

Contribution du microbiote intestinal dans la régulation du métabolisme de l'hôte: un focus sur l'axe intestin-foie

Nathalie M. Delzenne, Audrey M. Neyrinck

Groupe de recherche en Métabolisme et Nutrition, Louvain Drug Research Institute, UCLouvain, Bruxelles

La composition et la fonction du microbiote intestinal sont modifiées dans plusieurs désordres métaboliques liés à l'obésité, notamment la stéatose hépatique non alcoolique (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD). L'axe intestin-foie est clairement influencé par les altérations de la barrière intestinale à l'origine de l'inflammation. Des articles récents suggèrent que des métabolites spécifiques issus de la coopération métabolique entre les bactéries intestinales et les enzymes de l'hôte modulent l'inflammation et l'expression des gènes dans le foie. Ce travail révèle l'intérêt d'une intervention nutritionnelle avec des prébiotiques ou des probiotiques. Des études d'intervention sont en cours chez des patients obèses et des patients atteints de NAFLD afin de déterminer la pertinence des modifications de la composition du microbiote intestinal dans la gestion des troubles métaboliques et comportementaux liés aux nutriments interagissant avec le microbiote intestinal. En conclusion, l'alimentation étant impliquée conjointement dans le décours de la NAFLD et comme régulateur du microbiote intestinal, l'étude des nutriments qui impactent l'écosystème microbien intestinal sur l'intégrité et le métabolisme du foie s'avère une piste d'investigation intéressante afin de proposer des approches thérapeutiques innovantes et cliniquement pertinentes.

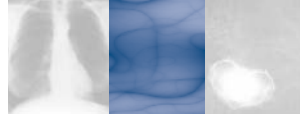
Introduction

La persistance à long terme de l'obésité augmente la prévalence du diabète mais également de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), qui devient la principale cause de maladie chronique du foie dans les pays occidentaux (1). La NAFLD est causée par une accumulation anormale de triglycérides dans les hépatocytes et peut évoluer

chez certains patients vers une stéatohépatite non alcoolique (NASH), caractérisée par une inflammation hépatique, une fibrose, et qui évolue dans les cas les plus graves, vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire. Les événements biologiques à l'origine de la progression de la NAFLD ne sont pas clairement élucidés. Les centaines de milliards de micro-organismes présents

dans notre intestin, constituant ce que l'on appelle le «microbiote», sont maintenant considérés comme de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles (2).

L'axe de dialogue entre l'intestin et le foie est particulièrement développé, via la circulation portale, mais également via le système neuro-endocrine. Le foie arrive en seconde ligne après la «barrière intestinale»



MÉTABOLISME

pour détoxifier les agents pathogènes et autres produits/métabolites microbiens ayant traversé la barrière intestinale via la veine porte. Les bactéries intestinales sont capables de métaboliser les nutriments et macromolécules endogènes, générant par là une large gamme de co-métabolites (ainsi nommés, en faisant référence à l'implication conjointe du métabolisme bactérien et du métabolisme de l'hôte qui mène à leur production). Ces co-métabolites, qui ciblent notamment le foie, peuvent présenter des propriétés métaboliques, immunitaires et/ou neuro-actives, soit bénéfiques, soit néfastes (3). Le mécanisme à l'origine de ces effets dans le contexte de la NAFLD est de plus en plus étudié.

Dysbiose de l'intestin dans la stéatose hépatique non alcoolique

Les implications des changements du microbiote dans la NAFLD ont longtemps été suggérées et sont progressivement explorées grâce aux techniques de séquençage de nouvelle génération. Ces dernières années, il a été démontré que la composition du microbiote des patients NAFLD et NASH diffère des individus en bonne santé à des degrés variables (4), quels que soient l'apport calorique et l'IMC (5). Dans une étude pionnière, Le Roy et ses collaborateurs (6) ont démontré que les souris nourries avec un régime identique en lipides et avec des antécédents génétiques similaires développaient différents niveaux de stéatose corrélés aux différences de composition microbienne intestinale. La susceptibilité au développement de la NAFLD est transmissible via le transfert de microbiote intestinal chez la souris, ce qui met en évidence l'impact direct du microbiote sur le métabolisme hépatique. Les mécanismes par lesquels le microbiote influe sur le métabolisme hépatique ne sont toutefois

