storage disease type Ia. *Eur J Pediatr* 2002 ; 161 : S56-61.
24. Mithieux G, Misery P, Magnan C, et al. Portal sensing of intestinal gluconeogenesis is a mechanistic link in the diminution of food intake induced by diet protein. *Cell Metab* 2005 ; 2 : 321-9.
25. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, et al. Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell* 2014 ; 156 : 84-96.
26. Troy S, Soty M, Ribeiro L, 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 ; 8 : 201-11.
27. Penhoat A, Mutel E, Amigo-Correig M, et al. Protein-induced satiety is abolished in the absence of intestinal gluconeogenesis. *Physiol Behav* 2011 ; 105 : 89-93.
28. Berthoud HR, Blackshaw LA, Brookes SJH, Grundy D. Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract. *J Eur Gastrointest Motil Soc* 2004 ; 16 (suppl 1) : 28-33.
29. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 13.
30. Vily-Petit J, Soty-Roca M, Silva M, et al. Intestinal gluconeogenesis prevents obesity-linked liver steatosis and non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2020 ; 69 : 2193-202.
31. Vily-Petit J, Soty-Roca M, Silva M, et al. Antiobesity effects of intestinal gluconeogenesis are mediated by the brown adipose tissue sympathetic nervous system. *Obes Silver Spring Md* 2024 ; 32 : 710-22.
32. Smith RE, Horwitz BA. Brown fat and thermogenesis. *Physiol Rev* 1969 ; 49 : 330-425.
33. Carrière A, Jeanson Y, Cousin B, et al. Le recrutement et l'activation d'adipocytes bruns et/ou BRITE : une perspective réelle pour le traitement des maladies métaboliques ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 729-35.
34. Brychta R, Chen K. Cold-induced thermogenesis in humans. *Eur J Clin Nutr* 2017 ; 71 : 345-52.
35. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue : function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004 ; 84 : 277-359.
36. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ; 372 : 425-32.
37. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017 ; 18 : 1321.
38. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 257 : 79-83.
39. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2010 ; 12 : 365-83.

TIRÉS À PART
J. Vily-Petit



**Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine**

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org