

Détection des nutriments par le système nerveux gastro-intestinal et contrôle de l'homéostasie énergétique

Mithieux Gilles^{1,2,3}

¹ Inserm U855, Faculté de Médecine Laennec Lyon-Est, 69372 Lyon Cedex 08, France

² Université Lyon 1, 69622 Villeurbanne, France

³ Université de Lyon, 69008 Lyon, France

Auteur correspondant : Gilles Mithieux, gilles.mithieux@inserm.fr

Reçu le 8 décembre 2015

Résumé – Les nerfs gastro-intestinaux sont cruciaux dans la détection des nutriments et des hormones et sa traduction en termes de contrôle de la prise alimentaire. Les principaux macronutriments comme le glucose et les protéines sont détectés par les nerfs extrinsèques situés dans les parois de la veine porte. Le glucose est détecté par les neurones exprimant le récepteur de glucose SGLT3. Il initie ainsi un signal qui active les principales régions du cerveau impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire et induit un phénomène de satiété. Les protéines alimentaires agissent indirectement sur la prise alimentaire par induction de la synthèse de glucose dans l'intestin (la néoglucogenèse intestinale, NGI) et sa détection par le capteur de glucose portal. Dans le cas des protéines, les peptides se lient aux récepteurs μ -opioïdes de la veine porte pour induire la NGI *via* un premier arc-réflexe central. De façon comparable, les acides gras à chaîne courte (AGCC) produits par le microbiote intestinal à partir des fibres alimentaires solubles exercent leurs effets anti-obésité et anti-diabète *via* la néoglucogenèse intestinale. Dans le cas de l'AGCC propionate, le mécanisme implique une activation préalable du récepteur des acides gras libres présent dans les nerfs portaux et un arc réflexe initiant la néoglucogenèse intestinale.

Mots clés : Métabolisme glucidique / néoglucogenèse intestinale / signalisation métabolique et centrale / comportement alimentaire

Abstract – Nutrient sensing by the gastro-intestinal nervous system and control of energy homeostasis.

The gastrointestinal nerves are crucial in the sensing of nutrients and hormones and its translation in terms of control of food intake. Major macronutrients like glucose and proteins are sensed by the extrinsic nerves located around the portal vein walls, which signal to the brain and account for the satiety phenomenon they promote. Glucose is sensed in the portal vein by neurons expressing the glucose receptor SGLT3, which activates the main regions of the brain involved in the control of food intake. Proteins indirectly act on food intake by inducing intestinal gluconeogenesis and its sensing by the portal glucose sensor. The mechanism involves a prior antagonism by peptides of the μ -opioid receptors present in the portal vein nervous system and a reflex arc with the brain inducing intestinal gluconeogenesis. In a comparable manner, short chain fatty acids produced from soluble fibers act *via* intestinal gluconeogenesis to exert anti-obesity and anti-diabetic effects. In the case of propionate, the mechanism involves a prior activation of the free fatty acid receptor FFAR3 present in the portal nerves and a reflex arc initiating intestinal gluconeogenesis.

Key words: Glucose metabolism / intestinal gluconeogenesis / metabolic and central signalling / food behaviour

Abréviations

AGCC	acide gras à chaîne courte
CCK	cholécystokinine
FFAR3	récepteur d'acide gras
FOS	fructo-oligosaccharide
G6PC	glucose-6 phosphatase
GLP-1	<i>glucagon-like peptide 1</i>
HF-HS	régime sucré et gras
PEG	production endogène de glucose
PYY3.36	peptide YY3-36
REP	régime alimentaire enrichi en protéines
RMO	récepteur μ -opioïde
SGLT3	co-transporteur sodium-glucose de type 3