pas pleinement élucidés. Tout comme dans l'obésité, l'intégrité de la barrière intestinale peut être compromise, menant à une translocation de lipopolysaccharides (LPS), et une augmentation modérée mais chronique de son taux sanguin responsable de l'«endotoxémie métabolique». Celle-ci contribue à une perturbation du métabolisme des lipides hépatiques (7). L'inflammation intestinale causée par la dysbiose favorise également la progression de la NAFLD (8). Enfin, des changements de la composition du microbiote induisent des modifications de la production de métabolites microbiens susceptibles de modifier le métabolisme des lipides et les processus inflammatoires dans le foie (9).

Une augmentation de l'abondance du genre *Prevotella* a été observée chez les enfants NASH et NAFLD (10, 11), tandis qu'une diminution a été rapportée chez les adultes (12). La pertinence du genre *Prevotella* en tant que facteur de risque ou marqueur de stéatose dépendrait donc de l'âge du patient. Les données concernant l'abondance de *Roseburia* sont également divergentes: certains auteurs ont décrit une diminution de leur nombre chez des patients NASH adultes (5) et enfants (10), tandis que d'autres ont observé une augmentation chez des enfants NAFLD (41), indiquant une variation possible de l'abondance de ce genre bactérien avec la sévérité de la stéatose. Une diminution de l'abondance des genres *Ruminococcus* (5, 13), *Coproccoccus* (13) et *Faecalibacterium* (13, 14), en particulier le *F. prausnitzii* – une espèce anti-inflammatoire – a été observée chez des patients atteints de NAFLD et de NASH tandis qu'une augmentation du genre *Lactobacillus* ont été observée (5, 15). De nombreuses bactéries de la famille des *Ruminococcaceae* sont des producteurs de butyrate, un des acides gras à chaîne courte

(AGCC) jouant un rôle régulateur important sur les fonctions clés intestinales. De même, le genre *Lactobacillus* comprend différentes espèces qui pourraient être impliquées dans la régulation des cellules immunitaires, notamment au niveau du foie. Des études sur de plus grandes cohortes bien caractérisées sont nécessaires pour établir des associations robustes entre des taxons bactériens spécifiques et les pathologies hépatiques.

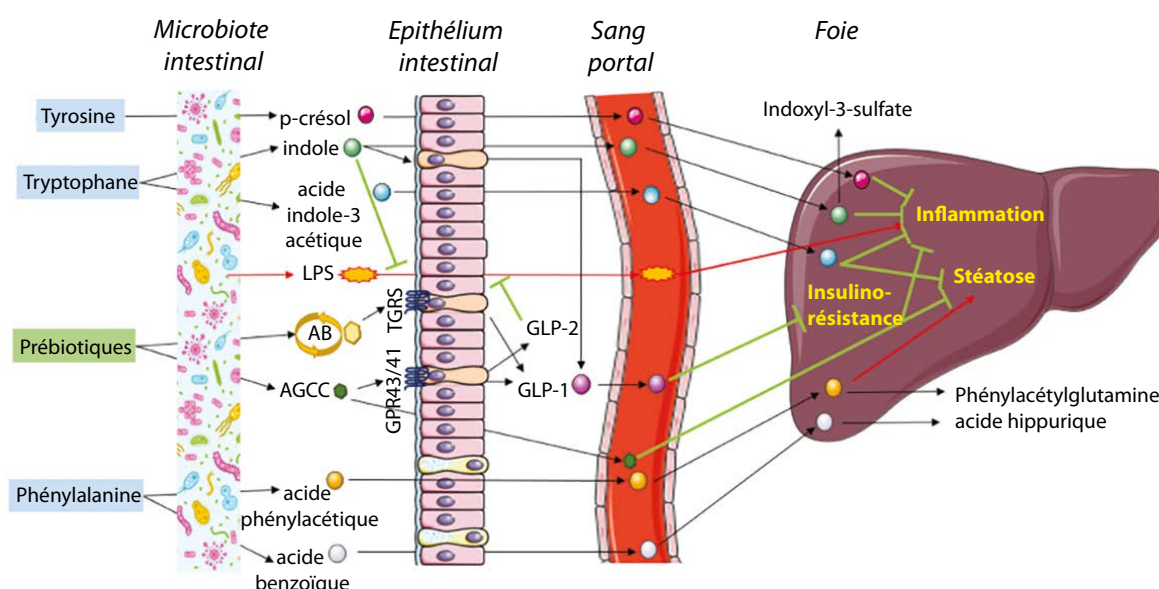
Même si l'on parle de stéato-hépatite non alcoolique, certaines études suggèrent que la présence de certaines bactéries dans l'intestin peut promouvoir la production «in situ» d'éthanol, ce qui pourrait contribuer également à l'apparition d'altérations hépatiques. C'est le cas de certaines souches d'*E. coli* qui sont présentes en plus grand nombre dans l'intestin d'enfants et adolescents obèses présentant un NASH par rapport à une population obèse ne présentant pas de pathologie hépatique. Ce fait s'accompagne d'une augmentation de la concentration sérique en éthanol chez les patients NASH obèses qui ne consomment pas de boissons alcoolisées (10). Plus récemment, il a montré que des souches de *Klebsiella pneumoniae* produisant de larges quantités d'alcool par fermentation, se retrouvent en large pourcentage dans une cohorte chinoise de patients NAFLD (16).