Rôle du nerf vague dans l'homéostasie énergétique

Les sensations de faim et de satiété sont des facteurs déterminants dans le contrôle de la prise alimentaire et de poids corporel. Chez les individus normaux, il y a un équilibre entre la sensation de faim précédant le repas et la sensation de plénitude après l'assimilation des nutriments. Cet équilibre est dérégulé dans l'obésité, et la sensation de plénitude est retardée ou éteinte (Little & Feinle-Bisset, 2011). Les mécanismes du passage de la sensation de faim à la sensation de plénitude après le repas englobent notamment la modulation de la distension gastrique et de la motilité intestinale (Janssen *et al.*, 2011). En outre, plusieurs hormones gastro-intestinales, telles que la ghréline, la cholécystokinine (CCK), le peptide YY3-36 (PYY3.36) et le *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), sont sécrétées en réponse à un repas. Ces hormones jouent un rôle dans la suppression de la faim qui se produit après le repas (Little & Feinle-Bisset, 2011; Janssen *et al.*, 2011). Il est intuitivement évident que le système gastro-intestinal neuronal devrait jouer un rôle clé dans la transmission des signaux de distension gastrique et de motilité intestinale au cerveau (Janssen *et al.*, 2011). Cependant, il existe également un rôle pour le système gastro-intestinal dans les effets des hormones gastro-intestinales. Il est à noter que l'effet de ces hormones est fortement atténué après l'ablation du nerf vague (Smith *et al.*, 1981; Date *et al.*, 2002; Abbott *et al.*, 2005; Vahl *et al.*, 2007).

Il faut mentionner que des données récentes ont suggéré que les lipides provenant de l'alimentation pourraient moduler la production de glucose endogène *via* le système nerveux extrinsèque gastro-intestinal (voir Breen *et al.*, 2011 pour une revue récente). En outre, la chirurgie de pontage gastrique de l'obésité est une situation dans laquelle la suppression de la sensation de faim et l'amélioration de l'homéostasie du glucose prennent place rapidement après l'opération

(Perez-Tilve *et al.*, 2008; Thaler & Cummings, 2009; Sala *et al.*, 2012). Ces améliorations ne se produisent pas dans un modèle de pontage gastrique chez la souris lorsque les afférences gastro-intestinales au cerveau ont été préalablement inactivées à partir de la veine porte (Troy *et al.*, 2008).

La paroi de la veine porte comme site crucial de détection du glucose

L'afflux de glucose dans la veine porte au cours de la digestion des glucides après un repas représentatif de l'alimentation humaine actuelle (environ 50 % des calories sous forme de glucides) est élevé. Il peut représenter l'équivalent de la production endogène de glucose (PEG) de l'ensemble du corps dans la situation post-absorptive. Par conséquent, on a longtemps pensé que le glucose pourrait être un facteur clé de satiété au cours de la digestion. Conformément à cette logique, des perfusions de glucose dans la veine porte à un taux équivalent à la PEG diminuent la prise alimentaire chez les rats préalablement à jeun (Tordoff *et al.*, 1986; Langhans *et al.*, 2001). En outre, la perfusion de glucose dans la veine porte initie diverses réponses physiologiques et comportementales, qui englobent l'acquisition de préférence alimentaire et l'altération de l'activité électrique du nerf vague et des neurones hypothalamiques (voir Delaere *et al.*, 2010 pour une revue). Cependant, la perfusion portale de glucose à un taux beaucoup plus faible (environ un sixième de la PEG) est suffisante pour amorcer à la fois une limitation de l'apport alimentaire et l'activation des noyaux hypothalamiques chez le rat (Mithieux *et al.*, 2005; Delaere *et al.*, 2010). Bien que ces effets du glucose portal pourraient expliquer les événements qui ont lieu pendant la période postprandiale, divers arguments ont suggéré qu'au contraire, la libération de glucose dans la veine porte ne contribue pas à arrêter un repas en cours, mais détermine la taille du repas suivant (Baird *et al.*, 1997). Ceci suggère que la détection du glucose portal pourrait être liée à un effet prolongé sur la sensation de faim, *i.e.* un phénomène de satiété, plutôt qu'à un phénomène de rassasiement, la satiété étant définie comme l'état de non faim prenant place après la digestion complète du repas, le rassasiement étant défini comme l'arrêt de la sensation de faim prenant place pendant l'ingestion du repas.

Récemment, des progrès ont été accomplis concernant le mécanisme impliqué dans la détection du glucose à débit faible dans la veine porte. Un rôle possible de Glut 2 (le transporteur chargé de la détection du glucose dans la cellule β -pancréatique) ou des récepteurs de goût a été exclu (Delaere *et al.*, 2012). D'autre part, plusieurs arguments ont suggéré que le co-transporteur sodium-glucose de type 3

(SGLT3) pourrait être responsable des effets supprimeurs de la faim découlant du signal glucose portal (Freeman *et al.*, 2006). Il faut noter que les afférences au cerveau innervant la veine porte peuvent voyager à la fois par la branche commune hépatique et la branche coeliaque du nerf vague, mais aussi par les nerfs splanchniques et la moelle épinière (Berthoud, 2004). Il est à noter que le signal glucose portal n'est pas annulé par vagotomie chirurgicale de la branche hépatique commune (Delaere *et al.*, 2012), alors qu'il est supprimé par l'application de capsaïcine autour de la veine porte, ce qui inactive toutes les afférences vagues et splanchniques (Mithieux *et al.*, 2005). Ceci suggère que le signal glucose portal pourrait également être transmis au cerveau par la branche coeliaque vagale ou par la moelle épinière (Delaere *et al.*, 2012), alors qu'un dogme accepté est qu'il est principalement, sinon exclusivement, véhiculé par la branche hépatique du nerf vague (Berthoud, 2004).

Satiété induite par les protéines *via* le signal glucose portal

Les mécanismes par lesquels les protéines alimentaires exercent leur effet de satiété sont longtemps restés inexplicés. Étonnamment, un rôle du système mélanocortinergique hypothalamique dans la médiation de la suppression de la faim été exclu. En effet, le régime alimentaire enrichi en protéines (REP) induit une augmentation de l'expression de la protéine AgRP (orexigène) et une diminution de l'expression de l'hormone α -MSH (anorexigène). Cela donne à penser que le système mélanocortinergique pourrait s'opposer à, plutôt que transmettre, l'effet de satiété initié par les REP (Pillot *et al.*, 2011).

En fait, les protéines initient leurs effets de satiété indirectement, *i.e.* par l'intermédiaire de l'induction de la néoglucogenèse intestinale et du signal glucose portal qui en découle. Il est à noter que les REP induisent dans l'intestin l'expression des gènes régulateurs de la néoglucogenèse intestinale, la sous-unité catalytique de la glucose-6 phosphatase (G6PC), la phosphoénolpyruvate carboxykinase-forme cytosolique (PEPCK-C) et la glutaminase. Il en résulte une libération de glucose dans la veine porte dans la période post-absorptive, qui représente environ 20–25 % de la PEG (Mithieux *et al.*, 2005). Cela est suffisant pour compenser la baisse de la glycémie portale qui se produirait en raison de l'utilisation intestinale de glucose, de sorte que les glycémies portale et artérielle sont égales dans la situation de REP, ce qui suffit pour activer le détecteur de glucose portal et pour freiner la faim. Comme attendu, l'effet de suppression de la faim après REP est absent chez

les souris déficientes pour la G6PC intestinale, ce qui démontre la relation causale entre la néoglucogenèse intestinale et l'effet de satiété des protéines alimentaires (Penhoat *et al.*, 2011).

La question en suspens était de savoir par quels mécanismes l'expression des gènes de la néoglucogenèse intestinale est induite après REP. Il était connu que les fragments protéolytiques libérés des protéines alimentaires présentent une activité μ -opioïde *in vitro* (Zioudrou *et al.*, 1979), de même que les oligopeptides (Moritoki *et al.*, 1984; Capasso *et al.*, 1997; Schiller, 2002). Les oligopeptides issus de la digestion des protéines alimentaires peuvent apparaître dans le sang portal (Lee, 2000). De plus, les récepteurs μ -opioïdes (RMO) sont présents dans le système nerveux entérique (Holzer, 2009). Ainsi, nous avons supposé que la modulation des RMO par les oligopeptides issus de la digestion des protéines pourrait être un lien effecteur dans le contrôle de la prise alimentaire par les REP *via* la néoglucogenèse intestinale (Duraffourd *et al.*, 2012). En accord avec cette proposition, les agonistes des RMO suppriment l'expression des gènes de la néoglucogenèse intestinale et augmentent l'ingestion de nourriture quand ils sont infusés dans la veine porte de rats conscients. Au contraire, les antagonistes des RMO et plusieurs types de peptides induisent la néoglucogenèse intestinale et diminuent la prise alimentaire (Duraffourd *et al.*, 2012). Les régions du cerveau qui reçoivent les afférences vagues (à savoir le complexe dorsal vagal) et les afférences spinales (à savoir le noyau parabrachial), et les noyaux hypothalamiques régulant la prise alimentaire (comme le noyau paraventriculaire) sont impliqués dans la régulation de la néoglucogenèse intestinale. Tous ces effets dépendent de l'intégrité du système nerveux périportal (Duraffourd *et al.*, 2012). L'induction de la néoglucogenèse intestinale par les RMO est causale dans les effets des REP puisque : (1) des souris *knock-out* RMO n'induisent pas la néoglucogenèse intestinale en réponse aux perfusions portales de peptides et sont insensibles aux régimes enrichis en protéines ; (2) des souris ayant une délétion intestinale spécifique du gène G6PC ne diminuent pas leur prise alimentaire en réponse aux perfusions portales d'antagonistes RMO ou d'oligopeptides (Duraffourd *et al.*, 2012).