Comment les nutriments influencent-ils l'axe intestin-foie?

Le régime alimentaire est l'un des principaux déclencheurs de la NAFLD. Or les nutriments sont aussi métabolisés par le microbiote intestinal. Le microbiote intestinal a la capacité de produire une large gamme de composés qui jouent un rôle majeur dans la régulation métabolique et inflammatoire des organes à distance tels que le foie par la circulation porte (**Figure 1**).

Figure 1:

Contribution des métabolites bactériens dérivés d'acides aminés ou de prébiotiques dans l'axe intestin-foie. La plupart des résultats illustrés dans la figure ont été obtenus à l'aide de modèles murins d'obésité ou de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).



Adapté de Knudsen et ses collaborateurs (17). Les flèches rouges indiquent des effets néfastes, les flèches vertes illustrent des contributions bénéfiques. AB: acides biliaires; AGCC: acides gras à chaîne courte; GLP1/2: glucagon-like peptide 1 ou 2.

Acides gras à chaîne courte (AGCC)

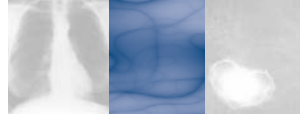
Les acides acétique, propionique et butyrique sont les principaux produits de la fermentation des glucides par les micro-organismes intestinaux; leurs taux dans l'intestin varient entre 50 et 100mmol/l (18). Les AGCC ramifiés sont quant à eux produits à partir de la fermentation d'acides aminés (19). Les types et les quantités d'AGCC produits dans l'intestin sont dépendants de la quantité ingérée de glucides non digestibles, ainsi que de l'activité saccharolytique du microbiote intestinal. Le butyrate est principalement utilisé comme substrat énergétique dans le colonocyte, tandis que l'acétate et le propionate peuvent être utilisés comme substrats pour la synthèse des

acides gras et du glucose, respectivement. Chez les rongeurs, il a été démontré que les AGCC réduisaient la synthèse du cholestérol hépatique et diminuaient l'activité de la synthase des acides gras hépatique (FAS), augmentait l'oxydation des acides gras, et par conséquent diminuait la teneur hépatique en lipides (20, 21). Les AGCC agissent sur les récepteurs couplés à la protéine G (GPR41 et GPR43) des cellules L intestinales entéroendocrines qui peuvent influencer le métabolisme hépatique via la production de GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*). Cette hormone intestinale peut agir directement sur les hépatocytes, en activant les gènes impliqués dans la β -oxydation des acides gras et la sensibilité à l'insuline (22). Il est également connu que les AGCC modulent

la production de médiateurs pro- et anti-inflammatoires par les cellules immunitaires, notamment par la liaison aux récepteurs GPR43 (23) qui a été impliqué dans le contrôle de l'homéostasie du glucose (24) et du métabolisme des lipides (25) chez la souris. Il est aussi intéressant de noter que le butyrate régule PPAR α pour stimuler la β -oxydation des acides gras hépatiques et inhiber l'inflammation dans les cas de NAFLD induite par un régime riche en graisses (21).

Acides biliaires (AB)

Les AB sont des molécules de signalisation et des régulateurs métaboliques importants qui contrôlent l'homéostasie du glucose et des lipides [pour revue, voir (26)]. Les AB



MÉTABOLISME

synthétisés dans le foie à partir du cholestérol et conjugués à la taurine ou à la glycine sur la chaîne latérale sont appelés des AB primaires. Une fois sécrétés dans l'intestin par voie biliaire, ils subissent des réactions catalysées par les bactéries intestinales, notamment une déconjugaison, une réduction, une épimérisation menant aux AB secondaires. Les AB sont des molécules de signalisation qui régulent de manière coordonnée le métabolisme et l'inflammation via le récepteur (FXR et TGR5) (27). Ces récepteurs contrôlent l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme des AB, des lipides et des glucides, la dépense énergétique et l'inflammation. Chez les rongeurs, l'activation de FXR inhibe la lipogenèse, l'inflammation et la fibrose hépatique.

Dérivés d'acides aminés aromatiques (AAA)

Les métabolites bactériens dérivés d'AAA (tryptophane, phénylalanine et tyrosine) peuvent être métabolisés par les enzymes intestinales et hépatiques de l'hôte. Ces «co-métabolites hôte-microbiote» peuvent être détectés dans le plasma ou l'urine de souris conventionnelles, mais pas chez des souris dépourvues de microbiote intestinal [modèle de souris traitées avec des antibiotiques ou souris *germ free* (28, 29)]. Des études récentes montrent qu'ils jouent un rôle essentiel dans l'axe intestin-foie, certains d'entre eux protégeant le métabolisme hépatique et l'inflammation (indole, acide indole-3-acétique) tandis que d'autres (acide phénylacétique) contribuent potentiellement à la progression de la stéatose (Figure 1). Cependant, les effets hépatiques de la plupart des métabolites bactériens d'AAA n'ont pas encore été caractérisés. De plus, *in vivo*, ces métabolites atteignent le foie de manière concomitante, ce qui pourrait induire des effets antagonistes ou synergiques entre eux, mais cette hypo-

thèse reste à vérifier. Notons qu'une étude menée sur des cohortes de patients atteints de NAFLD ont pu soutenir le rôle de certains de ces métabolites, notamment celui de l'acide phénylacétique (30).

Études d'intervention avec des probiotiques et des prébiotiques dans la NAFLD

Les probiotiques sont des micro-organismes sélectionnés qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte. Les prébiotiques incluent un large panel de nutriments non digestibles qui sont utilisés par les bactéries intestinales et génèrent des effets physiologiques bénéfiques (31). Les fructanes de type inuline (ITF) ont été les premiers à être reconnus comme prébiotiques, avec les (galacto-)oligosaccharides du lait maternel. Une revue systématique et une méta-analyse récente ont été publiées sur les thérapies prébiotiques, probiotiques et synbiotiques (combinaison de probiotiques et de prébiotiques) pour les patients atteints de NAFLD dans des essais contrôlés randomisés suggérant l'utilité d'approches thérapeutiques basées sur la modulation du microbiote dans le traitement de NAFLD (32). Des recherches chez l'animal et chez l'homme ont montré que les ITF amélioreraient plusieurs facteurs de risque métaboliques associés à la NAFLD, notamment la dysbiose microbienne intestinale, la perméabilité intestinale, l'endotoxémie, l'inflammation, la glycémie et la lipogenèse hépatique (33). Les ITF induisent la sécrétion de GLP-2 (co-sécrétée avec le GLP-1 par les cellules L) qui est impliquée dans l'inflammation systémique de bas grade chez les souris obèses. La diminution de l'absorption de LPS par une amélioration de l'expression et de l'activité des protéines impliquées dans la fonction de barrière

intestinale (ZO-1 et Occludine) se produit chez les animaux traités par prébiotiques. En outre, nos données suggèrent que la modification de la composition microbienne à l'aide des ITF avait un impact important sur la production de AB secondaires et pouvait contribuer à l'amélioration de la santé de l'hôte (34).