La néoglucogenèse intestinale explique les bénéfices métaboliques de fibres alimentaires solubles

Les fibres alimentaires sont la partie indigestible des aliments d'origine végétale. Il existe deux principaux composants des fibres : les fibres insolubles (par exemple cellulose ou lignine) et les fibres solubles

(galacto-oligosaccharides ou fructo-oligosaccharides (FOS)), qui ne peuvent être digérées par les enzymes intestinales des mammifères. Les fibres solubles sont fermentées par la flore microbienne de l'intestin distal en acides gras à chaîne courte (AGCC) : acétate, propionate et butyrate (Flint *et al.*, 2012), qui sont ensuite utilisés par le métabolisme de l'hôte. Les régimes enrichis en fibres sont connus depuis longtemps pour améliorer la sensibilité à l'insuline et la tolérance au glucose chez les sujets diabétiques minces et obèses (Mendeleoff, 1977; Ray *et al.*, 1983). Cependant, comme pour les REP, les mécanismes sous-jacents des avantages métaboliques liés à la consommation de fibres solubles sont restés longtemps incompris. Le rôle causal possible des AGCC était avancé. Toutefois, le butyrate est un substrat énergétique clé pour les colonocytes et les entérocytes (Donohoe *et al.*, 2011), et il semblait paradoxal qu'une augmentation de la collecte d'énergie puisse être associée à un avantage sur le plan de l'homéostasie énergétique. De même, le propionate était classiquement décrit comme un substrat néoglucogénique hépatique (Anderson & Bridges, 1984), alors qu'une production hépatique de glucose accrue est reconnue comme un facteur générateur de résistance à l'insuline (Magnusson *et al.*, 1992; Clore *et al.*, 2000). Ainsi, on ne savait pas comment cela pouvait être réconcilié avec un avantage métabolique des fibres solubles. En fait, la néoglucogenèse intestinale a lieu sur le site de production des AGCC à partir des fibres, bien en amont du foie; nous avons donc supposé que le propionate pourrait être converti en glucose par l'intestin, et non par le foie, et ainsi expliquer les bienfaits des fibres solubles *via* la détection portale de glucose.

C'est effectivement le cas, puisque les carbones de ^{14}C -propionate perfusé à des rats sont incorporés activement dans le glucose du sang portal (de Vadder *et al.*, 2014). En outre, il existe une forte induction des gènes de la néoglucogenèse (*Glc6Pase* et *PEPCK-C*) dans le jéjunum de rats nourris avec un régime enrichi soit en FOS, soit en propionate ou en butyrate. Fait intéressant, l'induction supplémentaire de la méthylmalonyl-CoA mutase, l'enzyme responsable du métabolisme du propionate, a lieu spécifiquement chez les rats nourris de propionate. Il est à noter que ces inductions de l'expression des gènes néoglucogéniques ont également lieu dans le côlon, où réside la majeure partie du microbiote. Sur le plan mécanique, le butyrate stimule l'expression des gènes de la néoglucogenèse directement dans la muqueuse de l'entérocyte *via* l'augmentation de l'AMPc intracellulaire, ce dernier étant un facteur de régulation clé des gènes néoglucogéniques intestinaux (Gautier-Stein *et al.*, 2006). En revanche, le propionate agit indirectement par l'intermédiaire d'un circuit neuronal veine porte-cerveau, initié par sa liaison en tant qu'agoniste