Les prébiotiques ITF pourraient avoir aussi un impact bénéfique sur la lipogenèse hépatique chez l'homme en bonne santé (35). Notre équipe a précédemment montré que la supplémentation en ITF pendant huit semaines diminuait de manière significative les taux sériques d'AST chez les patients atteints de NASH (36). Dans ce contexte, d'importantes études d'intervention humaine sont actuellement en cours chez des patients obèses et atteints de la NAFLD. La conception d'un premier essai clinique réalisé chez des patients en surpoids et présentant une stéatose NAFLD confirmée a été publiée récemment (37). Une étude d'intervention multicentrique chez des patients obèses présentant des comorbidités a été menée dans le cadre du projet FOOD4GUT, qui visait à mieux comprendre le rôle joué par les prébiotiques ITF présents dans les légumes sur l'homéostasie et la santé du microbiote intestinal (<https://sites.uclouvain.be/FOOD4GUT/>). Un tel protocole permettra d'évaluer l'effet potentiel sur les troubles hépatiques, car l'accumulation de graisse dans le foie et les fibroses ont été évaluées par échographie (Fibroscan) ainsi qu'au travers la mesure de biomarqueurs.

Les approches synbiotiques, associant prébiotiques et probiotiques, ont également été testées dans le contexte de la NAFLD. Un essai clinique important est actuellement en cours chez des patients NAFLD consommant 4 g / deux fois par jour d'ITF en

association avec *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 (étude INSYTE) (38).

En plus des approches pré-, pro- et synbiotiques, il a été proposé que le transfert du microbiote de volontaires «sains» à des patients obèses puisse être utile. À ce jour, il n'existe pas de données sur ce type d'approche chez les patients NAFLD.

Conclusions et perspectives

En conclusion, peu d'études sont disponibles sur l'impact bénéfique des approches nutritionnelles modulant la composition du microbiote intestinal pour le traitement de la NAFLD. Les données disponibles suggèrent que la modulation du microbiote intestinal par les pré-, pro- et les synbiotiques pourrait réduire l'accumulation de graisse dans le foie et les concentrations sériques des enzymes hépatiques. Les essais cliniques en cours chez des patients obèses et des patients atteints de NAFLD (études FOOD4GUT, INSYTE) pourraient mettre en évidence le rôle du microbiote intestinal dans la gestion des désordres hépatiques par les prébiotiques et/ou les probiotiques. Les recherches à venir devraient examiner les limites des biomarqueurs actuellement utilisés pour le diagnostic et la progression de la NAFLD, en plus des défis inhérents aux thérapies microbiennes personnalisées. L'identification de nouvelles classes de métabolites bactériens bioactifs ouvre la voie à l'élaboration de stratégies nutritionnelles visant à contrôler leur production par le microbiote et, à terme, à lutter contre les maladies hépatiques et les dysfonctionnements métaboliques associés.

Remerciements

Ce travail est soutenu par la Wallonie (projet FOOD4GUT, convention 1318148).