au récepteur d'acide gras FFAR3, pour activer l'expression des gènes de la néoglucogenèse intestinale. Comme précédemment pour les peptides, les voies vagale et spinale sont impliquées dans la signalisation. Quel que soit le mécanisme (l'expression génique et/ou en tant que substrat dans le cas du propionate), il en résulte pour les trois régimes une libération post-absorptive de glucose dans le sang portal (jusqu'à environ 20 % de la PEG pour l'alimentation en propionate) (de Vadder *et al.*, 2014). Comme attendu, les trois régimes sont associés à plusieurs avantages métaboliques pour les rats, englobant la modération de prise de poids corporel en raison de l'augmentation de la dépense énergétique, l'augmentation de la sensibilité à l'insuline et l'amélioration de la tolérance au glucose, l'abaissement de la glycémie à jeun de 10 à 15 %, et la diminution de l'activité hépatique de la *Glc6Pase* (de Vadder *et al.*, 2014). En accord avec un rôle de la néoglucogenèse intestinale et de la détection portale de glucose dans ces améliorations métaboliques, les bénéfices métaboliques sont strictement dépendants de l'intégrité du système nerveux périportal, car ils ne se manifestent pas chez les rats traités à la capsaïcine autour de la veine porte.

Nous avons répété ces expériences chez la souris, pour profiter du modèle intestinal de suppression de la G6PC et évaluer le rôle causal de la néoglucogenèse intestinale dans les effets des fibres. Les expériences ont été effectuées à la fois dans des conditions d'alimentation standard en amidon et dans les conditions d'un régime sucré et gras (HF-HS). Sur le plan qualitatif, l'inclusion de FOS dans le régime alimentaire chez les souris favorise les mêmes avantages métaboliques que chez les rats. Toutefois, les effets sont amplifiés de façon marquée chez les souris alimentées en HF-HS, qui résistent de façon spectaculaire au développement de l'obésité et conservent une tolérance normale au glucose et à l'insuline (de Vadder *et al.*, 2014).

Enfin, il faut mentionner qu'un regain d'intérêt pour les fibres solubles et les AGCC a émergé en raison de l'association récemment identifiée entre la composition du microbiote intestinal et l'obésité avec ses pathologies associées (Flint *et al.*, 2012). Comme chez les humains, l'abondance des principaux phylums du microbiote colique est considérablement altérée par la supplémentation en FOS chez la souris, indépendamment du *background* génétique (souris sauvages ou KO-G6PC). Notamment, l'alimentation FOS augmente l'abondance des Bacteroidetes, un phylum généralement associée à la santé métabolique, tout en réduisant l'abondance des Firmicutes, un phylum majeur associé aux maladies métaboliques (de Vadder *et al.*, 2014). Malgré des changements similaires dans le microbiote chez les souris I-G6PC-KO et de type sauvage nourri en FOS, les résultats métaboliques sont radicalement différents.

Cela montre que, si le microbiote est important car il convertit les fibres solubles en AGCC, les changements de composition du microbiote ne jouent aucun rôle en soi dans les avantages métaboliques liés à l'ingestion de fibres. Par contre, ces avantages sont largement tributaires de la fonction intestinale néoglucogénique (de Vadder *et al.*, 2014). Dans ces expériences, il est à noter qu'il y avait une corrélation significative entre la concentration de propionate portale et la proportion de Bacteroidetes dans la flore microbienne. Toutefois, les fortes concentrations de propionate étaient parfois associées à des proportions faibles de Bacteroidetes (de Vadder *et al.*, 2014), en accord avec l'idée que les phylums non Bacteroidetes englobent également de très bons producteurs de propionate et/ou d'AGCC.

Conclusion

Le cerveau, en particulier l'hypothalamus, joue un rôle majeur dans la régulation de la prise alimentaire à travers l'intégration de différents signaux (par exemple des hormones comme la leptine ou de l'insuline) capables d'influencer la sensation de faim, la dépense énergétique et l'homéostasie du glucose. En outre, le système nerveux périphérique gastro-intestinal influe sur le contrôle de la faim *via* la détection d'au moins deux macronutriments importants, le glucose et les protéines, qui peuvent contrôler la sensation de faim à partir de la veine porte. Les protéines alimentaires mobilisent la néoglucogénèse intestinale comme un lien obligatoire entre leur détection dans la veine porte (par les récepteurs μ -opioïdes) et leur effet de satiété. En outre, les fibres solubles exercent leurs effets anti-obésité et anti-diabète *via* un dialogue neuronal cerveau-intestin impliquant FFAR3, la néoglucogénèse intestinale et la détection portale de glucose. Dans tous les cas, les rôles respectifs de la voie vagale et de la voie spinale ont été mis en évidence, alors que la voie vagale était généralement supposée jouer un rôle majeur. Celui du récepteur de glucose SGLT3 pourrait rendre compte du signal glucose portal, ce qui a été fortement suggéré. Ainsi, ces nouvelles connaissances sur les communications nerveuses entre la veine porte et l'hypothalamus fournissent une nouvelle compréhension des maladies métaboliques et pourraient ouvrir la voie à de nouvelles approches de prévention et/ou de traitement de l'obésité et du diabète.