Références

- Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8263-76.
- Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, Chang EB. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. *Cell Host Microbe*. 2017;22(5):589-99.
- Husted AS, Traulsen M, Rudenko O, Hjorth SA, Schwartz TW. GPCR-Mediated Signaling of Metabolites. *Cell Metab*. 2017;25(4):777-96.
- Abdou RM, Zhu L, Baker RD, Baker SS. Gut Microbiota of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1268-81.
- Duarte SMB, Stefano JT, Miele L, Ponziani FR, Souza-Basqueira M, Okada L, et al. Gut microbiome composition in lean patients with NASH is associated with liver damage independent of caloric intake: A prospective pilot study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(4):369-84.
- Le Roy T, Llopis M, Lepage P, Bruneau A, Rabot S, Bevilacqua C, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*. 2013;62(12):1787-94.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-72.
- Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Stroum T, et al. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012;482:179.
- Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, Shibolet O, Elinav E. Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Molecular Metabolism*. 2016;5(9):782-94.
- Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57(2):601-9.
- Michail S, Lin M, Frey MR, Fanter R, Paliy O, Hilbush B, et al. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol*. 2015;91(2):1-9.
- Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizzane L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764-75.
- Da Silva HE, Teterina A, Comelli EM, Taibi A, Arendt BM, Fischer SE, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with dysbiosis independent of body mass index and insulin resistance. *Sci Rep*. 2018;8(1):1466.
- Wong VW, Tse CH, Lam TT, Wong GL, Chim AM, Chu WC, et al. Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis—a longitudinal study. *PLoS One*. 2013;8(4):e62885.
- Jiang W, Wu N, Wang X, Chi Y, Zhang Y, Qiu X, et al. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2015;5:8096.
- Yuan J, Chen C, Cui J, Lu J, Yan C, Wei X, et al. Fatty Liver Disease Caused by High-Alcohol-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Cell Metab*. 2019;30(4):675-88 e7.
- Delzenne NM, Knudsen C, Beaumont M, Rodriguez J, Neyrinck AM, Bindels LB. Contribution of the gut microbiota to the regulation of host metabolism and energy balance: a focus on the gut-liver axis. *Proc Nutr Soc*. 2019;78(3):319-28.
- Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(7):412-25.
- Nyangale EP, Mottram DS, Gibson GR. Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis. *J Proteome Res*. 2012;11(12):5573-85.
- Demigne C, Morand C, Levrat MA, Besson C, Moundras C, Remesy C. Effect of propionate on fatty acid and cholesterol synthesis and on acetate metabolism in isolated rat hepatocytes. *Br J Nutr*. 1995;74(2):209-19.
- Sun B, Jia Y, Hong J, Sun Q, Gao S, Hu Y, et al. Sodium Butyrate Ameliorates High-Fat-Diet-Induced Non-alcoholic Fatty Liver Disease through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha-Mediated Activation of beta Oxidation and Suppression of Inflammation. *J Agric Food Chem*. 2018;66(29):7633-42.
- Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International*. 2011;31(9):1285-97.
- Bindels LB, Dewulf EM, Delzenne NM. GPR43/FFA2: physiopathological relevance and therapeutic prospects. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013;34(4):226-32.
- Bjursell M, Admyre T, Goransson M, Marley AE, Smith DM, Oskarsson J, et al. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;300(1):E211-20.
- Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura T, Kimura K, Maeda T, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nature Communications*. 2013;4:1829.
- Fu ZD, Cui JY. Remote Sensing between Liver and Intestine: Importance of Microbial Metabolites. *Curr Pharmacol Rep*. 2017;3(3):101-13.
- Chavez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, Staels B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1679-94.e3.
- Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(10):3698-703.
- Zheng X, Xie G, Zhao A, Zhao L, Yao C, Chiu NH, et al. The fingerprints of gut microbial-mammalian co-metabolism. *J Proteome Res*. 2011;10(12):5512-22.
- Hoyle S, Fernandez-Real JM, Federici M, Serino M, Abbott J, Charpentier J, et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women. *Nat Med*. 2018;24(7):1070-80.
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491-502.
- Loman BR, Hernandez-Saavedra D, An R, Rector RS. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2018.
- Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr*. 2011;31:15-31.
- Catry E, Bindels LB, Tailleux A, Lestavel S, Neyrinck AM, Goossens JF, et al. Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: preclinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction. *Gut*. 2018;67(2):271-83.
- Letexier D, Diraison F, Beylot M. Addition of inulin to a moderately high-carbohydrate diet reduces hepatic lipogenesis and plasma triacylglycerol concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(3):559-64.
- Daubioul CA, Horsmans Y, Lambert P, Danse E, Delzenne NM. Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(5):723-6.
- Lambert JE, Parnell JA, Eksteen B, Raman M, Bomhof MR, Rioux KP, et al. Gut microbiota manipulation with prebiotics in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial protocol. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:169.
- Scorletti E, Afolabi PR, Miles EA, Smith DE, Alamehmad A, Alshathry A, et al. Design and rationale of the INSYTE study: A randomised, placebo controlled study to test the efficacy of a synbiotic on liver fat, disease biomarkers and intestinal microbiota in non-alcoholic fatty liver disease. *Contemp Clin Trials*. 2018;71:113-23.