Remerciements. L'auteur tient à remercier tous les membres de son équipe et les collaborateurs extérieurs qui ont participé au long de plusieurs années aux travaux résumés ici.

Références

- Abbott, C.R., Monteiro, M., Small, C.J., Sajedi, A., Smith, K.L., Parkinson, J.R., Ghatei, M.A., and Bloom, S.R. (2005). The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res*, 1044, 127-131.
- Anderson, J.W., and Bridges, S.R. (1984). Short-chain fatty acid fermentation products of plant fiber affect glucose metabolism of isolated rat hepatocytes. *Proc Soc Exp Biol Med*, 177, 372-376.
- Baird, J.P., Grill, H.J. and Kaplan, J.M. (1997). Intake suppression after hepatic portal glucose infusion : all-or-none effect and its temporal threshold. *Am J Physiol*, 272, R1454-R1460.
- Berthoud, H.R. (2004). Anatomy and function of sensory hepatic nerves. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 280, 827-835.
- Breen, D., Yang, C.S. and Lam, T.K. (2011). Gut-brain signaling : how lipids can trigger the gut. *Diabetes Metab Res Rev*, 27, 113-119.
- Capasso, A., Amodeo, P., Balboni, G., Guerrini, R., Lazarus, L.H., Temussi, P.A., and Salvadori, S. (1997). Design of mu selective opioid dipeptide antagonists. *FEBS Lett*, 417, 141-144.
- Clore, J.N., Stillman, J., and Sugerman, H. (2000). Glucose-6-phosphatase flux in vitro is increased in type 2 diabetes. *Diabetes*, 49, 969-974.
- Date, Y., Murakami, N., Toshinai, K., Matsukura, S., Nijijima, A., Matsuo, H., Kangawa, K., and Nakazato, M. (2002). The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*, 123, 1120-1128.
- De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Goncalves, D., Vinera, J., Zitoun, C., Duchampt, A., Bäckhed, F., and Mithieux, G. (2014) Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*, 156, 84-96.
- Delaere, F., Magnan, C. and Mithieux, G. (2010). Hypothalamic integration of portal glucose signals and control of food intake and insulin sensitivity. *Diabetes Metab*, 36, 257-262.
- Delaere, F., Duchampt, A., Mounien, L., Seyer, P., Duraffourd, C., Zitoun, C., Thorens, B., and Mithieux, G. (2012). The role of sodium-coupled glucose co-transporter 3 in the satiety effect of portal glucose sensing. *Mol Metab*, 2, 47-53.
- Donohoe, D.R., Garge, N., Zhang, X., Sun, W., O'Connell, T.M., Bunker, M.K., and Bultman, S.J. (2011). The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the Mammalian colon. *Cell Metab*, 13, 517-526.
- Duraffourd, C., De Vadder, F., Goncalves, D., Delaere, F., Penhoat, A., Brusset, B., Rajas, F., Chassard, D., Duchampt, A., Stefanutti, A., Gautier-Stein, A., and Mithieux, G. (2012). Mu-opioid receptors and dietary protein stimulate a gut-brain neural circuitry limiting food intake. *Cell*, 150, 377-388.

- Flint, H.J., Scott, K.P., Louis, P., and Duncan, S.H. (2012). The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 9, 577–589.
- Freeman, S., Bohan, D., Darcel, N. and Raybould, H.E. (2006). Luminal glucose sensing in the rat intestine has characteristics of a sodium-glucose cotransporter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 8, 532–539.
- Gautier-Stein, A., Zitoun, C., Lalli, E., Mithieux, G., and Rajas, F. (2006). Transcriptional regulation of the glucose-6-phosphatase gene by cAMP/vasoactive intestinal peptide in the intestine. Role of HNF4alpha, CREM, HNF1alpha, and C/EBPalpha. *J Biol Chem*, 281, 31268–31278.
- Holzer P. (2009). Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept*, 155, 11–17.
- Janssen, P., Van den Berghe, P., Verschuere, S., Lehmann, A., Depoortere, I., and Tack, J. (2011). Review article : the role of gastric motility in the control of food intake. *Aliment Pharmacol Ther*, 33, 880–894.
- Langhans, W., Grossmann, F. and Geary, N. (2001). Intrameal hepatic-portal infusion of glucose reduces spontaneous meal size in rats. *Physiol Behav*, 73, 499–507.
- Lee, V.H. (2000). Membrane transporters. *Eur J Pharmacol Sci*, 11 (Suppl 2), S41–S50.
- Little, T.J. and Feinle-Bisset, C. (2011). Effects of dietary fat on appetite and energy intake in health and obesity: oral and gastrointestinal sensory contributions. *Physiol Behav*, 104, 613–620.
- Magnusson, I., Rothman, D.L., Katz, L.D., Shulman, R.G., and Shulman, G.I. (1992). Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest*, 90, 1323–1327.
- Mendeloff, A.I. (1977). Dietary fiber and human health. *N Engl J Med*, 297, 811–814.
- Mithieux, G., Misery, P., Magnan, C., Pillot, B., Gautier-Stein, A., Bernard, C., Rajas, F., and Zitoun, C. (2005). Portal sensing of intestinal gluconeogenesis is a mechanistic link in the diminution of food intake induced by diet protein. *Cell Metab*, 2, 321–329.
- Moritoki, H., Takei, M., Kotani, M., Kiso, Y., Ishida, Y., and Endoh, K. (1984). Tripeptides acting on opioid receptors in rat colon. *Eur J Pharmacol*, 100, 29–39.
- Penhoat, A., Mutel, E., Amigo-Correig, M., Pillot, B., Stefanutti, A., Rajas, F., and Mithieux, G. (2011). Protein-induced satiety is abolished in the absence of intestinal gluconeogenesis. *Physiol Behav*, 105, 89–93.
- Perez-Tilve, D., D'Alessio, D.A. and Tschöp, M.H. (2008). A sweet spot for the bariatric surgeon. *Cell Metab*, 8, 177–179.
- Pillot, B., Duraffourd, C., Bégeot, M., Joly A., Luquet, S., Houberdon, I., Naville, D., Vigier, M., Gautier-Stein, A., Magnan, C., and Mithieux, G. (2011). Role of hypothalamic melanocortin system in adaptation of food intake to food protein increase in mice. *Plos One*, 6, e19107.
- Ray, T.K., Mansell, K.M., Knight, L.C., Malmud, L.S., Owen, O.E., and Boden, G. (1983). Long-term effects of dietary fiber on glucose tolerance and gastric emptying in noninsulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr*, 37, 376–381.
- Sala, P.C., Torrinhas, R.S., Heymsfield, S.B. and Waitzberg D.L. (2012). Type 2 diabetes mellitus : a possible surgically reversible intestinal dysfunction. *Obes Surg*, 22, 167–176.
- Schiller, P. (2002). Opioid dipeptide derivatives with a mixed μ antagonist/antagonist, partial μ agonist/ antagonist or μ agonist/partial agonist profile. *Am Pept Symp*, 6, 229–270.
- Smith, G.P., Jerome, C., Cushin, B.J., Eterno, R., and Simansky, K.J. (1981). Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. *Science*, 213, 1036–1037.
- Thaler, J.P. and Cummings, D.E. (2009). Minireview : Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology*, 150, 2518–2525.
- Tordoff, M.G. and Friedman, M.I. (1986). Hepatic portal glucose infusions decrease food intake and increase food preference. *Am J Physiol*, 251, R192–R196.
- Troy, S., Soty, M., Ribeiro, L., Laval, L., Migrenne, S., Fioramonti, X., Pillot, B., Fauveau, V., Aubert, R., Viollet, B., Foretz, M., Leclerc, J., Duchamp, A., Zitoun, C., Thorens, B., Magnan, C., Mithieux, G., and Andreelli, F. (2008). Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab*, 8, 201–211.
- Vahl, T.P., Tauchi, M., Durler, T.S., Elfers, E.E., Fernandes, T.M., Bitner, R.D., Ellis, K.S., Woods, S.C., Seeley, R.J., Herman, J.P., and D'Alessio, D.A. (2007). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors expressed on nerve terminals in the portal vein mediate the effects of endogenous GLP-1 on glucose tolerance in rats. *Endocrinology*, 148, 4965–4973.
- Zioudrou, C., Streaty, R.A. and Klee, W.A. (1979). Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. *J Biol Chem*, 254, 2446–2449.